

Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (ВОГ/OMGE)

Вакцинация против гепатита В у взрослых

Содержание

1. Определение
2. Эпидемиология вирусного гепатита В (ВГВ)
3. Группы риска и факторы риска инфицирования гепатитом В
4. Диагноз и дифференциальный диагноз
5. Вакцины и вакцинация против ВГВ
6. Лечение ВГВ
7. Указатель материалов в Интернете
8. Комментария и пожелания читателей, приглашение к сотрудничеству

1. Определение

Гепатит В является вирусным заболеванием, вызываемым вирусом гепатита В (ВГВ). Данный вирус распространен по всему миру, он обнаруживается во всех биологических жидкостях организма с острой или хронической инфекцией, а также у бессимптомных носителей; данный вид гепатита преимущественно передается парентеральным путем, прежде всего, при трансфузии крови или применении общих игл. Крайне редко наблюдается оральная передача вируса. Частой причиной инфицирования являются сексуальные контакты. Медицинские работники относятся к группе высокого риска (опасность заражения при работе с инфицированными иглами)

2. Эпидемиология гепатита В

Приблизительно 30% населения Земли, что составляет около 2 миллиардов людей, имеет серологические признаки инфекционного процесса, обусловленного ВГВ. Из этого числа примерно 350 миллионов лиц имеют хронический гепатит В и ежегодно один миллион носителей погибает от цирроза печени и рака печени.

Вирусный гепатит В распространен по всей планете, но его эндемичность отличается в разных регионах. К регионам со значительной распространенностью относятся: Китай, Юго-Восточная Азия, районы Африки к югу от Сахары, большинство островов Тихого океана и бассейн Амазонки.

В развитых странах мира гепатит В поражает лиц, относящихся к группе риска, а в развивающихся странах это заболевание в большей степени поражает детей. Поэтому программы вакцинации в этих районах лучше фокусировать на иммунизации младенцев и детей, в то время, как в

странах Западного мира необходимо вакцинировать взрослых, относящихся к группам риска, в том числе, медработников.

Инфицирование вирусом гепатита В ведет к развитию 4 возможных форм заболевания:

- Фульминантный гепатит
- Выздоровление после острой фазы инфекции
- Переход в хроническому гепатиту В
- Состояние хронического носительства

Иммунологические особенности пациента и/или пока еще неизвестные характеристики вируса обуславливают возникновение той или иной формы заболевания. Важную роль играет возраст больного, в котором он подвергся инфицированию. У детей в возрасте до 1 года хроническая инфекция развивается в 80-90 % случаев, в возрасте между 1 и 5 годами частота перехода в хроническую форму составляет 30-50 %. Для сравнения, только у 30-50 % инфицированных вирусом гепатита В взрослых проявляются клинические симптомы этого заболевания и только у 2-6 % из них инфекция переходит в хроническое течение.

3. Группы и факторы риска инфицирования вирусом гепатита В

Группы риска среди взрослых

- Работники здравоохранения
- Работники органов правопорядка
- Мигранты
- Часто путешествующие лица
- Посетители ночлежек и беженцы
- Военные
- Туристы
- Студенты
- Лица, имеющие многочисленные сексуальные контакты
- Лица, часто получающие парэнтеральные лекарственные препараты
- Доноры крови
- Гемодиализные больные
- Пожарные
- Больные гемофилией

Пути передачи вируса гепатита В

ВГВ обнаруживается в различных жидкостях организма - кровь, слюну, семенную жидкость, мочу. Путь передачи через грудное молоко остается сомнительным.

Передача вируса может произойти:

- ❖ перинатально – от матери к ребенку при рождении
 - ❖ От ребенка ребенку
- ❖ парэнтерально (инъекции и трансфузии):
 - а) использование нестерильных инструментов, игл для выполнения татуировки, стоматологических инструментов, других острых предметов
- ❖ при половом контакте
 - а) незащищенный секс (гетеросексуальные и гомосексуальные контакты)

ВГВ передается через поврежденную кожу или попадании на слизистые оболочки контаминированной крови или какой-либо другой жидкости. Самая высокая концентрация вируса обнаружена в крови и серозных экссудатах.

