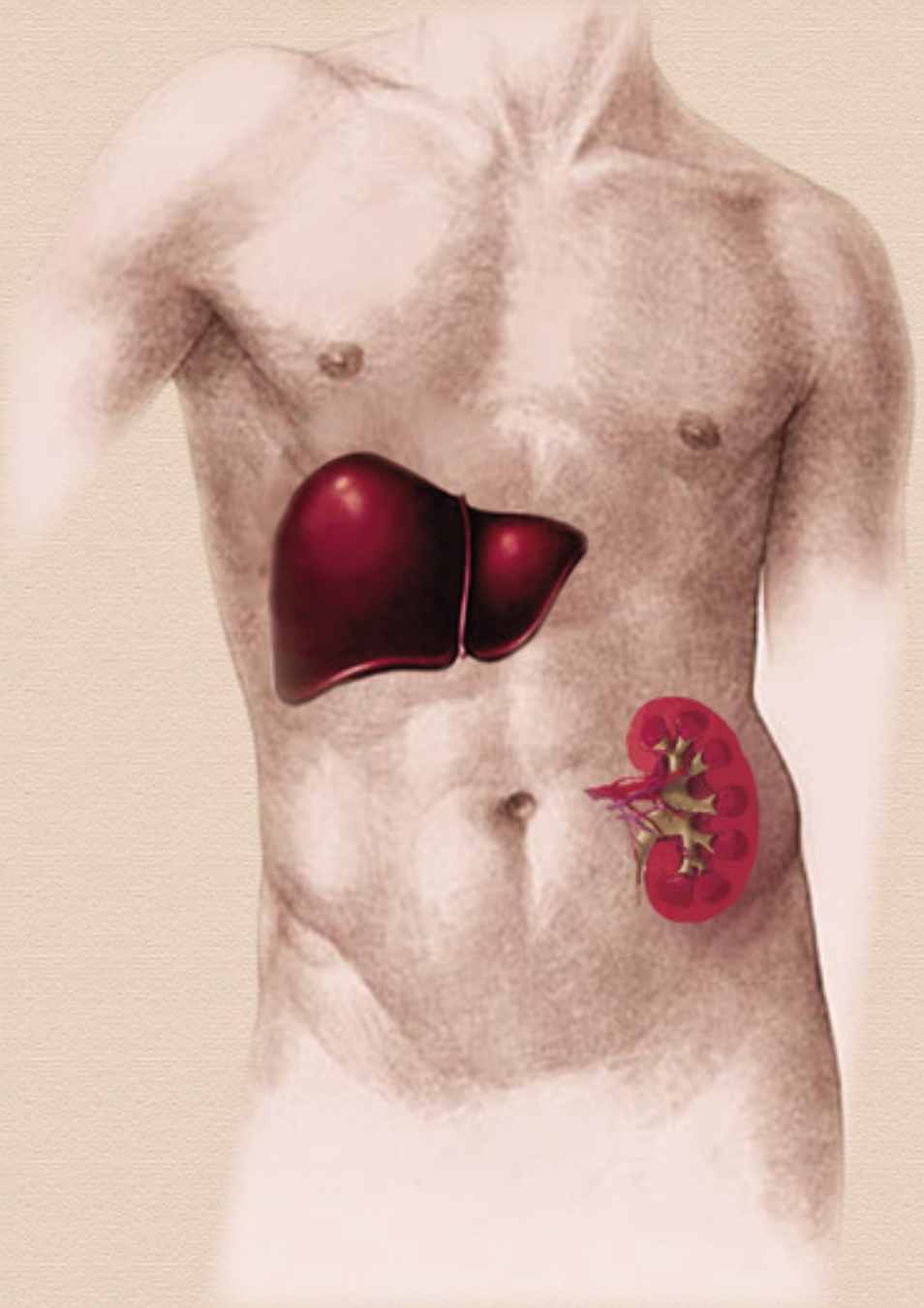
ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ДИАЛИЗУ



Санкт-Петербург
СпецЛит

Марина Команденко

Вирусные гепатиты у больных, подвергающихся диализу

«СпецЛит»

2011

Команденко М. С.

Вирусные гепатиты у больных, подвергающихся диализу / М. С. Команденко — «СпецЛит», 2011

Монография посвящена проблемам эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики вирусных гепатитов с гемоконтактным механизмом заражения у больных, подвергающихся диализу. В книге обобщены научные и практические материалы, а также литературные данные о вирусных гепатитах различной этиологии как заболеваниях, наиболее часто сопутствующих диализу, которые нередко возникают в результате внутрибольничных заражений. Описаны внутрибольничные вспышки вирусных гепатитов В и С. Значительная часть книги посвящена диагностике, лечению вирусных гепатитов у больных, профилактическим и противоэпидемическим мероприятиям при их возникновении в отделениях диализа. В специальной главе рассмотрены вопросы организации нефрологической помощи больным с хронической болезнью почек и подготовке к заместительной почечной терапии. Монография предназначена прежде всего для врачей и среднего медицинского персонала, обслуживающих больных на гемодиализе и перитонеальном диализе, организаторов здравоохранения, преподавателей медицинских вузов страны и студентов, интересующихся современными проблемами борьбы с инфекционными заболеваниями.

© Команденко М. С., 2011
© СпецЛит, 2011

Содержание

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ 5
ВВЕДЕНИЕ 7
Глава 1 10
1.1. Распространенность вирусного гепатита В в отделениях диализа 10
1.2. Клинические формы гепатита В у больных и персонала отделений гемодиализа 12
1.3. Механизм, пути и факторы риска заражения инфекцией ВГВ у больных и персонала центров гемодиализа 15
1.4. Вспышки ВГВ в отделениях гемодиализа 21
Глава 2 24
2.1. Превалентность инфекции ВГС у пациентов, находящихся на гемодиализе, и факторы риска 25
2.2. Риск заражения пациентов, находящихся на гемодиализе, при гемотрансфузиях 30
2.3. Способ и продолжительность лечения диализом 33
Конец ознакомительного фрагмента. 40

Марина Команденко, Валерий Радченко, Виталий Нечаев, Владимир Ряснянский Вирусные гепатиты у больных, подвергающихся диализу

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АГ – артериальная гипертензия
АлАТ – аланинаминотрансфераза
анти-HBc – антитела к HBc-антигену вируса гепатита В
анти-HBc IgM – антитела к HBc-антигену вируса гепатита В класса IgM
анти-HBe – антитела к HBe-антигену вируса гепатита В
анти-HBs – антитела к поверхностному антигену
анти-ВГС – антитела к вирусу гепатита С
анти-ВГЕ – антитела к вирусу гепатита Е
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
ВГВ – вирусный гепатит В
ВГС – вирусный гепатит С
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГГТП – гамма-глютамилтранспептидаза
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗПТ – заместительная почечная терапия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИФА – иммуноферментный анализ
МАУ – микроальбуминурия
МЕ – международные единицы
МКБ-10 – Международная классификация болезней, 10-й пересмотр
ОВГ – острый вирусный гепатит
ОГВ – острый гепатит В
ОГС – острый гепатит С
ПТГ – посттрансфузионный гепатит
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
тХПН – терминальная хроническая почечная недостаточность
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБП – хроническая болезнь почек
ХВГВ – хронический вирусный гепатит В
ХВГС – хронический вирусный гепатит С
ХГВ – хронический гепатит В
ХГС – хронический гепатит С
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСБ – хронические сосудистые болезни

ЩФ – щелочная фосфатаза
CDC – центр по контролю за инфекционными заболеваниями, США
CMV – цитомегаловирус
EASL – Европейская ассоциация по изучению печени
GBV – вирус гепатита G
HbA1c – гликозилированный гемоглобин
HBcAg — *core*-антиген вируса гепатита B
HBeAg – e-антиген вируса гепатита B
HBsAg – «s» – поверхностный антиген вируса гепатита B
HDAg – дельта-антиген
HDV – вирус гепатита D
HLA – человеческий лейкоцитарный антиген
IgM – иммуноглобулин M
IL-2 – интерлейкин 2
KT/V – индекс дозы диализа
L180M – мутация – замена лейцина на метионин
M204V и M204I – мутации валина и изолейцина в локусе гена
MDRD – модификация диеты при почечной болезни
RIBA – рекомбинантное исследование в иммуноблотинге
SENV – вирус гепатита SEN
TTV – вирус, передающийся при трансфузиях крови
UMDD – мутация вируса на фоне лечения ламивудином

ВВЕДЕНИЕ

Технический прогресс обусловил внедрение новых технологий в медицинскую практику. В последние годы широкое применение методов эфферентной терапии в лечебной практике в целях коррекции острых и хронических патологических состояний привело к возникновению различных осложнений этой терапии. Прежде всего, к ним относятся инфекционные заболевания, в том числе вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция (вирус иммунодефицита человека), гнойно-септические состояния. По мнению некоторых ученых, пациенты гемодиализа относятся к группе высокого риска заражения различными, особенно иммунокомпромиссными, заболеваниями. В связи с этим первостепенное значение приобретают вопросы обеспечения эпидемической безопасности пациентов и персонала при использовании методов эфферентной терапии и гемокоррекции (Шведов А. К. [и др.], 2001).

К методам эфферентной терапии относятся гемодиализ, плазмаферез, плазмосорбция, цитоферез, криоферез, криоплазмосорбция, гемосорбция и др. Из-за высокой степени инвазивности они могут играть важную эпидемиологическую роль в распространении инфекций в стационарах и учреждениях амбулаторного профиля (Нечаев В. В. [и др.], 1993).

Особенно часто заражение инфекциями происходит в отделениях диализа, плазмафереза стационаров, учреждений переливания крови. В литературе описаны и многочисленные вспышки, и единичные, спорадические заболевания, обусловленные вирусами гепатитов B, C, G, вирусом, передающимся при трансфузиях крови (TTV), ВИЧ-инфекцией и другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами.

Высокие уровни инфицированности вирусами гепатита B, C и другими патогенами выявляются у пациентов отделений диализа и трансплантации, гематологии, эндокринологии, туберкулеза, в хирургических, гастроэнтерологических, нефрологических, психиатрических, ортопедических, инфекционных и других отделениях, где проводится лечение методами эфферентной терапии.

Противоэпидемическое обеспечение эфферентной терапии недостаточно разработано. Практическая служба не располагает научно обоснованной системой профилактики заражений в центрах диализа, трансплантации, гемокорригирующей терапии, а в отделениях, где введены в практику методы эфферентной терапии, профилактика инфицирования проводится недостаточно эффективно (Нечаев В. В. [и др.], 2002).

Общие представления о хронических заболеваниях почек

В последнее десятилетие подходы к проблеме хронических заболеваний почек, ведущих к почечной недостаточности, претерпели ряд кардинальных изменений. Предпосылками послужили серьезные медико-социальные проблемы: увеличение общего числа больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), дефицит информации о распространенности болезней почек, несвоевременная диагностика и запоздалая профилактика поражения почек, низкий уровень информированности населения о роли почечных функций в поддержании общего здоровья.

При проведении эпидемиологических обследований (Национальное исследование здоровья и питания 1999 – 2000 гг., США; NHANES – The National Health and Nutrition Examination Survey, USA) было отмечено, что информированность пациентов о наличии у них болезни почек довольно низкая. Даже если скорость клубочковой фильтрации (СКФ) оценивалась ниже 60 мл/мин, об имеющемся заболевании почек знали не более 10 % боль-

ных. Особенно актуально это оказалось для женщин, у которых низкий уровень креатинина сыворотки чаще всего маскирует истинные величины СКФ (Coresh J. [et al.], 2005).

