

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

2 (05) 2013

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
КВ № 18717-7517P)
Учредители:
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца (Украина)
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь.
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.
Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция в Беларуси
Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Супрон А.В.
Технический редактор Каулькин С.В.
Корректор Ерошенко О.П.
220023 Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 612
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09
www.recipe.by
E-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»
Директор Ильина В.А.
Тел.: (+38 067) 363-65-05
E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»
При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж – 1500 экземпляров. Заказ
Цена свободная.

Отпечатано в типографии

Подписка в Украине:
индекс 68345 в каталоге ГП «Пресса»
и через офис ООО «Издательский дом
«Профессиональные издания».

По вопросам приобретения журнала в Беларуси
обращаться в редакцию.

Электронная версия журнала доступна
на сайтах издательства www.recipe.by
и научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Рецензируемое издание

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., Киев
Заместитель главного редактора Шкурба А.В., д.м.н., Киев
Ответственный секретарь Подолок О.А., к.м.н., Киев
E-mail: suint@mail.ru

Редакционный совет:
Председатель редакционного совета
Москаленко В.Ф., ректор Национального медицинского
университета имени А.А. Богомольца,
vice-президент НАМН Украины, академик НАМН Украины,
член-корр. НАПН Украины, профессор, д.м.н., Киев;

Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь;
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;
Дуйсенова А.К., проф., д.м.н., Алматы;
Жаворонок С.В., проф., д.м.н., Минск
Зайцев И.А., проф., д.м.н., Донецк;
Зинчук А. Н., проф., д.м.н., Львов;
Каримов И.З., проф., д.м.н., Симферополь;
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;
Котенко О.Г., д.м.н., Киев;
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Малый В.П., проф., д.м.н., Харьков;
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;
Рябоконе Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск
Сервецкий К.Л., проф., д.м.н., Одесса;
Харченко Н.В., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Широбоков В.П., академик НАН Украины,
член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.
Шостакович-Корецкая Л.Р. проф., д.м.н., Днепрпетровск

Редакционная коллегия:
Антоненко М.Ю., доцент, к.м.н., Киев;
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;
Корчинский Н.Ч., доцент, к.м.н., Киев
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;
Нетьяженко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Руденко А.А., проф., д.м.н., Киев;
Свиницкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;
Яворский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

© УП «Профессиональные издания», 2013

© Оформление и дизайн УП «Профессиональные издания», 2013

УДК 616.36-002-022.7:578.891]-084

Голубовская О.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovskaya O.A.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Специфическая профилактика вирусного гепатита А у пациентов с хроническим гепатитом С

Specific prophylaxis of viral hepatitis A in patients with chronic hepatitis C

Резюме

В статье представлены данные о заболеваемости вирусным гепатитом А в странах с разным уровнем социально-экономического развития, дана клиническая характеристика развития инфекционного процесса у лиц разного возраста, проанализированы причины тяжелого течения заболевания, среди которых особое внимание уделено хронической HCV-инфекции. С учетом выше изложенного, приведены рекомендации ВОЗ по специфической профилактике гепатита А, а также нормативные документы, регламентирующие вакцинацию против гепатита А в Украине. Дан анализ результатов многоцентрового исследования вакцины Хаврикс™ у лиц с хроническим вирусным гепатитом С, показавший ее высокую эффективность и безопасность.

Ключевые слова: гепатит А, фульминантная форма, вакцинация, HCV-инфекция.

Resume

The article presents data on the incidence of hepatitis A in countries with different levels of socio-economic development. Clinical characteristics of infection in people of different age are given. The causes of severe disease are analyzed and the special attention is paid to the chronic HCV infection. Taking into account all of the above the WHO recommendations on specific prevention of hepatitis A, as well as normative documents which regulate vaccination against hepatitis A in Ukraine are given. The analysis of the results of a multicenter study of Havrix™ vaccine in patients with chronic hepatitis C is presented, and it showed its high efficiency and safety.

Key words: hepatitis A, acute hepatic failure, vaccination, HCV-infection.

Вирус гепатита А (ВГА) представляет значительную проблему для общественного здравоохранения во всем мире, что связано с повсеместной распространенностью вируса, легкой передачей инфекции фекально-оральным путем и высокой восприимчивостью людей [1].