Следует соблюдать осторожность в следующих ситуациях

- ❖ При тесных объятиях
- ❖ При крепких рукопожатиях
- ❖ Приготовлении пищи
- ❖ Посещении бассейнов

В настоящее время нет данных, доказывающих влияние вакцинации против ВГВ на течение рассеяного склероза.

4. Диагноз и дифференциальный диагноз

Наиболее часто встречающимися симптомами острого гепатита В являются слабость и быстрая утомляемость. Лихорадка, мышечные и суставные боли так же, как и тошнота возникают крайне редко. Некоторые больные отмечают, что моча у них становится более темной, а кожа приобретает желтоватый оттенок (желтуха).

Главные признаки	Дополнительные симптомы
Слабость, утомляемость	Потеря массы тела
Недомогание	Депрессия
Желтуха	Беспокойство, возбудимость
Лихорадка	Головная боль
Мышечные и суставные боли	Расстройство сна
	Дискомфорт в правой половине живота
	Кожный зуд
	Тошнота
	Потеря аппетита

Вирус гепатита В является одним из пяти известных на сегодняшний день вирусов, вызывающих гепатит (вирусы гепатита А, В, С, D, E). Острая стадия заболеваний, вызванная всеми этими вирусами, может иметь сходные клинические признаки. Поэтому требуется проведение

серологических тестов для выявления характера возбудителя в каждом случае заболевания. Дифференциальную диагностику следует проводить с цитомегаловирусной, герпетической инфекцией, инфицированием вирусом Эпштейн-Бара.

На сегодняшний день возможно проведение большого набора серологических тестов с использованием антигенов и антител против вируса гепатита В. HBeAg-негативные мутанты составляют отдельную группу больных.

Антигены :

- ❖ Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) для подтверждения наличия вируса
- ❖ Антиген вируса гепатита В (HBeAg) указывает на репликацию вируса

Антитела :

- ❖ Антитела к поверхностному антигену HBsAg (анти-HBs)
- ❖ Антитела к сердцевине вируса гепатита В (анти-HBcore, антикоровские антитела); эти антитела могут являться либо IgM (острый процесс), либо IgG (хронический процесс).
- ❖ Антитела к HBeAg (HBe) указывают на низкую инфекционность и возможное выздоровление.

Другими маркерами инфекции могут быть

- ❖ ДНК ВГВ – указывает на присутствие вируса.
- ❖ ДНК полимеразы - определяет наличие ДНК ВГВ.
- ❖ HBsAg в клетках печени - окраска по Орсейну - клетки Shakata - HBsAg обнаруживается внутри гепатоцитов

Серологические маркеры инфекционного процесса, вызванного вирусом гепатита В, отличаются в зависимости от характера инфекционного процесса- острого или хронического.

- ❖ Диагноз острого гепатита В устанавливается на основании выявления антител класса IgM к антигену сердцевины вируса гепатита В (IgM анти-HBcore, антикоровские антитела) в сыворотке; IgM анти-HBcore обычно выявляется в острый период инфекционного процесса и выявляемость его снижается до минимального уровня через 6 месяцев. IgG анти-HBcore выявляется в течение длительного периода, как маркер перенесенной инфекции. Анти-HBs становится доступным для определения у тех больных, у которых нет прогрессирования хронического заболевания. Наличие анти-HBs обычно указывает на процесс выздоровления и повышение иммунного статуса против реинфицирования.

- ❖ У больных с хроническим гепатитом В как HbsAg, так и IgG анти-HBc выявляются устойчиво в течение длительного периода - обычно в течение всей жизни. Таким образом, отрицательный тест

на IgM HBc с одновременным положительным тестом на HbsAg в сыворотке обычно указывают на то, что пациент болен хроническим гепатитом В.

5. Вакцины и вакцинация против вирусного гепатита В

Начиная с открытия вируса гепатита типа В 35 лет тому назад вакцинация продолжает оставаться лучшим способом профилактики этого заболевания.