О неудовлетворительной диагностике степени снижения почечных функций на начальных стадиях поражения паренхимы почек свидетельствует и факт непропорционального увеличения во всем мире числа больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХПН), нуждающихся в ЗПТ, в сравнении с практическим неизменным общим количеством нефрологических больных. Об этом же свидетельствует и практика работы Санкт-Петербургского городского нефрологического центра, где в течение последних 30 лет регистрируется вся информация о нефрологических больных. До 50 % пациентов, получающих ЗПТ, наблюдаются у нефролога меньше одного года (Команденко М. С. [и др.], 2009).

Таким образом, значительная часть нефрологических больных теряют возможность получить своевременное лечение, хотя, по данным солидных многоцентровых исследований, именно оно позволяет значительно замедлить снижение СКФ и на несколько лет отодвинуть начало дорогостоящей ЗПТ (Jones C. [et al.], 2006).

Не менее важную роль в изменении подхода к проблеме хронической почечной патологии сыграло накопление доказательной базы данных, которая свидетельствует о роли поражения почек в прогрессировании сердечно-сосудистых болезней. Было показано, что поражение почек гораздо чаще регистрируется у лиц, страдающих сахарным диабетом (СД) и артериальной гипертензией (АГ). Исследования этих больных выявили связь между развитием признаков поражения почек и возрастанием частоты тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. Исследования показали, что повышение риска смерти от сердечно-сосудистой патологии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) возрастает в 10 – 20 раз по сравнению с контрольной группой, стратифицированной по полу и возрасту, а у молодых людей этот показатель увеличивается в 70 раз (Weiner D. E. [et al.], 2004).

Таким образом, вероятность получения заместительной почечной терапии у лиц с ХБП оказалась в 20 – 70 раз ниже, чем вероятность летального исхода из-за сердечно-сосудистой патологии (Foley R. N. [et al.], 2005) и подавляющее большинство больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопровождающимися поражением почек, погибает раньше, чем начинается ЗПТ. Доказательство единых механизмов развития, высокая социально-экономическая значимость АГ, ишемической болезни сердца (ИБС), СД и болезней почек позволили объединить их под общим названием «хронические сосудистые болезни» (ХСБ).

Однако в 2002 г., еще до появления понятия ХСБ, в целях достижения преемственности ведения больных с признаками поражения почек и оптимального взаимодействия между врачами различных специальностей рабочая группа Национального почечного фонда США опубликовала руководство, в котором были предложены новые концепции диагностики, классификации и сам термин «хроническая болезнь почек» (ХБП). Данный термин подразумевает наличие структурных или функциональных признаков повреждения почек, сопровождающихся или не сопровождающихся снижением СКФ, существующих в течение 3 мес. и более вне зависимости от нозологического диагноза. Это понятие не противоречит кодированию болезней, предложенному в Международной классификации болезней после 10-го пересмотра (МКБ-10). Основные положения предложенного руководства по ХБП включали в себя валидную диагностику, которую можно проводить независимо от этиологии, и классификацию тяжести ХБП, основанную на динамическом исследовании величин СКФ.

После внедрения новой классификации ХБП предполагалось унифицировать терминологию болезней почек и реже использовать понятие «хроническая почечная недостаточность», для обозначения которого в мировой литературе не было единого, общепринятого термина. Основные предложения о введении в нефрологию и практическую медицину поня-

тия ХБП, по аналогии с понятиями «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) или «хроническая обструктивная болезнь легких» (ХОБЛ), были поддержаны широким мировым нефрологическим сообществом и рекомендованы для внедрения в медицинскую практику в 2005 г. на VI съезде Научного общества нефрологов РФ. Необходимо отметить, что сегодня проводятся исследования в целях дальнейшей адаптации классификации ХБП к нуждам практического здравоохранения: разделение на подстадии, дополнение ее буквенными индексами, детализирующими клинические, лабораторные проявления болезни и методы ЗПТ (Levey A. S. [et al.], 2005; Смирнов А. В. [и др.], 2008). Но, несмотря на продолжающуюся работу в этом направлении, базисная, социальная сущность рассматриваемой проблемы остается неизменной.

Вирусные гепатиты в отделениях гемодиализа

Гемоконтактные вирусные гепатиты – одна из наиболее масштабных проблем здравоохранения во всех странах мира. Глобальность проблемы определяется не только широкой распространенностью заболеваний во всех формах их проявления в общей популяции населения (вирусным гепатитом В (ВГВ) инфицировано от 350 до 400 млн чел., а вирусным гепатитом С (ВГС) – 170 млн чел.), но и среди пациентов различных стационаров, в том числе отделений и центров диализа. Определено, что от 8 до 10 % больных, подвергавшихся диализу, инфицированы вирусом гепатита С (Tokars J. J. [et al.], 2000; Saab S. [et al.], 2001).

Известны, по крайней мере, шесть нозологических форм вирусных гепатитов, которые могут поражать пацентов и медицинский персонал отделений и цетров гемодиализа. К ним относятся вирусные гепатиты, передающиеся через кровь и другие секреты организма: В, С, D, G, TTV и вирус гепатита SEN (SENV).

Глава 1
ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

1.1. Распространенность вирусного гепатита В в отделениях диализа

С момента выявления австралийского «s» – поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) – маркера вируса гепатита В прошло более 40 лет. Уже с конца 1960-х гг. стало известно, что в отделениях хронического диализа существует повышенный риск заражения пациентов гепатитом В. Пациенты и персонал отделений хронического диализа относятся к группам с высоким риском заражения вирусом гепатита В (Васильева В. И. [и др.], 1986; Нечаев В. В. [и др.], 1989; 1990; 2003а; Ивашкин И. Т. [и др.], 1993; Зубкин М. Л. [и др.], 2000; London W. T. [et al.], 1977; Alter M. J., 1986).

По мнению ряда отечественных и зарубежных исследователей, эпидемический процесс ВГВ в центрах хронического гемодиализа развивается интенсивно, проявляется преимущественно в виде безжелтушных форм, носительства вируса, реже – с клиническими симптомами заболевания, сопровождающегося желтухой.

По результатам скрининга отсутствие маркеров ВГВ и ВГС отмечается у 90 – 95 % больных, поступающих на программный гемодиализ. В процессе лечения и обследования 125 пациентов HBsAg обнаружен у 29 чел. (23,2 %), в том числе у 19,2 % – е-антиген вируса гепатита В (HBeAg) и у 40,8 % – антитела к поверхностному антигену (анти-HBs) (Акимкин В. Г. [и др.], 2000).

Серологический контроль за пациентами отделений гемодиализа показывает, что в среднем ежегодно в центрах хронического гемодиализа США инфицируется 1,0 % больных и 2,0 % персонала (Alter M. J. [et al.], 1983). Описаны многочисленные вспышки ВГВ с вовлечением в эпидемический процесс от 18,0 до 41,0 % больных и от 2,0 до 11,0 % персонала центра (Collste L. G., 1971; [et al.]). Однако весьма редко встречаются описание и анализ вспышек в условиях внедрения правил противоэпидемического режима и проведения профилактических прививок пациентам. Чаще всего речь идет о спорадической заболеваемости, развивающейся на фоне скрыто протекающего эпидемического процесса гепатита В, выявляемого обнаружением у пациентов основного маркера вируса – HBsAg или антител к различным антигенам вируса.

Частота выявления HBsAg у больных центров гемодиализа колеблется от 2,5 (Machida J. [et al.], 1992) до 33,0 % (Andrassy K. [et al.], 1970) (табл. 1). Можно сделать вывод о различных уровнях инфицирования больных отделений и центров хронического диализа. Чаще всего такие случаи регистрировались в СССР, ГДР и Швеции. Распространенность инфекции определялась чувствительностью методов выявления, кратностью обследования пациентов и активностью действия факторов риска в пределах центра.

Таблица 1

Частота выявления HBsAg у пациентов центров гемодиализа по данным различных авторов

Автор	Страна	Год	Частота выявления, %
Andrassy K. [et al.]	США	1970	33,0
Leski M. [et al.]	США	1970	22,7
Weber K. B. [et al.]	Швейцария	1972	14,0
Shydman D. [et al.]	Швеция	1976b	6,2
Gahl G. [et al.]	ГДР	1979	18,0
Gahl G. [et al.]	ГДР	1980	10,0
Löfgren B. [et al.]	Швеция	1982	18,8
Coursaget P. [et al.]	Тунис	1984	19,5
Васильева В. И. [и др.]	СССР	1986	31,8
Fraser G. M. [et al.]	Израиль	1987	7,7
Dentico P. [et al.]	Италия	1987	13,8
Machida J. [et al.]	Япония	1992	2,5
Mioli V. A. [et al.]	Италия	1992	5,9
Carletti P. [et al.]	Италия	1992	4,6
Pujol F. H. [et al.]	Венесуэла	1996	25,0
Акимкин В. Г. [и др.]	Россия	2000	23,2
Carrilho F. J.	Бразилия	2001	10,0
Jaiswal S. B. [et al.]	Индия	2002	7,45
Vakarilmaz F. [et al.]	Турция	2006	13,3

1.2. Клинические формы гепатита В у больных и персонала отделений гемодиализа

Клинические проявления ВГВ у пациентов, находящихся на гемодиализе, оказались весьма разнообразными. M. Leski [et al.] (1970) обследовали 67 человек, перенесших пересадку почек, 88 больных, получающих гемодиализ, и выявили 20,8 и 22,7 % носителей HBsAg. Клиническое течение варьировало: у носителей, переживших пересадку почек (71,4 %), инфекционный процесс протекал преимущественно без симптомов, у 55 % пациентов, получавших гемодиализ, наблюдались безжелтушные формы инфекции.

Так, при обследовании 65 больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) у 12 пациентов (18,4 %) обнаружены проявления гепатотропной инфекции, причем у половины из них отмечена желтушная форма, а у остальных – стертые и субклинические формы (Тареев Е. М. [и др.], 1972). Авторы считают, что стертые и субклинические формы связаны с низкой иммунологической реактивностью. Они склонны к затяжному, волнообразному течению вследствие иммунологических нарушений и персистирования вируса.

S. Polakoff [et al.] (1972), D. P. Sengar [et al.] (1975) показали, что лишь в 38,0 – 23,5 % случаев заболевания вирусным гепатитом у пациентов протекали в клинически выраженной форме, подтвердив данные M. Leski [et al.] (1970).

B. Löfgren [et al.] (1982) выявили 50 носителей HBsAg среди 196 больных отделения гемодиализа, в том числе 40 человек с хроническим и 10 – со здоровым носительством, причем у 77,5 % хронических и 21,3 % транзиторных носителей была повышена активность аланинаминотрансферазы (АлАТ).

M. Wiese [et al.] (1986) также подтвердили, что заболевания гепатитом В у пациентов, получающих гемодиализ, протекали преимущественно в безжелтушной форме и имели склонность к хронизации.

О. В. Соколова [и др.] (2001) провели углубленное исследование возникновения вирусных гепатитов у больных, подвергавшихся гемо- и перитонеальному диализу и установили, что соотношение острых и хронических форм гепатита В у больных отделения гемодиализа составляет1:4, причем хронический гепатит имел волнообразное течение, сопровождающееся периодическими подъемами АлАТ.

Пациенты с заболеванием почек в конечной стадии, подвергавшиеся диализу, имеют тяжелые повреждения печени и клеточного иммунитета, которые увеличивают риск развития хронической инфекции (Fabrizi F. [et al.], 2000). Примерно 20 % пациентов спонтанно избавляются от HBsAg, другие остаются хроническими носителями.

В настоящее время установлено восемь генотипов (A – H) инфекции ВГВ. Распространение генотипов варьирует в зависимости от географической зоны. В США встречаются все известные генотипы, их частота оценивается следующим образом: A – 35 %,B – 22 %, C – 31 %, D – 10 %, E – G – 2 %. В России преобладает генотип D. Последние исследования свидетельствуют о связи различных генотипов ВГВ с прогрессированием процесса и эффективностью терапии интерфероном. В то же время, несмотря на существенную необходимость, не представляется возможным широко внедрить генотипирование ВГВ в клиническую практику.