Заболеваемость гепатитом А тесно связана с социально-экономическим развитием страны. Серо-эпидемиологические исследования демонстрируют, что распространенность анти-ВГА антител среди населения колеблется от 15 до 100% в разных странах мира (рис. 1). Страны с разным уровнем дохода, по данным ВОЗ, имеют различную характеристику клинических форм болезни групп риска.

В странах с низким уровнем доходов (страны Африки и Южной Азии) распространенность антител анти-ВГА среди населения может превышать 90% среди лиц в возрасте до 10 лет. В таких странах контакт с ВГА, как правило, происходит до 5 лет, когда заболевание имеет бессимптомное течение. Таким образом, есть небольшое количество восприимчивых к инфекции подростков и взрослых и, как результат, небольшое количество клинически манифестных форм болезни [1].

В регионах с высоким уровнем доходов (Западная Европа, Канада, США, Япония, Корея, Сингапур) распространенность антител анти-ВГА очень низкая (< 50% населения получают иммунитет до 30 лет). В этих странах регистрируется вспышечная заболеваемость, а распространенность вируса гепатита А доминирует среди уязвимых групп населения (гомосексуалисты, лица, которые используют инъекционные наркотики, непривитые против гепатита А путешественники, которые путешествуют в высокоэндемичные регионы) [1].

В большинстве регионов со средним уровнем доходов (Азия, Восточная Европа, Ближний Восток, Латинская Америка) серологические исследования продемонстрировали смесь среднего (< 50% иммунных к 15-летнему возрасту) и низкого (< 50% иммунных к 30-летнему возрасту) уровней пораженности. В этих регионах, где значительное количество подростков и взрослых восприимчиво к инфекции, ВГА может циркулировать, приводя к возникновению вспышек; при этом гепатит А у подростков и взрослых ассоциируется с большим количеством манифестных острых форм заболевания.

Таким образом, существует парадокс – с переходом от высокой к средней эндемичности заболеваемость клинически значимыми формами гепатита А растет. Например, в 1988 г. во время большой вспышки в Шанхае более чем 300 000 лиц заболели на протяжении короткого промежутка времени манифестной формой гепатита А. Более чем 8000 этих больных нуждались в госпитализации и более чем 90% госпитализированных были в возрасте от 20 до 40 лет [1].

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 1,5 млн клинических случаев ВГА [1].

У детей младшего возраста ВГА чаще всего имеет бессимптомное течение, в то время как клинические симптомы заболевания более часто наблюдаются у взрослых. В отличие от гепатитов В и С, гепатит А не вызывает развитие хронической формы болезни. Показатель летальности при гепатите А варьирует в зависимости от возраста и колеблется от 0,1% среди детей в возрастной группе до 15 лет до 0,3% среди лиц в возрасте от 15 до 39 лет и до 2,1% среди взрослых в возрасте от 40 лет и

Гепатит А проходит полностью в более чем 99% случаев, хотя рецидивы отмечаются в 3–20% клинических случаев.



Рисунок 1
Географическая распространенность вируса гепатита А в мире [6]

старше. Фульминантная форма гепатита А наблюдается редко и ассоциируется с высокой смертностью. Например, в Аргентине в 0,4% случаев гепатита А среди детей развилась фульминантная форма заболевания с 60% летальностью [1].

На основе переоценки глобального бремени гепатита А, предыдущие расчеты ВОЗ демонстрируют рост числа случаев острого гепатита А с 177 млн в 1990 г. до 212 млн случаев в 2005 г. и числа смертельных исходов – с 30 238 в 1990 г. до 55 245 в 2005 г. Рост числа случаев, по данным расчетов, происходил в возрастных группах 2–14 лет и старше 30 лет [1].

В Украине проводится мониторинг данных заболеваемости гепатитом А и регистрация острых форм гепатита А. По данным официальной статистики, за последние 20 лет наблюдается уменьшение заболеваемости вирусным гепатитом А более чем в 60 раз: 1990 г. – 256,32 случаев на 100 000 населения; 2000 г. – 56,42 случая на 100 000 населения; 2011 г. – 3,93 случая на 100 000 населения. Однако эти данные не отображают истинной картины заболеваемости гепатитом А, что связано с недостаточным выявлением бессимптомных и субклинических форм, которые присущи современному ходу эпидемического процесса при ВГА [3, 5].