В настоящее время используется 2 типа вакцин против вирусного гепатита В:

- ❖ Рекомбинантная или изготовленная методом генной инженерии вакцина. При этом клонированный ген HBsAg в дрожжевые клетки или в клетки млекопитающих позволяет им синтезировать поверхностный антиген ВГВ. Обе эти вакцины состоят из суспензии поверхностного антигена вируса гепатита В. Изготовленные в разных странах вакцины имеют те или иные особенности изготовления.
- ❖ Человеческая вакцина изготавливается путем выделения и очищения HbsAg из плазмы больных с хроническим гепатитом В. Во всем мире изготавливается около 15 различных типов такой вакцины.

Между двумя типами вакцин нет существенных отличий, учитывающих безопасность использования, иммуногенность или эффективность.

Вакцины против ВГВ создают в организме человека высокий защитный (>10 МЕ/мл) уровень антител к HbsAg у 95% детей и у 90% взрослых. Ревакцинация необходима у 30-50 % лиц, которые должным образом не отреагировали на первичную вакцинацию. Не рекомендуется проводить повторную ревакцинацию тем лицам, которые не отреагировали образованием иммунитета после двух серий вакцинации (6 дозировок).

Методика вакцинации отличается в случае ее проведения до контакта с вирусом и после контакта с ним.

Вакцинация до контакта с вирусом

Эти указания особенно важны для лиц, относящихся к группам риска. Можно применять два типа рекомбинантных вакцин, которые имеют одинаковую эффективность, но различаются по дозировкам.

Recomfivax-HB (10µg HbsAg)

Дети младше 11 лет, матери которых негативны по HBsAg	2.5 µg
Дети младше 11 лет, матери которых позитивны по HBsAg	5 µg
Дети от 11 до 19 лет	5 µg
Иммунокомпетентные взрослые	10 µg
Взрослые со сниженным иммунитетом	40 µg

Гемодиализные больные	40 µg
<u>Engerix (20 µg HbsAg)</u>	
Дети младше 10 лет	10 µg
Дети старше 10 лет	20 µg
Взрослые	20 µg
Взрослые со сниженным иммунитетом	40 µg
Гемодиализные больные	40 µg

Вакцинация после контакта с вирусом

Рекомендуется применение иммуноглобулина против гепатита В (HBIG) совместно с вакциной.

Это особенно важно учитывать при вакцинировании новорожденных от инфицированных гепатитом В матерей, у которых немедленная иммунизация предотвращает развитие инфекции. Очень важно начать иммунизацию в первые 24 часа. Нет доказательств эффективности вакцинации, проведенной после 7 дней.

Прямой контакт (чрескожная инокуляция или попадание на слизистую) HBsAg-позитивной жидкости (например, при повреждении кожи инъекционной иглой):

- ❖ Однократное введение иммуноглобулина против вируса гепатита В в дозе 0.06 мл/кг (в наиболее минимально возможные сроки)
- ❖ Последующий полный курс вакцинации против ВГВ (в течение 7 дней)

Прямой контакт (сексуальный контакт с больным гепатитом В):

- ❖ Однократное введение иммуноглобулина против вируса гепатита В в дозе 0.06 мл/кг (в течение 14 дней)
- ❖ Последующий полный курс вакцинации против ВГВ

Противопоказания и побочные эффекты

- ❖ Тяжелая аллергическая реакция на предшествующее введение вакцины
- ❖ Тяжелая аллергическая реакция на пекарские дрожжи (используемые при изготовлении хлеба) - в этом случае необходимо использовать вакцину, изготовленную из плазмы больного гепатитом В
- ❖ Лихорадка > 38.5°C

Следующие состояния не являются строгими противопоказаниями для проведения вакцинации против ВГВ:

- ❖ Любое нетяжелое заболевание - инфекция респираторного тракта или диарея с температурой ниже 38.5 гр.С
- ❖ Аллергия или астма
- ❖ Применение антибиотиков

- ❖ Наличие инфекции ВИЧ (хотя на сегодняшний день нет достаточно данных по эффективности вакцинации у ВИЧ-инфицированных новорожденных)
- ❖ Кормление грудью
- ❖ Хронические заболевания
- ❖ Неврологические заболевания в стабильном состоянии
- ❖ Преждевременное рождение или низкий вес новорожденного
- ❖ Желтуха при рождении
- ❖ Беременность

Дозировка и график вакцинации

Вакцинация младенцев, детей, подростков и взрослых представляет собой многоэтапный процесс, при котором первые две инъекции выполняются в течение одного месяца отдельно, а 3 инъекция через 6 месяцев.