Взаимодействие вируса и иммунной системы позволило выделить четыре стадии течения хронической инфекции ВГВ: иммунная толерантность, иммунный клиренс, иммунный контроль и реактивация (Fattovich G. [et al.], 2007). Существует три основных клинико-серологических варианта заболевания: хронический HBeAg-позитивный гепатит, хронический HBeAg-негативный гепатит и неактивное носительство HBsAg. Следует отметить, что угнетение иммунной защиты у больных с ХПН накладывает свой отпечаток на клинические про-

явления ВГВ и способствует развитию хронического вирусного гепатита после острой фазы инфекции.

Клинические проявления инфекции ВГВ у больных с ХПН, получающих гемодиализ, имеют свои особенности. В диализных центрах около 50 % инфицированных больных становятся бессимптомными носителями вируса, у них не выявляются биохимические сдвиги, характерные для острого и хронического поражения печени. Мужчины более склонны к развитию носительства, это связано с их генетической предрасположенностью (гены, ответственные за образование антител, локализуются в Х-хромосоме, следовательно, у женщин имеется больше возможностей для образования антител). По мнению О. В. Соколовой [и др.] (2001), соотношение острых и хронических форм гепатита В у больных, получающих гемодиализ, составляет1:4.

Классическое течение острого ВГВ с желтухой, болями в конечностях, желудочно-кишечными расстройствами редко бывает у больных, находящихся на гемодиализе. Течение заболевания характеризуется малым числом желтушных форм и низкой активностью трансаминаз. Характерно преобладание легких безжелтушных форм. В классическом варианте заболевание постепенно начинается с преджелтушного (продромального) периода, его длительность – 2 – 4 нед. У рассматриваемой категории больных продромальный период прослеживается лишь в половине случаев и характеризуется усугублением слабости, усилением кожного зуда, снижением аппетита. Желтуха нарастает постепенно, однако тяжесть заболевания часто не соответствует ее выраженности. Длительность желтушного периода составляет от 2 – 4 нед. до 2 мес. Жалобы, свойственные этим пациентам в большей или меньшей степени, отсутствуют. Период разгара продолжается от 3 до 40 дней и сопровождается диспепсией, склонностью к кровоточивости, гипотонии. Печень увеличена у 50 % больных, активность аминотрансфераз не превышает 2 – 3 норм. Сравнительно нечасто желтушные варианты могут протекать тяжело, с развитием печеночной недостаточности и энцефалопатии. Из внепеченочных проявлений острого вирусного гепатита (ОВГ) чаще встречаются перикардит, миокардит, плеврит, асцит, полинейропатия и острый миелополирадикулоневрит (синдром Гийена – Барре). В период выздоровления желтуха постепенно регрессирует, размеры печени и селезенки нормализуются, кал и моча приобретают нормальную окраску (последнее соответствует состоянию кризиса болезни). Выздоровление может затянуться и иметь волнообразный характер.

По мнению Д. Е. Телегина [и др.] (2004), у больных, находящихся на гемодиализе, ОВГ имеет стертое, бессимптомное течение вследствие того, что инфекционный процесс развивается на фоне уже существующих субъективных и объективных проявлений ХПН. Доминирующим симптомом манифестных форм является холестатический синдром, который наблюдается у 71,4 % пациентов. Особенностью холестаза является проявление скорее субъективных признаков, чем степени нарушения пигментного обмена. Определяющим лабораторным тестом синдрома является увеличение активности гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ), наблюдается минимальная активность АлАТ. Белковосинтетическая функция печени, синтез факторов свертывания крови существенно нарушены. В целом, биохимическое исследование обнаруживает умеренное повышение аминотрансфераз и близкое к верхней границе нормы содержание билирубина. У больных, находящихся на гемодиализе, острый гепатит часто не распознается клинически. Нарушения иммунного статуса не позволяют элиминировать HBsAg и/или HBeAg из сыворотки многим пациентам отделений гемодиализа. Свойственные больным уремией нарушения иммунитета усугубляются на фоне инфекции ВГВ, приводят к отсроченной эволюции серологических маркеров. Так, временной интервал в 6 мес., которого обычно достаточно для констатации выздоровления или хронизации заболевания, увеличивается до 12 мес. и более у

диализных больных. Лишь после истечения указанного срока можно говорить об исходе ОВГ.

Риск хронического носительства определяется у 1,5 – 2,0 % инфицированных, это объясняется влиянием уремических токсинов на общий метаболизм у больных с ХПН в терминальной стадии. Фактически 50,0 % инфицированных в диализных центрах становятся носителями HBeAg без проявления симптомов и биохимических сдвигов. У 10,0 – 15,0 % больных с персистирующей инфекцией ВГВ в общей популяции происходит спонтанная сероконверсия с первоначальным исчезновением из циркуляции дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВГВ, HBeAg и появлением антител к HBeAg **(**антител к HBe-антигену вируса гепатита В (анти-HBe)**)**.

Приблизительно у 19,4 – 29,0 % пациентов, перенесших острый гепатит В (ОГВ), развивается хроническое течение заболевания. Хронический процесс имеет волнообразный характер, проявляющийся периодическим повышением активности АлАТ, отличается редкостью желтушных форм и низким уровнем трансаминаз. Е. М. Тареев [и др.] (1972) считают, что стертые и субклинические формы заболевания связаны с низкой иммунореактивностью. Это объясняется влиянием уремических токсинов на общий метаболизм у больных с ХПН в терминальной стадии. Изменения иммунного статуса у больных, находящихся на гемодиализе, являются фактором риска носительства хронического вирусного гепатита В (ХВГВ). По нашим данным, у этих больных наблюдаются более частые и тяжело протекающие инфекции, септические состояния. Манифестные формы ВГВ нередко характеризуются отсутствием продромального периода, выраженными проявлениями холестатического синдрома, диспепсическими проявлениями, гепатоспленомегалией.

Таким образом, особенностью клинического течения инфекционного процесса инфекции ВГВ у больных с ХПН – пациентов отделений диализа являются:

– легкое, безжелтушное или субклиническое течение у подавляющего числа больных, требующее активного выявления как специфическими, так и неспецифическими методами (маркеры вируса гепатита В, активность АлАТ);

– склонность к хроническому носительству, вернее к хроническому течению инфекции, у уремических больных. Частота хронического носительства в 5 – 8 раз выше, чем у неуремических больных. Примерно у 60 % диализных пациентов с инфекцией ВГВ развивается хронический гепатит с длительной персистенцией вируса и инфективностью. Эти два обстоятельства имеют важное эпидемиологическое значение, поскольку обеспечивают длительное нахождение вируса в отделении, поддерживая высокую напряженность эпидемической ситуации среди пациентов;

– отсутствие влияния носительства ВГВ на смертность от печеночной недостаточности и на отдаленную выживаемость.

Что касается клинического течения вирусного гепатита у персонала отделений диализа, то все исследователи отмечают, с одной стороны, невысокую частоту выявления носителей среди них, а с другой – более частое манифестирование инфекционного процесса и тяжелое клиническое течение заболеваний (Leski M. [et al.], 1970; Polakoff S. [et al.], 1972; Sengar D. P. [et al.], 1975). Например, D. P. Sengar [et al.] (1975) установили, что носительство HBsAg у персонала было кратковременным и не превышало 6 мес. Как правило, у медицинских работников заболевание ВГВ завершается полным выздоровлением.

По материалам А. В. Сычева [и др.] (1993), об интенсивности скрыто протекающего эпидемического процесса у медицинского персонала можно судить по суммарному уровню маркеров инфекции ВГВ, равному 69,6 %, причем 46,4 % обеспечены анти-HBc и лишь 1,45 % – HBsAg.

1.3. Механизм, пути и факторы риска заражения инфекцией ВГВ у больных и персонала центров гемодиализа

Центры гемодиализа являются объектами высокого риска заражения больных и персонала ВГВ. Так, в 52 из 65 (80 %) центров гемодиализа в США зарегистрированы случаи гепатита В. Вирусный гепатит выявлен у 101 больного из 1008 (10 %) и у 32 из 1070 медицинских работников (3 %) этих центров (Marmion B. P. [et al.], 1972). Однако, по данным М. Л. Зубкина [и др.] (2000), около 1/3 пациентов, поступивших в центры, уже имеют антитела к HBs- и (или) HBc-антигенам вируса. Следовательно, по их мнению, роль отделений гемодиализа в распространении гепатита В может считаться в определенной степени преувеличенной. M. Toma [et al.] (2001) показали, что 23 % детей, принятых в отделения гемодиализа в США, уже обладают иммунитетом в отношении вируса гепатита В.

Вместе с тем многие авторы отмечают высокий риск заражения пациентов вирусом гепатита В в результате действия многочисленных факторов риска. M. Leski [et al.] (1970) провели динамическое, каждые 2 мес., обследование 67 больных, перенесших пересадку почек, и 88 пациентов, получающих регулярный гемодиализ. Частота выявления основного маркера гепатита В составила 20,8 и 22,7 % соответственно.

B. D. Myers [et al.] (1972) выявили 8 больных гепатитом В (14,3 %) после ежемесячного тестирования 56 пациентов центра хронического гемодиализа. У шести пациентов имела место типичная клиническая картина гепатита В, у одного – длительная персистенция HBsAg с последующим формированием хронического гепатита.

W. Szmuness [et al.] (1974) провели анализ заболеваемости вирусными гепатитами в центрах гемодиализа и показали, что риск заражения ими составил 10,0 % для больных и 3,0 % для персонала. Специальное исследование сывороток крови 583 больных позволило оценить риск как более значительный (до 12,2 %). Суммарная частота выявления маркеров в группе больных составила 50,6 %. Причинами широкого распространения гепатита В являются гемотрансфузии, после которых частота выявления HBsAg составляет 18,6 %. Авторы считают, что заражение больных может происходить и при контакте с контаминированными кровью поверхностями в диализном центре. HBsAg обнаружен в пробах смывов (21 %) с таких поверхностей, а также с дверных ручек, перчаток персонала и др.

Sh. Polakoff (1976) провела динамическое изучение случаев гепатита В у больных и персонала 33 центров гемодиализа и установила, что среди больных инцидентность колебалась от 24,0 до 7,5 %, а среди персонала – от 0,1 до 1,5 %. В динамике по годам отмечено снижение частоты выявления HBsAg-позитивного гепатита с 4,9 до 0,3 % у больных и с 1,3 до 0,1 % у персонала на фоне увеличения заболеваемости неверифицированными формами. Автор отмечает высокий риск заражения пациентов при проведении гемодиализа дома по сравнению с таковым в центрах (3,5 и 0,2 %) и большой риск заражения больных, подвергавшихся трансплантации почек (5,8 %).

D. R. Snydman [et al.] (1977) установили инфицированность гепатитом В у 6,2 % пациентов и 5,2 % персонала по результатам анализа информации о 15 382 больных из 312 центров гемодиализа в США. Статистически достоверные различия по частоте инфицирования выявлены в центрах, имеющих отдельные комнаты для диализа зараженных (7,7 %), по сравнению с центрами, где не нашлось таких помещений.

G. M. Gahl [et al.] (1980) обследовали пациентов, получающих гемодиализ в центрах (144 человека) и на дому (95 человек), на наличие маркеров инфекции ВГВ: HBsAg выявлен у 12,5 и 16,7 % пациентов соответственно. Из 34 больных с HBsAg у 26 (76,4 %) выявлен

HBeAgиу19(56 %) – ДНКвируса. Материалы исследования свидетельствуют о высокой степени эпидемиологической опасности, которая грозит больным, получающим гемодиализ в центрах и особенно на дому.