Лица с ослабленным иммунитетом и с хроническими заболеваниями печени представляют группу повышенного риска в отношении развития тяжелого или фульминантного гепатита А. Течение последней формы гепатита А характеризуется развитием печеночной недостаточности, которая связана с нарушением дезинтоксикационной функции и развитием энцефалопатии. Исследования последних лет, которые проведены в разных странах мира, достоверно подтвердили

Острый гепатит С редко заканчивается выздоровлением, в большинстве случаев (75–83%) процесс переходит в хроническую форму инфекции, которая в ряде случаев ведет к развитию цирроза или первичного рака печени [3].

Единственным надежным методом предупреждения заболевания является вакцинация, для которой с 1992 г. была создана инактивированная вакцина Хаврикс™ производства компании ГлаксосмитКляйн [4].

это положение. Так, данные Американского центра по контролю за заболеваемостью (CDC) свидетельствуют о высокой степени связи между летальностью от гепатита А и наличием сопутствующего хронического поражения печени (27,5%) и отсутствием таковой у пациентов без сопутствующей патологии печени (3,4%) [2].

Особенное значение имеет супер-инфицирование ВГА у больных хроническим гепатитом С (ХГС), который на сегодняшний момент является глобальной проблемой для систем охраны здоровья. На его долю приходится 20% острых гепатитов, 70% хронических гепатитов, 40% цирроза печени и 60% случаев гепатоцеллюлярной карциномы.

По некоторым данным, в мире сейчас насчитывается около 1 млрд человек, инфицированных ВГС, и более чем 350 000 человек умирает ежегодно от последствий этого заболевания. Украина относится к государствам со средним уровнем распространенности вирусного гепатита С (инфицировано около 3% населения, что составляет приблизительно 1 170 000 человек). Однако по результатам выборочного мониторинга групп риска показатель инфицированности вирусом гепатита С среди некоторых из них (медицинские работники, больные онкологическими и нефрологическими заболеваниями, пациенты, которые нуждаются в гемодиализе, ВИЧ-инфицированные) достигает 40–60%, что значительно превышает средние показатели в мире.

Острая форма вирусного гепатита С регистрируется с 2003 г. и частота ее остается стабильной – около 1 тысячи случаев в год [7]. Известно, что супер-инфекция другими гепатотропными вирусами приводит к более тяжелому течению гепатита С с возможным развитием фульминантных форм и с высоким показателем летальности.

По данным многоцентрового исследования, проведенного S. Vento, у пациентов с ХГС инфицирование ВГА приводит к увеличению риска развития фульминантного гепатита до 41% и летальности до 35%. В исследовании рекомендовано использование вакцины против гепатита А для всех хронических носителей ВГС из-за опасности развития острого поражения печени, угрожающей жизни, причиной которой является вирус гепатита А.

Долгие годы искусственный иммунитет против ВГА пытались создать с помощью введения специфического иммуноглобулина – препарата человеческой плазмы, в которой находятся нейтрализующие антитела.

Этот метод обеспечивал быструю, но кратковременную (3–4-месяца) защиту, потому что антитела не пополнялись, а распадались в организме, и не получил широкого применения.

Согласно рекомендациям ВОЗ, в высокоэндемичных регионах, где почти все лица инфицируются ВГА в детстве без клинических проявлений заболевания, широкомасштабные программы иммунизации не рекомендуются [1]. В странах с переходной экономикой, в которых относительно большой процент взрослого населения склонен к инфицированию ВГА, широкомасштабные программы иммунизации против гепатита А будут экономически эффективными и потому рекомендуются.

Целевая вакцинация групп повышенного риска должна рассматриваться на территориях с низкой или очень низкой эндемией с целью предоставления пользы для здоровья отдельных индивидуумов.

К группам повышенного риска относительно развития гепатита А относятся [1]:

- лица, которые путешествуют в высокоэндемичные регионы;
- лица, которые нуждаются в лечении препаратами крови;
- мужчины, которые предпочитают секс с мужчинами;
- лица, которые употребляют инъекционные наркотики;
- лица, которые имеют контакт с человекообразными приматами;
- лица с хроническими поражениями печени.