Образование адекватного специфического иммунитета достигается у 90% иммунокомпетентных взрослых лиц, но он может снизиться с возрастом. Количество таких случаев достигает 85% у лиц старше 40 лет и 75% у лиц старше 60 лет. Вакцинация лиц со сниженным иммунитетом менее эффективна, к ним можно отнести:

- ❖ ВИЧ инфицированных
- ❖ Больных, принимающих химиотерапию
- ❖ Лиц, принимающих стероидные гормоны
- ❖ Больных диабетом
- ❖ Хронических почечных больных
- ❖ Больных с циррозом печени
- ❖ Курящих
- ❖ Лиц, страдающих ожирением

Способы и место вакцинации

Дети	внутримышечное введение в передне-боковую часть бедра
Подростки	внутримышечное введение в дельтовидную мышцу
Взрослые	внутримышечное введение в дельтовидную мышцу

Инъекционное оборудование :

- ❖ Шприцы на 0.5, 1.0 или > 2.0 мл
- ❖ Иглы-25, 22 или 23 калибра

Термостабильность вакцины

- ❖ Хранение вакцины против ВГВ исключает замораживание, точка замораживания вакцины -0.5°C .
- ❖ Вакцина против ВГВ остается стабильной не менее 4 лет при хранении ее при температуре $2-8^{\circ}\text{C}$.

Вакцина против ГВВ достаточно устойчива к повышенной температуре и только незначительно теряет свою активность при хранении ее в течение 2-6 месяцев при температуре 37°C .

Исследование качества вакцины путем встряхивания

Если вы увидели, что вакцина замерзла, то применять ее не следует. Однако, вакцина могла быть заморожена раньше, а потом оттаяла. Исследование вакцины с помощью встряхивания проводится для выявления возможного ее замораживания.

- ❖ Сравните визуально вакцину, которую вы подозреваете в замораживании, с заведомо годной вакциной того же производителя.
- ❖ Встряхните флаконы с вакциной.
- ❖ Внимательно осмотрите содержимое.
- ❖ Оставьте оба флакона в вертикальном состоянии рядом на 15-30 минут.
- ❖ Не используйте вакцину в случае появления в ней осадка.

6. Лечение гепатита В.

1. Лечение острого гепатита

Спонтанное выздоровление после острого гепатита В происходит у 99 % ранее здоровых взрослых лиц. Противовирусная терапия таким образом не может улучшить результаты процента выздоровления и, следовательно, не требуется.

При фульминантном течении гепатита интенсивная терапия может увеличить процент выживания больных. Ортопеченоческая трансплантация печени является единственным доказанным методом лечения, которая может улучшить исход заболевания.

2. Лечение хронического гепатита

Лечение хронического гепатита малоэффективно и ограничено по длительности.

В настоящее время можно использовать три варианта лечения:

- ❖ Монотерапию интерфероном-α
- ❖ Ламивудин или другой нуклеозидный аналог (лобукавир, фамцикловир, адефовир, дипивоксил, энтекавир)
- ❖ Комбинированную терапию интерфероном-α с нуклеозидными аналогами

Контроль лечения должен базироваться на следующих показателях:

- ❖ Уровень печеночных трансаминаз (АСТ и АЛТ).
- ❖ Вирусологические анализы (наличие HBeAg или ДНК ВГВ в количестве $>10^5$ копий/мл)
- ❖ Биопсия печени (активность процесса, наличие фиброза)
- ❖ Вирусологические исследования для исключения инфицирования вирусами гепатитов С, D и ВИЧ

В случае низкой или умеренной активности заболевания рекомендуется проводить мониторинг уровня АЛТ.

В случае средней или тяжелой интенсивности процесса необходимо проводить лечение.