B. Löfgren [et al.] (1982) в течение 10 лет наблюдали за 265 пациентами гемодиализа, 196 из них были обследованы в целях обнаружения маркеров инфекции ВГВ. HBsAg выявлен у 50 больных (25,5 %), анти-HBc в сочетании с анти-HBs – еще у 21 больного (10,7 %). Среди 40 хронических носителей 35 человек (87,5 %) имели HBeAg, то есть активную репликацию вируса.

P. Coursaget [et al.] (1984) провели обследование 88 пациентов 4 центров гемодиализа, расположенных в гиперэндемичной области Туниса на наличие маркеров инфекции ВГВ, в контрольную группу вошли военнослужащие и заключенные. Частота серологических маркеров ВГВ составила 83 %, HBsAg выявлен у 19,5 % больных и у 6,5 % лиц из контрольной группы.

M. Wiese [et al.] (1986) выявили случаи вирусного гепатита у 14 – 20 % больных, получающих хронический гемодиализ. Доказана прямая связь этих случаев с заболеваниями у персонала.

P. Dentico [et al.] (1987) выявили HBsAg у 13,8 % больных, находящихся на гемодиализе, и у 3,9 % медицинских работников этого отделения. HBeAg обнаружен у 57,7 % больных и у 13,3 % персонала. Авторы сделали вывод о том, что HBsAg-позитивные больные, получающие гемодиализ, являются высоко контагиозными источниками инфекции.

В более поздних работах Т. В. Антоновой [и др.] (1988), В. Г. Акимкина [и др.] (2000), М. Л. Зубкина [и др.] (2000), О. В. Соколовой [и др.] (2001) показано, что частота выявления HBsAg у пациентов, находящихся на гемодиализе, остается высокой. Т. В. Антонова [и др.] (1988) нашли их у 62,8 %, причем за последние 5 лет частота их выявления практически не изменилась.

По данным М. Л. Зубкина [и др.] (2000), изучивших 140 пациентов, которые получили лечение гемодиализом, 48 % обследованных перенесли ОГВ с полным разрешением заболевания. У 6 % пациентов в процессе наблюдения выявлен ОГВ, еще у6 % – хронический гепатит В (ХГВ), а сочетание хронического гепатитаВиСустановленоу2%больных.

В исследовании О. В. Соколовой [и др.] (2001) основной маркер гепатита В выявлен у 14,3 % больных и еще у 13,5 % – всочетании с инфекцией ВГВ. Работа, проведенная В. М. Стахановой [и др.] (2001), показала, что заражение больных, страдающих ХПН, вирусом гепатита В происходит весьма интенсивно и после лечения гемодиализом, через 1 год, 1 – 2 года и позже составляет 45, 60, 95 % соответственно. Авторы подчеркивают, что в 76 % случаев инфицирование гепатитом В происходило на первом году лечения, причем особенно интенсивно в первые 3 – 4 мес.

В материалах зарубежных исследователей также отмечается подобная тенденция. Биологическая динамика HBsAg при ВГВ сопровождается уменьшением вирусной нагрузки (Fabrizi F. [et al.], 2003b). E. Ippolito [et al.] (1992), P. Pauri [et al.] (1992) подчеркивают, что у больных в центрах гемодиализа в Италии сероконверсия в отношении вируса гепатита В колеблется от 10,0 до 13,1 % в год.

Эти многочисленные факты свидетельствуют о том, что в центрах гемодиализа действует гемоконтактный механизм передачи вируса гепатита В. Он реализуется различными путями, в частности при проведении пациентам гемотрансфузий, инвазивных медицинских манипуляций и других процедур (шунтирования, катетеризации, инъекций и др.). Учитывая, что многие части диализаторов, поверхностей в диализных залах загрязняются кровью, которая содержит вирус гепатита В, они опосредованно могут быть факторами передачи инфекции. По данным M. S. Favero [et al.] (1974), 21 % проб смывов с поверхностей был позитивен на HBsAg. В более поздних исследованиях N. Fioro [et al.] (2003) частота кон-

таминации поверхностей была существенно ниже и составила лишь 1,6 %. Тем не менее эпидемиологические материалы свидетельствуют о том, что по-прежнему регистрируются случаи внутрибольничных заражений, и стала очевидной необходимость раздельного проведения диализа HBsAg-позитивным и негативным больным. Кроме того, во время диализа кровь инфицированных пациентов может загрязнять многие инструменты, посуду, пипетки и другие предметы. Например, W. Szmuness [et al.] (1974) установили, что 21 % смывов с перчаток, ручек дверей и поверхностей диализаторов содержали HBsAg. J. Dankert [et al.] (1976) обнаружили HBsAg в 7 из 163 проб (4,3 %) смывов с перчаток медсестер, дверных ручек, столов и рефрижераторов. Опасность пациентов центров гемодиализа как источников инфекции определяется наличием у инфицированных HBeAg (Dentico P. [et al.], 1987; Fioro N [et al.], 2003) и высокой концентрацией вируса ГВ, достигающей 3×10^6– 10^9 копий ДНКв1 мл плазмы.

Образование аэрозолей во время операций и аварийных ситуаций может привести к инфицированию как пациентов, так и персонала, когда те вдыхают их с воздухом, или после того, как аэрозоли оседают на различные предметы. Недостаточная очистка и стерилизация аппаратуры, поверхностей, инструментов, нарушение режима со стороны персонала (работа без перчаток, масок, наличие профессиональных дерматитов, экзем, микротравм кожи рук и др.) способны привести к заражению вирусом гепатита В отдельных лиц и возникновению вспышек заболевания. В концентрации 100 – 1000 вирионов в 1 мл вирус может присутствовать на поверхностях диализных машин, оборудовании, аппаратуре центров гемодиализа и приводить к заражению восприимчивых пациентов и медицинского персонала в случае механического переноса руками.

Вирус гепатита В достаточно стабилен во внешней среде и сохраняет свою жизнеспособность, по крайней мере, 7 дней (Bond W. W. [et al.], 1981 – цит. по: CDC, Fioro N. [et al.], 2003). Он обнаруживается на зажимах, кнопках диализных машин, дверных ручках, медицинских инструментах (Favero M. S. [et al.], 1973), что приводит к контаминации рук и перчаток персонала и дальнейшему распространению инфекции в пределах диализного отделения (групповым заражениям, внутрибольничным вспышкам).

Многие авторы придают огромное значение гемотрансфузиям как факторам заражения пациентов, получающих гемодиализ. Одними из первых об этом сообщили B. P. Marmion [et al.] (1972). До введения универсального скрининга доноров трансфузии крови были основными факторами передачи вируса гепатита В, в том числе в отделениях диализа. В последующие годы благодаря тестированию донорской крови на HBsAg и выбраковке HBsAg-позитивной крови наблюдалось снижение частоты заражения после гемотрансфузий.

В ряде стран роль гемотрансфузий в заражении сохраняет свое значение до настоящего времени, но в меньшей степени (Васильева В. И. [и др.], 1986; Нечаев В. В. [и др.], 1989; Соколова О. В. [и др.], 2001), данный факт обусловлен сокращением показаний к переливанию крови и более частым использованием эритропоэтина для коррекции кровопотерь.

Кроме того, заражение и увеличение его риска во многом зависят от количества проведенных гемодиализов (табл. 2). Роль длительности проведения гемодиализа и ее связь с частотой заражения хорошо прослежены. Так, В. Г. Акимкин [и др.] (2000) установили, что частота выявления HBsAg у больных зависела от количества гемодиализов и длительности лечения. Если в период до 25 нед. больному проводили 50 сеансов, частота выявления HBsAg и анти-HBc составила 13,5 и 18,9 % соответственно. Если же больной лечился гемодиализом более 100 нед. и получил более 200 сеансов диализа, частота выявления этих маркеров увеличилась от 32,5 до 100,0 %.

Таблица 2

Факторы риска заражения ВГВ больных, находящихся на гемодиализе

Автор	Страна	Год	Фактор риска	
			Гемо-трансфузия	Количество гемодиализов
Leski M. [et al.]	США	1970	+	+
Chatterjee S. N. [et al.]	США	1974	+	–
Szmuness W. [et al.]	США	1974	+	+
Sengar D. [et al.]	Канада	1975	+	?
Васильева В. И. [и др.]	Россия	1986	+	+
Нечаев В. В. [и др.]	Россия	1989	+	+
Акимкин В. Г. [и др.]	Россия	2000	?	+
Соколова О. В. [и др.]	Россия	2001	+	?
Carrilho F. J.	Бразилия	2001	–	+
Нечаев В. В. [и др.]	Россия	2004	+	+

Примечание: «+» – наличие связи; «–» – отсутствие связи между фактором и возникновением заражений; «?» – нет данных.

Сочетанное действие гемотрансфузий и сеансов гемодиализа приводит к одномоментному заражению другими гемоконтактными вирусами, то есть к развитию коинфекции (микст-инфекции). F. Besisik [et al.] (2003) выявили одновременную инфекцию ВГВ и ВГС у 36,3 % больных, находящихся на гемодиализе, путем детекции ДНК вируса гепатита В при отсутствии в крови HBsAg, инфекция ВГС подтверждена обнаружением анти-ВГС и рибонуклеиновой кислоты (РНК). В исследованиях В. Г. Акимкина [и др.] (2000) смешанная инфекция не выявлялась в первые 25 нед. после начала диализа, а в последующем нарастала от 12,5 (25 – 100 нед. диализа) до 22,5 % у пациентов, диализируемых более 100 нед.

Возникновение гепатита В у пациентов и персонала отделений гемодиализа может быть связано не только с гемотрансфузиями крови, плазмы и других гемопрепаратов, но и с длительностью и количеством сеансов гемодиализа, с заражением при контакте с кровью и мочой больных как в центрах, так и на дому.

M. R. Hourani [et al.] (1978) опубликовали данные о высокой частоте выявления HBsAg в моче больных, подвергавшихся гемодиализу на поздних стадиях почечного заболевания. Эти результаты подтверждают G. H. Mayor [et al.] (1980), наблюдавшие больного с перемежающейся HBsAg-антигенемией в моче. При обследовании родственников этого больного выявлено заражение гепатитом В сына и жены (наличие антигена у сына и антител у жены, которых ранее не было). Эти данные свидетельствуют о том, что при поражении почек вирус гепатита В способен проникать из крови в мочу.

Более того, N. Scheiermann [et al.] (1977) показали, что диализная жидкость больных, имеющих в крови большое количество HBsAg, содержала частицы Дейна в концентрации 10^3– 10^4 частиц. В том же исследовании впервые установлено, что диализные мембраны проницаемы для частиц Дейна. Таким образом, диализная жидкость может представлять серьезную опасность для персонала и людей, окружающих больного, не только в отделении, но и на дому. Во многих странах имеет место повторное использование диализаторов после отмывки и обеззараживания. Эта процедура может привести к нарушению целостности мембран и проникновению вирусов из крови в диализную жидкость, которой контаминируются различные части диализной машины. Хотя повторное использование диализаторов не связывают напрямую с передачей кровяных вирусов, во многих центрах гемодиализа в США не рекомендуется использовать их для лечения HBsAg-позитивных пациентов (Favero M. S. [et al.], 1999).

В Бразилии F. J. Carrilho (2001) подтвердил, что риск заражения ВГВ пациентов, находящихся на гемодиализе, зависит от продолжительности диализа, типа использованных машин, их стерилизации, числа отмывок диализаторов, а также количества больных, приходящихся на одного специалиста.