В Украине согласно Приказу №595 от 16.09.2011 г. вакцинация против гепатита А рекомендована для вакцинации по состоянию здоровья и групп повышенного риска инфицирования ВГА [8]:

- пациенты с хроническими поражениями печени (инфекционного и неинфекционного генеза);
- пациенты с трансплантацией печени;
- персонал учреждений общественного питания и предприятий пищевой промышленности, который принимает участие в приготовлении (производстве), транспортировке и реализации продуктов питания;
- военнослужащие, сотрудники МВД Украины, пожарники, персонал служб специального назначения (оперативные службы);
- персонал по обслуживанию водоочистительных сооружений, водопроводных сетей, по обслуживанию канализационных систем и канализационных очистительных сооружений;
- лица, которые принимают участие в миротворческих мероприятиях, предоставлении гуманитарной помощи и т.д.;
- лица, которые употребляют наркотические вещества внутривенно, ВИЧ-инфицированные,
- лица, которые проживают в эндемических регионах относительно гепатита А;
- лица, которые путешествуют в регионы с высокой эндемичностью гепатита А;
- лица, которые общались с больным гепатитом А в очагах инфекции.

Важный вопрос – определение экономической целесообразности использования вакцинации против гепатита А для лиц с хронической патологией печени, которая обусловлена ВГС. Для этого необходимо необходимо изучить некоторые показатели:

- число лиц, которые инфицированы ВГС без наличия антител к ВГА;
- число лиц с анти-ВГС, у которых инфицирование ВГА вызывало осложнения, которые угрожают жизни;
- интенсивность выработки антител в ответ на введение вакцины против гепатита А у пациентов из ВГС [3].

Результаты исследований последних лет показали, что иммунный ответ у пациентов с ХГС сходный с таковым у здоровых лиц.

Для сравнительной оценки безопасности и эффективности инактивированной вакцины против гепатита А – Хаврикс™ 1440 у больных с поражением печени было проведено открытое мультицентровое исследование.

Таблица 1
Удельный вес лиц, которые ответили созданием антител при вакцинации против гепатита А

Группы пациентов	Частота сероконверсии, %	
	1 месяц	7 месяцев
I – здоровые лица	93	98,2
II – больные ХГС	73,7	93,4
III – больные ХЗП* невирусной этиологии	83,1	95,2

Примечание: * – хроническое заболевание печени.

Все пациенты были разделены на три группы: в 1 группу (контрольную) вошли практически здоровые лица, во 2-ю группу – больные с ХГС и в 3-ю группу вошли больные с невирусным (преимущественно алкогольным) поражением печени. Стандартную дозу вакцины Хаврикс™ 1440 ЕД вводили внутримышечно дважды с интервалом в 6 месяцев. Отмечена хорошая переносимость вакцины и незначительные побочные эффекты слабой степени выраженности, которые проходили самостоятельно. Наименьший уровень сероконверсии во время первого обследования (через 1 месяц) был в группе больных ХГС, однако при последующем наблюдении (через 7 месяцев) количество лиц, которые ответили образованием анти-ВГА, достигал 94,3%. Отмечались также более низкие титры антител анти-ВГА у больных хроническим гепатитом С в сравнении со здоровыми лицами, однако выше необходимого протективного уровня в 10 МЕ/л (таб. 1) [2].

Полученные результаты позволили сделать следующие основные выводы относительно вакцинации против гепатита А у пациентов пациентов с ХГС:

- Исследуемая вакцина высоко иммуногенна у пациентов с ХГС;
- Только 6,6% пациентов с ВГС не отвечает созданием анти-ВГА после введения вакцины;
- Эта группа пациентов может нуждаться в более раннем введении дополнительной дозы вакцины;
- Хаврикс™ 1 440 хорошо переносится пациентами с ВГС.

По мнению экспертов, вакцинацию против гепатита А необходимо проводить как можно раньше, если диагностировано хроническое поражение печени, чтобы предупредить быстрое прогрессирование болезни и возможный смертельный исход в случае инфицирования ВГА [3].

В данное время существует возможность одновременной защиты от гепатитов А и В с помощью бивалентной вакцины Твинрикс™ производства компании ГлаксоСмитКляйн (Бельгия), которая уже используется во многих странах мира. Эффективность этой вакцины сравнима с моновалентными вакцинами против гепатитов А и В.