При составлении плана лечения необходимо дифференцировать тип хронического гепатита- HBeAg-положительный хронический гепатит В или HBeAg-отрицательный хронический гепатит В.

Уровень АЛТ используют для решения вопроса о необходимости проведения лечения больных с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В. Уровень АЛТ, не превышающий 35 МЕ следует считать нормальным.

1. Высокий уровень АЛТ	более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы
2. Средний уровень АЛТ	в 2-5 раз превышает верхнюю границу нормы
3. Низкий уровень АЛТ	менее чем в 2 раза превышает верхнюю границу нормы.

В зависимости от уровня АЛТ ламивудин и интерферон-α назначают более 50 % больным первой группы, 20-35 % больным второй группы, больным третьей группы эти препараты не назначают.

Лечение интерфероном-α

HBeAg-отрицательный хронический гепатит В

- ❖ Количество больных HBeAg-отрицательным хроническим гепатитом В увеличивается. Большинство из них инфицировано вирусом, содержащим стоп-кодон в преядерной области. Эти больные крайне резистентны к проводимому лечению, рецидив болезни у них наступает при прекращении лечения
- ❖ Лечение этих больных интерфероном-α не рекомендуется (исключение составляют случаи заболеваний с продолжительностью интерферонотерапии более 12 месяцев)

HBeAg-положительный хронический гепатит В

- ❖ Рекомендуется применять интерферон-α в следующих дозировках
 1. 5 миллионов единиц (МЕ) ежедневно или 10 МЕ 3 раза в неделю.
 2. 6 МЕ/кв. метр площади поверхности тела больного 3 раза в неделю детям, подкожно в течение 16 недель (лучше 32 недели).

Преимущества

- Короткий период лечения
- Отсутствие устойчивости к противовирусным препаратам (хотя образование устойчивых мутантов может быть инициировано предшествующим введением интерферона)
- Высокая эффективность лечения

Недостатки

- Высокая стоимость лечения
- Появление побочных эффектов (лечение интерфероном может сопровождаться резким обострением заболевания, иногда очень тяжелым)
- Парэнтеральное введение менее эффективно
- Вероятность декомпенсации функции печени

Противопоказания

- Психиатрические заболевания, в особенности, депрессия и тенденция к суициду
- Аутоиммунные или системные заболевания
- Тяжелая лейкопения или тромбоцитопения

Примечание : лечение не проводится больным с декомпенсированным циррозом.

Пегилированный интерферон

В настоящее время созданы новые формы интерферона, в которых агент ковалентно связан с полиэтиленгликолем (ПЕГ). Такой интерферон медленно выделяется в организм по мере разрушения ковалентных связей. ПЕГ-формы интерферона дают следующие преимущества при проведении лечения: их можно назначать один раз в неделю; с их помощью удастся длительно поддерживать в организме необходимую концентрацию препарата.

Лечение ламивудином

Длительное лечение ламивудином рекомендуется больным с прогрессирующим или декомпенсированным хроническим гепатитом В. В случае резкого нарушения функции печени, развития резистентности или появления признаков гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) может стать необходимой трансплантация печени.

Рекомендуемые дозы :

100мг ежедневно / per os

150 мг 2 р/ день у ВИЧ инфицированных больных и только в комбинации с другими антиретровирусными препаратами

Преимущества

- Легкий способ применения и контроля лечения
- Небольшое количество побочных эффектов.

- Хорошие результаты у некоторых групп больных (в более, чем 30 % случаев зарегистрировано исчезновения HBeAg)
- Эффективен у больных, которые не отвечают на лечение интерфероном

Недостатки

- Длительность положительного эффекта не столь продолжительная, как при применении интерферона-α.
- Очень часто лечение необходимо проводить длительное время- больше 12 месяцев
- Нет элиминации HBsAg
- Развитие устойчивости к препарату
(Новые формы нуклеозидов адефовир-ипивоксил, энтекавир, флуоротиацитадин применяются в случаях резистентности к ламивудину)

Комбинированное лечение интерфероном-α и ламивудином

На сегодняшний день не доказана большая эффективность комбинированной терапии по сравнению с монотерапией (интерфероном-α или ламивудином). Исследуются другие комбинации, которые могут дать лучший эффект и не вызывать резистентности.