Группу высокого риска заражения вирусом гепатита В составляют больные, поступающие на системный гемодиализ, а также персонал центров и люди, контактирующие с больными по месту жительства. S. Polakoff [et al.] (1972) обследовали медицинский персонал четырех центров гемодиализа в Великобритании и установили, что чаще всего вирусными гепатитами поражались медсестры (21,3 %), значительно реже – врачи (9,2 %) и редко – технический персонал (1,0 %). Подобные результаты были получены G. M. Fraser [et al.] (1987), однако показатели инфицирования этих групп медработников были более высокими: 31,8 % у медсестер, 14,3 % у санитарок и 6,3 % у техников.

Наоборот, D. R. Snydman [et al.] (1977), G. M. Gahl [et al.] (1980) отмечают, что среди персонала центров гемодиализа в группу риска входят техники и технические медицинские работники, у которых HBsAg встречается в 10,6 % случаев, а суммарно маркеры инфекции ВГВ – в 63,6 % случаев. Медсестры и врачи инфицированы существенно реже – 3,8 и 3,4 % случаев соответственно.

В то же время W. Szmuness [et al.] (1974) не установили различий в частоте выявления HBsAg у врачей, медсестер, но у техников маркер вируса обнаруживался чаще. Отмечено также увеличение частоты инфицирования персонала в первые 6 мес. работы.

Исследования В. Г. Акимкина [и др.] (2000) позволили установить, что у 4 (18,2 %) из 22 сотрудников отделения гемодиализа выявлен HBsAg, у 15 (68,2 %) – анти-HBs. Наибольшему риску заражения ВГВ подвергаются врачи и медсестры, непосредственно контактирующие с кровью, плазмой доноров и инфицированных пациентов. Риск заражения был связан со стажем работы.

Риск передачи вируса гепатита В медицинским работникам, в том числе тем, кто работает в центрах гемодиализа, хорошо документирован в многочисленных исследованиях. Он зависит от частоты носительства вируса гепатита В у пациентов, микротравм рук инструментами при проведении медицинских манипуляций, степени инвазивности процедур, нарушений техники безопасности и соблюдения производственной гигиены, частоты контактов с кровью и другими вируссодержащими материалами больных и, наконец, от уровня иммунитета.

Пациенты отделений гемодиализа являются источниками инфекции для окружающих не только в самих этих учреждениях, но и по месту жительства (Szmuness W. [et al.], 1974; Polakoff Sh., 1976; Gahl G. M., 1980), поскольку у многих из них носительство вируса продолжается много лет и становится хроническим (Skinhoj P. [et al.], 1975).

W. Szmuness [et al.] (1974) провели обследование лиц, контактирующих с пациентами центра гемодиализа. В этом мероприятии приняли участие 31 семья, где был больной, и 37 семей, где у источника-больного не было HBsAg. В качестве дополнительного контроля обследовано 107 здоровых доноров и 247 контактировавших с ними лиц. Частота обнаружения HBsAg у общавшихся с HBsAg-позитивными больными составила 13 %, у тех, кто контактировал с донорами, – 0,8 %, а анти-HBs найден у 47,8 и 7,3 % соответственно.

Sh. Polakoff (1976) установила, что члены семьи больного, получающего гемодиализ, являются группой риска заражения гепатитом В. Она выявила факт заражения мужа, жены и дочери при длительном семейном контакте с HBsAg-позитивным больным.

G. M. Gahl [et al.] (1980) тестировали 296 человек, контактировавших с больными, получающими гемодиализную терапию в центре и на дому. Маркеры инфекции гепатита В выявлены у 78 человек (26,3 %), в том числе у 12 (4,0 %) – HBsAg. Наибольшая частота выявления маркеров наблюдалась у супругов больных и их детей. Таким образом, больные, нахо-

дящиеся на гемодиализе, являются источниками инфекции для близкого семейного окружения.

1.4. Вспышки ВГВ в отделениях гемодиализа

Многообразие факторов риска и их интенсификация в определенных условиях, особенно при нарушении противоэпидемического режима, приводят к возникновению вспышек. Еще в 1971 г. L. G. Collste [et al.] описали три последовательно возникшие вспышки ВГВ среди персонала центра пересадки почек и гемодиализа, во время которых пострадали 16 медсестер, 12 лаборантов, 4 врача и еще 6 человек из других групп медработников. Установлена связь между заболеваниями и наличием в центре пациентов с поражением печени. Клинические проявления заболеваний характеризовались тошнотой, рвотой, болями в суставах, сыпью.

W. A. Briggs [et al.] (1973) описали вспышку гепатита В среди больных и персонала в отделении гемодиализа и трансплантации: заболели 14 пациентов, подвергавшихся гемодиализу, 14 пациентов, перенесших трансплантацию, и 9 человек из числа персонала и контактировавших с больным членов его семьи. Гепатит В протекал тяжело у больных, легче у пациентов после трансплантации и тяжело у персонала. Средний уровень активности АлАТ в сравниваемых группах составил 425, 670, 2200 ЕД/л. Во время вспышки переболели 18 % больных и 10 % персонала.

D. R. Snydman [et al.] (1976b) изучили вспышку гепатита В в течение 10 мес. у 26 из 60 восприимчивых пациентов. В 15 случаях заражения выявлена связь с загрязнением диализных машин, с протечкой или повреждением диализных мембран. Клинически выраженный гепатит выявлен у 6 из 26 инфицированных (23 %).

Нами (Нечаев В. В. [и др.], 1989; 2004) изучена эпидемическая ситуация с вирусным гепатитом В в отделении хронического гемодиализа многопрофильной больницы. С января 1985 г. по апрель 1988 г. в отделении динамически наблюдали и обследовали на наличие HBsAg 46 больных и 17 лиц из числа персонала. Далее, с сентября 1987 г. по апрель 1988 г., у пациентов дополнительно определялись другие маркеры в динамике: анти-HBs, анти-HBc, а при наличии анти-HBc – анти-HBc класса иммуноглобулина М (IgM). Параллельно у каждого больного исследовали активность АлАТ, аспартаминотрансферазы (АсАТ) и уровни билирубина сыворотки крови. Гемодиализ проводился на диализаторе ДИП-02 в режиме 3 раза в неделю по 3,5 – 4,0 ч в течение 4 – 37 мес.

Признаки текущей вирусной инфекции выявлены у 20 из 46 обследованных (43,5 %) больных, в том числе у 5 (25,0 %) диагностирована желтушнаяиу15(75,0 %) безжелтушная формы. Суммарная частота выявления HBsAg и клинически выраженной инфекции в 1985 г. составила 29,4 %, в 1986 г. снизилась до 6,0 % и в 1987 г. повысилась до 46,4 %. Расчет риска ежегодного инфицирования за последние 2 года показал, что он составил 11,1 и 50,0 % соответственно.

Динамика выявления случаев манифестного и скрыто протекающего ВГВ свидетельствует о двух групповых эпизодах заболеваний в 1985 и 1987 гг. Первый случай манифестного гепатита В был зарегистрирован в июле 1985 г. При обследовании контактных пациентов в августе 1985 г. выявлено еще четверо больных с антигенемией, причем у трех пациентов HBsAg определялся более чем 3 мес., а у двух исчез значительно раньше. В январе 1986 г. диагноз «острый гепатит В» был поставлен двум больным, однако в течение этого года больше не было случаев заболеваний и носителей вируса гепатита В в отделении. В январе, а затем с апреля по декабрь 1987 г. активно выявлено 13 случаев гепатита В без клинических проявлений.

У 94 % пациентов с манифестной и скрыто протекающей инфекцией заболевание сопровождалось увеличением активности АлАТ, у 50 % – высоким уровнем АсАТиу28 % – билирубинемией. В 83 % случаев имела место гепатомегалия. Установлена прямая кор-

реляционная связь между средними показателями активности АлАТ и обнаружением в сыворотке крови HBsAg. У всех больных, за исключением одного, антигенемия имела кратковременный характер, продолжалась не более 6 мес. и, судя по динамике титров, свидетельствовала об острой бессимптомной инфекции.

Нами установлено, что среди пациентов, имеющих признаки инфицирования вирусом гепатита В, частота получения донорской крови составила 13,7±2,2 на 1 человека против 8,0±1,8 у не получавших ее ($p < 0,05$). Анализ среднемесячного количества гемодиализов и частоты выявления HBsAg у пациентов через 3 мес. после начала сеансов лечения в 1985 – 1987 гг. позволил установить между ними прямую корреляционную связь средней силы ($r = 0,63 – 0,56$). Отмечена более сильная и средней силы связь ($r = 0,79 – 0,66$) между частотой гемотрансфузий и показателем инфицированности пациентов.

Специальное исследование сывороток 97 доноров, кровь которых использовалась для коррекции кровопотерь у пациентов, показало наличие HBsAg в 5 сыворотках (5 %), причем у всех доноров-носителей выявлены низкие концентрации антигена. Следовательно, тогда уровень выявления основного маркера вируса был низким и не обеспечивал эпидемическую безопасность крови.

Поскольку каждый гемодиализ осуществляется с помощью индивидуального блока, последующие заражения возможны в случае его повторного использования для диализа другому пациенту, недостаточной отмывки и стерилизации. Факт обнаружения HBsAg и даже частиц Дейна в диализной жидкости больных, в чьей крови содержатся высокие концентрации маркера (Scheiermann N. [et al.], 1977), свидетельствует о проницаемости мембраны и потенциальной инфекциозности диализата, который может контаминировать детали машины, другое медицинское оборудование, инструменты, поверхности в диализном зале, руки персонала. Этот аспект возможного инфицирования пациентов и персонала вирусом гепатита В еще нуждается в уточнении и дальнейшем изучении.

Истинная распространенность инфекции ВГВ в процессе динамического обследования пациентов и персонала в отделении гемодиализа оказалась значительно большей (табл. 3). Очевидно существенное увеличение числа лиц, перенесших инфекцию ВГВ, как среди больных (с 58,1 до 76,9 % в первый период обследования), так и среди персонала (с 15,0 до 56,3 %). И пациенты, и персонал перенесли безжелтушные и бессимптомные формы заболевания, завершившиеся формированием иммунитета. Увеличение количества антител (анти-HBc + анти-HBs и только анти-HBs) составило у больных 36,6 % за счет анти-HBc + анти-HBs, у персонала – 39,9 %.

Таблица 3

Частота выявления маркеров инфекции ВГВ у больных и персонала отделения хронического гемодиализа в динамике обследования

Исследованный маркер	Больные				Персонал			
	Сент.—нояб. 1987 г.		Янв.—март 1988 г.		Сент.—нояб. 1987 г.		Янв.—март 1988 г.	
	Абс. количество, чел.	Отн. количество, %	Абс. количество, чел.	Отн. количество, %	Абс. количество, чел.	Отн. количество, %	Абс. количество, чел.	Отн. количество, %
Только HBsAg	2	4,65	–	–	–	–	–	–
HBsAg + + анти-HBc	9	20,9	3	7,7	1	8,3	–	–
Только анти-HBc	5	11,6	4	10,2	–	–	2	12,5
Анти-HBc + + анти-HBs	3	7,0	17	43,6	1	8,3	4	25,0
Только анти-HBs	6	14,0	6	15,4	1	8,3	3	19,0
Суммарно все маркеры	25	58,1	30	76,9	3	25,0	9	56,3
Маркеры не выявлены	18	41,9	9	23,1	9	75,0	7	43,7
Всего обследовано	43	100,0	39	100,0	12	100,0	16	100,0

Таким образом, в период с сентября 1987 г. по март 1988 г. в отделении гемодиализа произошла вспышка ВГВ с вовлечением в эпидемический процесс как пациентов, так и персонала, в результате чего инфицированными оказались основная масса больных и более половины сотрудников. Помимо представленных доказательств роли гемотрансфузий и длительности гемодиализа в заражении пациентов, сказались и другие факторы. Инфицирование медицинского персонала и бессимптомное течение заболевания свидетельствуют о роли контакта с больными, загрязненными деталями и поверхностями диализаторов, проведения медицинских манипуляций, нарушения правил санитарно-гигиенического и противоэпидемического режима.