Современная вакцинация больных хроническими поражениями печени, особенно ВГС, против гепатита А является жизненно необходимой, потому что есть возможность развития молниеносных форм печеночной недостаточности и высокий риск развития цирроза и первичного рака печени. Усилия специалистов должны быть направлены на реализацию данного подхода, который положительно зарекомендовал себя во многих странах мира [3].

■ ЛІТЕРАТУРА

1. Еженедельный эпидемиологический бюллетень. Документ по позиции ВОЗ относительно вакцин против гепатита А. – Июль 2012 г.
2. Keefe, E. et al. Journal of Viral Hepatitis. – 2000. Vol. 7. – P. 15–17.
3. Семенов, Т.А. Вакцинация против гепатита А и В больных хроническими заболеваниями печени. – 2001. – Медицина для всех. – № 1.
4. Гураль, А.Л. Особенности вирусных гепатитов А и В на современном этапе. <http://health-ua.com/articles/600.html>.
5. Статистическая база данных «Здоров'я для всіх». www.moz.gov.ua.
6. CDC, Travelers' health: yellow book, 2007.
7. Концепция Общегосударственной программы по лечению, диагностике и профилактике гепатитов В и С, 2011 г.
8. Приказ № 595 от 16.09.2011 г.

Поступила в редакцию 23.05.2013 г.

Контакты:

e-mail: suinf@mail.ru

Статья создана при поддержке
ООО «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалс Украина»

HVRX\10\UA\13.05.2013\7519

Інформація для спеціалістів:

Коротка інструкція із застосування ХАВРИКС™ 1 440\720 для дітей

ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А

Склад:

Хаврикс™1 440 (вакцина для дорослих) – стандартизована, для гарантії вмісту повного антигену, не менше 1 440 ОД ELISA вірусних антигенів в 1 мл.

Хаврикс™720 (вакцина для дітей) – стандартизована, для гарантії вмісту повного антигену, не менше 720 ОД ELISA вірусних антигенів в 0,5 мл.

Форма випуску:

Суспензія для ін'єкцій.

Показання до застосування:

Вакцина показана для активної імунізації осіб, які входять до групи ризику інфікування вірусом гепатиту А.

Спосіб застосування і дози:

Первинна вакцинація

Дорослі люди віком 19 років та старше. Для первинної імунізації дорослих застосовують одноразову дозу Хаврикс™ 1 440 для дорослих.

Діти від 1 року та підлітки до 18 років включно. Для первинної імунізації дітей та підлітків використовують одноразову дозу Хаврикс™ 720 для дітей.

Бустерна вакцинація

Після первинної вакцинації препаратами Хаврикс™ 1 440 для дорослих та Хаврикс™ 720 для дітей для гарантії тривалого імунного захисту рекомендується вводити бустерну дозу вакцини.

Цю бустерну дозу необхідно ввести у будь-який час між 6 місяцями та 5 роками після введення першої дози, але краще між 6 та 12 місяцями після введення першої дози вакцини.

Побічна дія:

За даними клінічних досліджень, найпоширенішими реакціями були реакції в місці введення вакцини (біль, почервоніння, набряк), загальні реакції- підвищення температури тіла до $\geq 37,5$ °С.

Протипоказання:

Як і у разі застосування інших вакцин, при гострих та тяжких захворюваннях, що супроводжуються підвищенням температури тіла, введення вакцини Хаврикс™ повинне бути відкладене. Хаврикс® ен слід вводити особам з відомою гіперчутливістю до будь-якого компоненту вакцини або при наявності реакції підвищеної чутливості на попереднє введення вакцини..

Особливості застосування:

У зв'язку з тривалим інкубаційним періодом гепатиту А можливою є наявність прихованої інфекції під час імунізації. Вакцина Хаврикс™ містить слідову кількість неоміцину. Вакцину необхідно використовувати з обережністю у хворих з відомою гіперчутливістю до цього антибіотика.

Умови зберігання:

Вакцину необхідно зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С.

Умови відпуску:

За рецептом.

Виробник:

«GlaxoSmithKline Biologicals s.a.», Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Бельгія.

Перед використанням ознайомтеся з повним текстом інструкції із застосування.

С. Р. №99\12-3000200000 від 27.12.2012 р.

Повідомити про небажану реакцію або скаргу на якість препарату Ви можете у ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за тел. (044)585-51-85

HVRX\10\UA\13.05.2013\7520