Рецидив гепатита В после трансплантации печени

Как иммунная, так и противовирусная терапия имеют определенные ограничения. Применение иммуноглобулина к гепатиту В ассоциируется с рецидивом в 20-50% случаев у больных с наличием HBeAg или высоким уровнем в крови ДНК вируса гепатита В. Высокие дозы иммуноглобулина при их внутривенном введении гораздо более эффективны, чем стандартные дозы, но его применение ограничено высокой стоимостью. Применение одного ламивудина более удобно и экономично, однако эффективность его применения ограничена рецидивами заболевания в 25-30% случаев в первый год после прекращения лечения.

Информационные Web-сайты

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

8. Авторы руководства

Prof. RN Allan	Allan, B15 2TH, Birmingham	Robert.Allan@university-b.wmids.nhs.uk
Prof. Franco Bazzoli	Bazzoli, 40138, Bologna	bazzoli@alma.unibo.it
Dr. Philip Bornman	Bornman, 7925, Cape Town	bornman@curie.uct.ac.za
Dr Ding-Shinn Chen	Chen, 10016, Taipei	gest@ha.mc.ntu.edu.tw
Dr. Henry Cohen	Cohen, 11600, Montevideo	hcohen@chasque.apc.org
Prof. A. Elewaut	Elewaut, 9000, Gent	andre.elewaut@rug.ac.be
Dr. Suliman S. Fedail	Fedail, , Khartoum	fedail@hotmail.com
Prof. Michael Fried	Fried, 8091, Zürich	michael.fried@dim.usz.ch
Prof. Alfred Gangl	Gangl, 1090, Wien	alfred.gangl@univie.ac.at
Prof. Joseph E. Geenen	Geenen, 53215, Milwaukee	giconsults@aol.com
Dr. Saeed S. Hamid	Hamid, 74800, Karachi	saeed.hamid@aku.edu
Dr. Richard Hunt	Hunt, L8N 325, Hamilton / Ontario	huntr@fhs.mcmaster.ca
Prof. Günter J. Krejs	Krejs, 8036, Graz	guenter.krejs@kfunigraz.ac.at
Prof. Shiu-Kum Lam	Lam, , Hong Kong	mcwong@hkucc.hku.hk
Dr. Greger Lindberg	Lindberg, 14186, Huddinge //Stockholm	greger.lindberg@medhs.ki.se
Prof. Juan-R. Malagelada	Malagelada, 08035, Barcelona	malagelada@hg.vhebron.es
Prof. Peter Malferttheiner	Malferttheiner, 39120, Magdeburg	peter.malferttheiner@medizin.uni-magdeburg.de
Prof. Roque Saenz	Saenz, , Las Condes Santiago de Chile	schgastr@netline.cl
Dr. Nobuhiro Sato	Sato, 113-8421, Tokyo	nsato@med.juntendo.ac.jp
Prof. Mahesh V. Shah	Shah, , Nairobi	mv@wananchi.com
Dr. Pateek Sharma	Sharma, MO 64128, Kansas City	psharma@kumc.edu
Dr. Jose D. Sollano	Sollano, 1008, Manila	jsollano@metro.net.ph
Prof. Alan B.R. Thomson	Thomson, AB T6G 2C2, Edmonton	alan.thomson@ualberta.ca
Prof. Guido N. J. Tytgat	Tytgat, 1105 AZ, Amsterdam	g.n.tytgat@amc.uva.nl
Dr. Nimish Vakil	Vakil, 53233, Milwaukee , WI	nvakil2001us@yahoo.com
Dr. Hou Yu Liu	Yu Liu, 200032, Shanghai	hyliu@online.sh.cn

9. Приглашение читателей к сотрудничеству с авторами руководства

Комитет по составлению данного практического руководства с признательностью встретит все ваши замечания, комментарии и вопросы.

Не стесняйтесь нажать на кнопку “FEEDBACK” и высказать свое мнение и представить свой опыт по данной проблеме.

Вместе мы сможем сделать еще лучше!



FEEDBACK