Дальнейшее изучение эпидемического процесса ВГВ в отделении диализа осуществлялось в течение 5 лет (1998 – 2002). Тогда в отделении были внедрены элементы эпидемиологического надзора, в том числе скрининговое обследование пациентов на HBsAg при поступлении и в процессе лечения, раздельное лечение инфицированных и неинфицированных лиц.

В динамике по годам превалентность выявления HBsAg колебалась от 2,2 до 15,4 % с тенденцией к росту, составив в среднем 10,2 %. Показатели превалентности формировались за счет пациентов, переведенных из других отделений. Статистика выявления инфицированных среди них колебалась от 5,6 до 18,8 %. Свежее инфицирование восприимчивых пациентов составило 6,1 %. Инцидентность инфекции ВГВ нарастала от 12,5 до 50,0 % и зависела от продолжительности лечения гемодиализом: через 6 мес. лечения инфицировались 12,5 %, через 6 – 12 мес. – 16,7 %, за 24 – 36 мес. – 50 % больных. Эти данные свидетельствуют о постепенном вовлечении в эпидемический процесс ВГВ восприимчивых пациентов, то есть о внутрибольничном инфицировании малыми дозами возбудителя.

Глава 2
ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С В ОТДЕЛЕНИЯХ ДИАЛИЗА

По мнению большинства исследователей, пациенты центров диализа и пересадки почек, получающие интенсивное лечение, сочетающееся с иммуносупрессивной и трансфузионной терапией, часто инфицируются гепатотропными вирусами B, C, G, TTV (Van der Poel C. L., 1994; Olmer M. [et al.], 1996; Iwasaki Y. [et al.], 2000), поэтому их относят к группам с высоким риском заражения. Как указывалось выше, серологический контроль за пациентами центров гемодиализа в госпиталях США показал, что ежегодный риск инфицирования гепатитами (без уточнения их этиологии) составляет 1 – 2 %. Значительная доля в статистике заражения пациентов центров гемодиализа приходится на гепатит С.

2.1. Превалентность инфекции ВГС у пациентов, находящихся на гемодиализе, и факторы риска

Превалентность анти-ВГС у гемодиализных больных широко варьирует в различных странах и географических регионах. Информация об уровнях распространенности анти-ВГС среди больных, регулярно получающих гемодиализ, также весьма разнообразна. Диапазон колебаний показателей весьма широк – от 1,0 до 74,4 % (табл. 4). Наиболее неблагополучная ситуация по превалентности гепатита С сложилась во Франции, Китае, Тайване, Югославии, Сербии, Италии, Канады и России. Безусловно, частота распространения ВГС у пациентов, получающих диализ, зависит как от таковой в общей популяции, так и от противоэпидемического режима госпиталей, где больные получают диализ.

Для изучения распространенности ВГС в ряде стран были проведены эпидемиологически важные многолетние динамические и проспективные исследования, показавшие высокую превалентность гепатита С, интенсивность вирусной нагрузки и хронический характер поражений печени у больных, подвергающихся длительному гемодиализу.

Таблица 4

Частота выявления анти-ВГС у пациентов отделений гемодиализа и пересадки почек

Автор	Страна	Год	Количество обследованных больных		
			общее, чел.	с положительным результатом	
				абсолютное, чел.	относительное, %
Mortimer P. [et al.]	Великобритания	1989	99	1	1,0
Esterban J. [et al.]	Испания	1989	42	8	20,0
Brind A. [et al.]	Великобритания	1990	84	1	1,1
Famura I. [et al.]	Япония	1990	139	26	19,0
Par A.	Венгрия	1990	49	10	20,0
Yamaguchi K. [et al.]	Япония	1990	1423	316	22,0
Chaudhary R.	Канада	1990	24	13	54,0
Савин Е. А.	Россия	1991	152	38	25,0
Gubertini G. [et al.]	Италия	1992	229	51	22,3
Knudsen F. [et al.]	Дания	1992	340	31	9,0
Conway M. [et al.]	США	1992	343	37	10,2
Schlipköter U. [et al.]	Германия	1992	498	115	23,1
Pluvio M. [et al.]	Италия	1992	123	33	27,0
Brugnano R. [et al.]	Италия	1992	269	32	11,8
Dentico P. [et al.]	Италия	1992	284	55	19,4
Machida J. [et al.]	Япония	1992	1435	323	22,5
Da Porto A. [et al.]	Италия	1992	387	61	15,7
Sakamoto N. [et al.]	Япония	1993	184	20	10,7
Stempel C. A. [et al.]	США	1993	716	76	10,6
Bukh J. [et al.]	Дания	1993	340	28	8,2
Medin C. [et al.]	Швеция	1993	236	36	15,0
Robles N. R. [et al.]	Испания	1993	30	1	3,3
Сычев А. В. [и др.]	Россия	1993	130	55	42,3
Forster G. [et al.]	США	1993	125	24	19,0
Lin D. Y. [et al.]	Тайвань	1993	202	113	56,0
Pazdiora P. [et al.]	Чехословакия	1993	172	82	47,7
Seeling R. [et al.]	Германия	1994	1515	200	13,2
Peters T. [et al.]	Германия	1994	255	42	16,0
Masuko K. [et al.]	Япония	1994	543	142	26,0
McCruden E. [et al.]	США	1994	36	20	54,0
Peco-Antić A. [et al.]	Сербия	1994	24	13	69,2
Aucella F. [et al.]	Италия	1996	88	32	36,3
Djordjević V. [et al.]	Югославия	1996a	167	95	56,9

Автор	Страна	Год	Количество обследованных больных		
			общее, чел.	с положительным результатом	
				абсолютное, чел.	относительное, %
Olmer M. [et al.]	Франция	1996	114	37	32,5
Pujol F. H. [et al.]	Венесуэла	1996	227	162	71,0
Petrosillo N. [et al.]	Италия	1997	1347	505	37,4
Wang Y. [et al.]	Китай	1997	79	43	54,0
Casteling A. [et al.]	ЮАР	1998	234	14	6,0
Tokars J. J. [et al.]	США	1998	244 954	25 475	10,4
Лисицина Е. В.	Россия	1998	28	15	53,6
Константинов Ю. В.	Россия	1999	56	23	41,0
Акимкин В. Г. [и др.]	Россия	2000	125	93	74,4
Garcia F. [et al.]	Испания	2000	134	16	12,0
Iwasaki Y. [et al.]	Япония	2000	142	38	26,8
Moraes C. R. [et al.]	Бразилия	2000	813	271	33,4
Bosmans J. L. [et al.]	Бельгия	2001	984	83	8,5
Petrosillo N. [et al.]	Италия	2001	3916	1177	30,0
Bosmans J. L. [et al.]	Саудовская Аравия	2001	680	101	15,0
Bdour S.	Иордания	2002	283	98	34,6
Haiswal S. B. [et al.]	Индия	2002	265	80	30,0
Sivapalasingan S. [et al.]	США	2002	227	53	23,3
Dai C. Y.	Тайвань	2002	85	29	34,1
Hinrichsen H. [et al.]	Германия	2002	2796	195	7,0
Sypsa V. [et al.]	Греция	2005	562	163	29,0
Hmaieds F. [et al.]	Тунис	2006	395	79	20,0
Vakaryilmaz F. [et al.]	Турция	2006	188	38	20,2
El-Amin H. H. [et al.]	Судан	2007	236	80	34,0
Ghafur A. [et al.]	Великобритания	2007	360	12	3,3
Jabbari A. [et al.]	Иран	2008	93	23	24,7
Hallack R. [et al.]	США	2008	162	45	28,0

A. Da Porto [et al.] (1992) провели обследование 61 пациента с анти-ВГС в 9 центрах гемодиализа и выявили острый гепатит С (ОГС) у 40 больных (65,5 %), причем у 17,5 % пациентов – хронический гепатит С.

Так, S. Pol [et al.] (1993) изучали вирусемию у 62 больных и выявили РНК ВГС у 52 пациентов (83,5 %). У 17 из 18 детально обследованных больных с вирусемией установлен хронический гепатит С, верифицированный при биопсии печени, однако только у 30,8 % пациентов зафиксировано увеличение активности АлАТ. Таким образом, хронический процесс протекает в основном скрыто, создавая диагностические трудности в выявлении инфицированных и, как следствие этого, эпидемиологические осложнения.

D. Y. Lin [et al.] (1993) наблюдали 113 неинфицированных пациентов, получавших гемодиализ, в течение 39 мес., эти люди контактировали с больными, уровень их инфицированности оказался равен 44,0 %. Сероконверсия была выявлена у 51 больного (45 %) с

частотой 14,6 % в год, что свидетельствует о высоком риске инфицирования контактных пациентов.

N. Petrosillo [et al.] (2001) обобщили огромный материал наблюдений, собранный в 58 центрах гемодиализа в Италии, или в 78 % от общего количества таких центров в трех регионах страны. Анализу подверглись 3926 пациентов за период с 1997 по 1998 г., причем 434 больных взяты на учет только за последний год. У 3492 пациентов превалентность инфекции ВГС составила 32,1 %, в том числе у новых больных – 13,1 %. Авторы не выявили очевидных факторов риска заражения ВГС в отделениях, за исключением связи эпидемической ситуации в отделениях с превалентностью в них инфекции ВГС и хирургическими процедурами, которые проводились пациентам гемодиализа. Эти выводы были ранее подтверждены в исследованиях J. P. dos Santos [et al.] (1996), F. H. Pujol [et al.] (1996). Высокая превалентность инфекции ВГС у больных, находящихся на регулярном гемодиализе, объясняется несколькими причинами.

Во-первых, факторами высокого риска заражения являются переливания крови, проводимые пациентам для восполнения кровопотерь и коррекции анемии. Риск заражений после переливаний крови составляет 1 на 40 000 переливаний. Частота передачи вирусов при трансфузиях крови там, где они проводятся, колеблется от 1: 63 000, и даже 1: 100 000, при гепатитах В и С до 1: 680 000 при ВИЧ-инфекции. Она также зависит от уровня контроля маркеров ВГС в донорской крови. В настоящее время доля таких заражений уменьшилась в связи с повсеместным обследованием доноров на маркеры вирусов. Частота инфицирования вирусом гепатита С больных, подвергавшихся гемодиализу, существенно отличается от таковой у пациентов, получивших перитонеальный диализ в домашних условиях.

Во-вторых, выявлена корреляционная связь между продолжительностью гемодиализа и частотой инфицирования гепатитом С. По данным M. Olmer [et al.] (1996), после диализа в течение 7,5 мес. частота инфицирования составила 2,5 %, а после 50 мес. – 30 %, то есть увеличилась в 12 раз. Поскольку во время процедуры гемодиализа могут быть технологические нарушения, приводящие к заражению, его риск кумулирует и увеличивается в соответствии с продолжительностью лечения.

В-третьих, обсуждается гипотеза о том, что диализные мембраны могут быть проницаемы для вируса гепатита В (Scheiermann N. [et al.], 1977), а в смывах с мембран после окончания процедуры гемодиализа присутствует РНК ВГС (Стаханова В. М. [и др.], 2001). Однако вопрос о проницаемости мембран для инфекций кровотока остается дискуссионным. Исходя из того что поры диализных мембран меньше, чем размеры гепатотропных вирусов, прохождение последних практически нереально. По-видимому, необходимы определенные предпосылки, которые будут способствовать этому процессу.

Исследования ряда авторов показали, что вирус гепатита С может проходить через диализные мембраны, другие ученые отрицают такую возможность (табл. 5). Очевидны равные пропорции, характеризующие проницаемость или непроницаемость диализных мембран. Обнаружение РНК ВГС в смывах с мембран может служить доказательством отсутствия проницаемости мембран для вирусов.

Таблица 5

Результаты исследований проницаемости диализных мембран для вирусов

Автор	Страна	Год	Проницаемость
Chiaramonte S. [et al.]	Италия	1992	+
Sampierto M. [et al.]	Италия	1997	+
Caramelo C. [et al.]	Италия	1994	–
Hadziwa U. [et al.]	Япония	1995	+
Lombardi M. [et al.]	Италия	1995	+
Okuda K. [et al.]	Япония	1996	–
Mizuno M. [et al.]	Япония	2002	–
Angelini C. [et al.]	Италия	2002	–

Примечание: «+» – проницаемость; «–» – непроницаемость.

Существует версия о влиянии диализных мембран на концентрацию вируса гепатита С у пациентов, подвергающихся гемодиализу: происходит адсорбция ВГС на поверхности мембран. Исследования S. Badalamenti [et al.] (2003) показали, что вирусная нагрузка у пациентов снижается с 824 – 835 копий РНК ВГС/мл перед началом диализа до 633 – 686 копий РНК ВГС/мл к концу диализа.

В-четвертых, практика повторного использования индивидуальных диализаторов после соответствующей процедуры отмывки также приводит к определенному риску заражения пациентов. Именно тогда нарушается технология отмывания, увеличивается кратность применения отмытых диализаторов и происходит передача данного диализатора другому пациенту.

Кроме того, определенная роль отводится и другим факторам передачи вируса. Так, в исследованиях S. Elsania [et al.] (1998) было установлено, что в моче больных, страдающих заболеваниями печени (обследован 141 человек), РНК ВГС выявлена в 51 % проб. Эти данные свидетельствуют о потенциальной опасности мочи и ее роли в передаче гепатита С.

В последние годы определенное значение в заражении пациентов, получающих гемодиализ, придается введению наркотиков, а также заражению пациентов при проведении гемодиализа пациентам, посещающим другие страны (завоз инфекции туристами). Этому вопросу посвящена специальная работа A. Ghafur [et al.] (2007).

2.2. Риск заражения пациентов, находящихся на гемодиализе, при гемотрансфузиях

Анализ работ, посвященных частоте и причинам инфицирования данной категории пациентов вирусом гепатита С, показал, что нередко заражение связано с гемотрансфузиями (табл. 6). Изучение материалов табл. 6 показывает, что в заражении ВГС важное значение принадлежит гемотрансфузиям, проводимым пациентам в целях компенсации кровопотерь. Только в пяти работах отрицается роль гемотрансфузий в заражении пациентов, причем три из них относятся к последнему периоду, когда кровь больным практически не переливали. Основными доказательствами роли гемотрансфузий считались их проведение в процессе лечения и высокие уровни сероконверсии на этом фоне (Ippolito E. [et al.], 1992; Pluvio M. [et al.], 1992; Rivanera D. [et al.], 1993; Masuko K. [et al.], 1994; Djordjević V. [et al.], 1996a; Mallick N. P. [et al.], 1999). У пациентов, получивших гемотрансфузии, частота выявления РНК вируса составляла 26 %, а без них – лишь 12 % (Masuko K. [et al.], 1994).

Таблица 6

Частота инфицирования ВГС больных, получающих гемодиализ, и связь с факторами риска

Автор	Страна	Год	Фактор риска	
			Гемо-трансфузия	Продолжительность и частота гемодиализа
Ippolito E. [et al.]	Италия	1992	+	?
Dentico P. [et al.]	Италия	1992	+	+
Pluvio M. [et al.].	Италия	1992	+	?
Conway M. [et al.]	Великобритания	1992	+	+
Schlipköter U. [et al.]	Германия	1992	+	+
Machida J. [et al.]	Япония	1992	+	+
Pazdiora P. [et al.]	Италия	1993	+	+
Beccari M. [et al.]	Италия	1993	+	+
Kapoor M. [et al.]	Кувейт	1993	–	+
Gladziwa U. [et al.]	Германия	1993	?	+
Medin C. [et al.]	Швеция	1993	+	+
Rivanera D. [et al.]	Италия	1993	+	–
Masuko K. [et al.]	Япония	1994	+	+
Peco-Antić A. [et al.]	Сербия	1994	+	+
Olmer M. [et al.]	Франция	1996	+	+
Pujol F. H. [et al.]	Веиесуэла	1996	+	+
Bosmans J. [et al.]	Бельгия	1997	+	+
Майер К.-П.	Германия	1999	+	?
Scotto G. [et al.]	Италия	1999	–	+
Акимкин В. Г. [и др.]	Россия	2000	?	+
Зубкин М. Л. [и др.]	Россия	2000	–	+
Vilmaz M. E. [et al.]	Турция	2001	+	–
Santana G. O. [et al.]	Бразилия	2001	+	?
Bdour S.	Иордания	2002	+	+
Kosabaş E. [et al.]	Турция	2002	+	+
Sivapalasingam S. [et al.]	США	2002	–	+
Нечаев В. В. [и др.]	Россия	2004	–	+

Примечание: «+» – наличие связи; «–» – отсутствие связи; «?» – отсутствие информации.

Некоторым авторам не удалось выявить и подтвердить наличие связи между проведением гемотрансфузий и частотой инфицирования ВГС (Machida J. [et al.], 1992; Kapoor M. [et al.], 1993; Medin C. [et al.], 1993; Sakamoto N. [et al.], 1993; Scotto G. [et al.], 1999; Зубкин М. Л. [и др.], 2000; Нечаев В. В. [и др.], 2004), поскольку частота назначения данной процедуры резко снизилась.

По мнению ряда исследователей, трансфузии крови не являются существенной причиной заражения реципиентов ВГС, поскольку все доноры крови подвергаются рутинному скринингу на инфекцию ВГС (Hardy N. M. [et al.], 1992; Brugnano R. [et al.], 1992). В странах, где отмечен высокий уровень носительства анти-ВГС и обследование доноров на наличие анти-ВГС, по-видимому, проводится недостаточно качественно, переливания крови остаются ведущим фактором заражения пациентов, находящихся на гемодиализе. Кроме того, отсутствие анти-ВГС в инкубационном периоде после заражения и колебания концентрации антител к ВГС приводят к ложноотрицательным результатам исследования.

Ph. Chauveau (1996) обоснованно считает, что до начала тестирования доноров на анти-ВГС в передаче вируса гепатита С ведущую роль играли гемотрансфузии, а позднее их место заняли внутрибольничные заражения, частота которых резко возросла. Однако, например в Китае, гемотрансфузии остаются главным факторов передачи ВГС (Wang N. S. [et al.], 2000).

В Испании передача вируса гепатита С через кровь у пациентов, получающих гемодиализ, была практически прекращена после введения серологического мониторинга крови доноров и внедрения в практику заменителя крови – эритропоетина (Espinosa M. [et al.], 2004). Однако превалентность анти-ВГС у больных снизилась незначительно – с28%в1991 г. до 16 % в 1999 г., то есть эпидемический процесс продолжал развиваться (Barril G. [et al.], 2001) вследствие действия других факторов риска.

M. Espinosa [et al.] (2004) изучили превалентность ВГС у больных, находящихся на гемодиализе, в провинции Кордова (Испания) в течение 1992 – 2002 гг. и отметили, что она снизилась с 24,0 до 9,2 %. Авторы объясняют это снижение ростом смертности пациентов в последние годы и проведением универсальных мероприятий, которые привели к уменьшению инцидентности.

2.3. Способ и продолжительность лечения диализом

На основании значительного числа проведенных исследований стало известно, что пациенты, находящиеся на перитонеальном диализе, подвергаются существенно меньшему риску заражения ВГС, чем получающие гемодиализ (табл. 7). В среднем риск заражения во время гемодиализа в 3,6 раза выше, чем в процессе перитонеального диализа.

Таблица 7

Частота выявления анти-ВГС у больных, получающих гемо- и перитонеальный диализ, %

Автор	Страна	Год	Гемодиализ	Перитонеальный диализ	Кратность соотношения «гемодиализ : перитонеальный диализ»
Brugnano R. [et al.]	Италия	1992	13,3	4,8	3,6 : 1,0
Cantù P.	Италия	1992	23,0	17,0	1,36 : 1,0
Yoshida F.	Япония	1992	50,0	20,0	2,5 : 1,0
Huang C. C.	Китай	1992	47,0	15,0	3,1 : 1,0
Jonas M. M.	США	1992	19,0	0,0	19 : 1,0
Mioli V. A.	Италия	1992	6,06	3,8	1,8 : 1,0
McIntyre A.	Великобритания	1994	7,0	2,0	3,5 : 1,0
Dussol B.	Франция	1995	25,0	8,0	3,1 : 1,0
Djordjević V. [et al.]	Сербия	1996	56,9	5,6	10,0 : 1,0
Schneeberger P. M.	Нидерланды	1998	3,5	1,3	2,7 : 1,0
Майер К.-П.	Германия	1999	27,6	5,0	5,2 : 1,0
Vilmaz M. E.	Турция	2001	53,0	0,73	72,0 : 1,0
Соколова О. В. [и др.]	Россия	2001	14,3	7,7	2,0 : 1,0
Barril G.	Испания	2001	31,0	12,0	2,6 : 1,0
Средняя			**26,9**	**7,35**	**3,66 : 1,0**

Отдельные исследователи сосредотачивают свое внимание на сочетанном риске заражения при проведении пациентам гемодиализа и переливаний крови (Lin Ch. Y. [et al.], 1993; Dentico P. [et al.], 1992a; Schlipköter U. [et al.], 1992). По мнению большинства исследователей, предпосылками, приводящими к заражению пациентов вирусами гемоконтактных гепатитов, являются длительность лечения больных в отделении, то есть количество сеансов гемодиализа и продолжительность каждого сеанса. Многие специалисты подчеркивают, что риск заражения пациентов, получающих гемодиализ, связан с длительностью лечения и числом сеансов гемодиализа (см. табл. 6).

В 21 (80,7 %) из 26 проанализированных работ авторы указывают на связь инфицирования не столько с гемотрансфузиями, сколько с частым и продолжительным по времени гемодиализом. В остальных публикациях отмечена или недоказанность такой связи, или отсутствие информации о ней.

G. Gubertini [et al.] (1992) проследили связь между продолжительностью диализа и частотой серопозитивности и установили, что через 15 лет лечения она выросла с 0,4 до 22,0 %.

A. Di Maggio [et al.] (1992) указали еще более высокую частоту серопозитивности в зависимости от длительности гемодиализа. При продолжительности диализа до 25 и более 125 мес. показатель составил 20,2 и 83,8 % соответственно.

Исследования, проведенные в Москве В. М. Стахановой [и др.] (2001), показали, что через 1 год, 1 – 2 года и более лечения гемодиализом частота заражения пациентов вирусами гепатитовВиС нарастала с 45 до 60 и 95 % соответственно. В 76 % случаев инфицирование больных вирусом гепатита В происходило на первом году лечения, особенно в первые 3 – 4 мес. Динамика заражения больных вирусом гепатита С также росла, но менее интенсивно.

Аналогичные данные получены В. Г. Акимкиным [и др.] (2000) путем сопоставления количества диализов и времени их проведения с частотой обнаружения анти-ВГС. Показатели выявления анти-ВГС в группах больных, получивших до 50, от 50 до 200 и более 200 диализов, составили 10,8; 39,6 и 57,5 % соответственно. Параллельно с увеличением показателей выявления анти-ВГС наблюдается рост индикации РНК ВГС с 8,1 до 30,0 %.

A. Peco-Antić [et al.] (1994) установили, что инфекция ВГС чаще всего выявлялась у больных, находящихся на хроническом диализе более 50 мес.

При обследовании 543 больных, получающих гемодиализ, K. Masuko [et al.] (1994) выявили анти-ВГС и РНК ВГС у 26 и 22 % больных соответственно. Частота выявления этих маркеров ВГС нарастала с увеличением числа сеансов гемодиализа и переливаний крови. Наличие связи между частотой выявления анти-ВГС и количеством сеансов гемодиализа установили J. Machida [et al.] (1992), U. Schlipköter [et al.] (1992), U. Gladziwa [et al.] (1993), C. Medin [et al.] (1993), G. Scotto [et al.] (1999), а также другие зарубежные и отечественные исследователи.

M. Conway [et al.] (1992) не только установили, но и подтвердили статистически корреляционную связь между наличием маркеров инфекции ВГС, длительностью лечения ($p < 0,0001$) и продолжительностью гемодиализа ($p < 0,0001$).

Еще более подробные данные приводят P. Pazdiora [et al.] (1993), показавшие, что у больных, получивших суммарно до 200 диализов, частота выявления анти-ВГС составила 18,1 %, у тех, кто перенес от 200 до 500 диализов, она увеличилась до 61,5 %, а у выдержавших более 500 процедур – до 78,5 %.

Исследования J. Sandhu [et al.] (1999) в Канаде показали, что факторами риска заражения пациентов гемодиализа являются наличие носительства, продолжительность лечения диализом, повышенная активность АлАТ у носителей в течение многих месяцев, проведение трансплантации почек до 1990 г. Переливания крови не являются важным фактором риска заражения ВГС. Таким образом, риск заражения при лечении гемодиализом обусловлен как инвазивностью самой процедуры, нарушениями ее технологии, так и действием других факторов риска.

Нарастание показателей инцидентности и превалентности у пациентов, получающих гемодиализ, в зависимости от длительности лечения диализом позволяет рассчитать показатель риска ежегодного инфицирования вирусом гепатита С (табл. 8). На его основании можно судить об интенсивности эпидемического процесса, обусловленного внутрибольничными заражениями, которые связаны только с факторами риска самой процедуры гемодиализа.

Таблица 8

Частота сероконверсии к вирусу гепатита С в течение года наблюдения

Автор	Страна	Год	Частота сероконверсии (на 100 чел./год), %
Pauri P. [et al.]	Италия	1992	13,1
Vandelli L. [et al.]	Италия	1992	13,0
Lin D. Y. [et al.]	Италия	1993	14,6
Rivanera D. [et al.]	Италия	1993	5,6
Gilli P. [et al.]	Италия	1995	6,0–18,1
Aucella F. [et al.]	Италия	1996	2,79
Djordjević V. [et al.]	Сербия	1996	9,72
Delarocque-Astagneau E. [et al.]	Франция	2002	3,3
Нечаев В. В. [и др.]	Россия	2004	31,8

D. Rivanera [et al.] (1993) подчеркивают, что в динамике наблюдения по годам частота выявления анти-ВГС у пациентов центров гемодиализа в Италии увеличивалась на 5,0 % в год. Другие итальянские авторы (Ippolito E. [et al.], 1992; Pauri P. [et al.], 1992) приводят еще более высокие цифры сероконверсии – от 10,0 до 13,1 % в год. Необычайно высокий уровень сероконверсии выявлен в Судане: в течение 1 года регулярного гемодиализа инфицировались 63 (37 %) из 170 серонегативных пациентов.

Судя по данным табл. 8, в разных странах частота сероконверсии колеблется в больших пределах и характеризует действие различных факторов риска заражения вирусом гепатита С. В Италии она уменьшается в динамике по годам. Среднее время заражения до появления сероконверсии составляет от 8 до 9 нед. Анти-ВГС обнаруживаются у 80 % больных через 15 нед.иу97%пациентов через 6 мес. после заражения (Alter M. J. [et al.], 1992).

В последнее десятилетие все бо́льшую остроту приобретает вопрос о внутрибольничном заражении пациентов, находящихся на гемодиализе. Изучение нозокомиальной передачи вируса гепатита С выявило некоторые важные факторы в диссеминации возбудителя, связанные с инвазивными процедурами.

Вопрос о возможности заражения вирусами гемоконтактных гепатитов при проведении диализа через диализные мембраны обсуждается специалистами уже давно. По-видимому, возможность проникновения вируса гепатита С через диализные мембраны может быть обусловлена его концентрацией в крови, которая, в свою очередь, влияет на частоту обнаружения РНК ВГС в сыворотке крови пациентов.

Исследования по выявлению РНК ВГС при наличии анти-ВГС у пациентов, находящихся на гемодиализе, показали, что у 55,0 – 89,5 % больных она обнаруживается в сыворотке крови (табл. 9). Этот факт свидетельствует о высокой степени опасности этих пациентов как потенциальных источников инфекции для окружающих. По данным М. Л. Зубкина [и др.] (2000), РНК ВГС обнаруживается в сыворотке крови в количестве 0,03 – 3,00 млн копий в 1 мл.

Может ли проникать вирус гепатита С через диализные мембраны? Как отмечалось выше, ответ на этот вопрос далеко не однозначен. Исходя из того что поры диализных мембран меньше, чем размер вируса, его проникновение через неповрежденную мембрану практически невозможно. Необходимы определенные предпосылки и условия, способствующие этому процессу.

Таблица 9

Частота выявления РНК вируса гепатита С у больных, находящихся на гемодиализе

Автор	Страна	Количество обследованных больных		
		общее, чел.	с РНК ВГС	
			абсолютное, чел.	относительное, %
Акимкин В. Г.	Россия	70	50	71,4
Зубкин М. Л.	Россия	37	32	86,4
Константинов Ю. В. [и др.]	Россия	56	31	55,0
Seeling R. [et al.]	Германия	200	152	76,0
Irish D. N. [et al.]	Великобритания	22	19	86,0
Bosmans J. L. [et al.]	Бельгия	83	60	73,0
Bosmans J. L.	Саудовская Аравия	101	85	84,0
Iwasaki Y. [et al.]	Япония	38	34	89,5
Bdour S.	Иордания	98	30	30,6
Beccari M. [et al.]	Италия	24	21	87,5
Kocabaş E. [et al.]	Турция	15	15	100
Masuko K. [et al.]	Япония	142	96	67,6
Pujol F. H. [et al.]	Венесуэла	68	49	72,0
Hmaied F. [et al.]	Тунис	79	57	73,0

В работах S. Chiaramonte [et al.] (1992), M. Sampierto [et al.] (1997), M. Lombardi [et al.] (1995) представлены доказательства присутствия РНК ВГС в диализате. В более поздних исследованиях (Caramelo C. [et al.], 1994; Okuda K. [et al.], 1996; Angelini C. [et al.], 2002; Mizuno M. [et al.], 2002) авторам не удалось обнаружить РНК вируса в диализной жидкости.

Обнаружение РНК вируса в смывах с мембраны не может служить доказательством наличия или отсутствия проницаемости мембран для вируса. Существует версия о влиянии диализных мембран на снижение концентрации ВГС у пациентов после процедуры. Недавние исследования показали, что определение вирусной нагрузки до диализа и после его проведения свидетельствуют о снижении концентрации РНК ВГС (Okuda K. [et al.], 1996; Angelini C. [et al.], 2002). S. Badalamenti [et al.] (2003) показали, что вирусная нагрузка в крови у пациентов снижается с 824 – 835 (до диализа) до 633 – 686 РНК ВГС копий/мл (в конце диализа). Параллельно со снижением концентрации РНК вируса колеблется и уровень интерферона сыворотки крови.

M. Mizuno [et al.] (2002) изучали вирусную нагрузку до и после диализа и установили снижение уровня РНК ВГС с 1000 – 100 000 до 10 – 100 копий/мл при использовании полисульфоновых диализных мембран. РНК вируса гепатита С была выделена с поверхности полисульфоновой мембраны, но отсутствовала в ультрафильтрате. Они также установили, что у пациентов, которым проводится диализ на полисульфоновых мембранах, титр РНК ВГС после диализа снижается на один-два порядка, данный эффект отсутствует при использовании купрофановых мембран. Этот феномен обусловлен адсорбцией ВГС на мембранах, но его механизм не установлен. Проникновение вирусных частиц из крови через диализные мембраны возможен лишь при наличии в них микроповреждений (Chiaramonte S. [et al.], 1992; Angelini C. [et al.], 2002).

В специальных экспериментах *in vitro*, имитирующих естественный диализ, C. Angelini [et al.] (2002) показали, что РНК ВГС, по-видимому, захватывается мембранами

и фиксируется на них, однако истинный механизм снижения вирусной нагрузки остается неясным.

U. Gladziwa [et al.] (1995) продемонстрировали, что РНК ВГС обнаружена в перитонеальном диализатеу7из9пациентов, у которых обнаружен анти-ВГС в сыворотке крови. По-видимому, естественная перитонеальная мембрана проницаема для вируса, и если эта версия подтвердится, то перитонеальный диализат может быть потенциально опасным из-за передачи инфекции ВГС.

Реальный риск прохождения вирусов через диализные мембраны связан с повреждением последних до или во время диализа, а также после его завершения, при отмывании диализаторов. Однако нет убедительных доказательств роли отмывания диализаторов в заражении пациентов.

В последние годы все чаще публикуются материалы о возникновении вспышек ВГС в центрах диализа, которые квалифицируются как внутрибольничные, связанные с заражением пациентов медицинским и техническим персоналом. При этом важная роль в передаче инфекции отводится контаминированным вирусами поверхностям, деталям машин, с которыми соприкасаются руки медицинских работников.

Еще в 1998 г. K. Abe [et al.] показали, что РНК ВГС в высушенном состоянии на бумажных фильтрах сохраняется 4 нед., к моменту истечения которых происходит снижение титра на один порядок. Это обстоятельство косвенно свидетельствует о возможной роли внешней среды в распространении заболеваний.

N. Fioro [et al.] (2003) изучили уровни контаминации HBsAg и РНК ВГС поверхностей диализных машин и их роль в нозокомиальной передаче вирусов в трех римских центрах диализа, в которых эпидемический процесс ВГВ и ВГС характеризовался различной интенсивностью. Диализ HBsAg-позитивным и HBsAg-негативным больным проводили отдельно и на изолированных машинах, а для ВГС-негативных пациентов были отведены общие палаты, но отдельные машины. HBsAg и РНК ВГС обнаружены в смывах в 1 из 64 проб (1,6 %) в помещениях, где диализировались соответствующие больные. Результаты свидетельствовали об относительно низком уровне контаминации поверхностей. Экспериментальное загрязнение поверхностей HBsAg-позитивной и анти-ВГС-позитивной кровью пациентов и их последующая механическая очистка показали, что маркеры выявлены в4и3случаях из 5 возможных соответственно. Таким образом была подтверждена низкая эффективность механической очистки контаминированных поверхностей. Другие исследователи (Piazza M. [et al.], 1995) обнаружили РНК ВГС в смывах с поверхностей лишь в помещениях хирургической стоматологии. Факты присутствия РНК ВГС на поверхностях диализных машин свидетельствуют о потенциальной возможности нозокомиальной передачи инфекции ВГС через перчатки медицинского персонала, участвующего в обслуживании ВГС-негативных больных.

Для диагностики вспышек, расшифровки эпидемиологических связей между заразившимися и факторами риска, действующими в отделениях гемодиализа, большое значение имеет генотипирование ВГС, которое также позволяет выявить превалирующие генотипы, влияющие на тяжесть течения заболевания и эффективность лечения пациентов. В отделениях гемодиализа превалируют преимущественно генотипы 1в, 3а и 1а (Moraes C. R. [et al.], 2000), хотя их пропорции могут варьировать. Исследования A. Kabir [et al.] (2005) в Иране показали, что при генотипировании ВГС у 156 пациентов генотипы 1 и 3 были найдены у 55,8 и 28,8 % обследованных соответственно. Большинство генотипов отнесены к субтипам 1а, 1в и 3а, выделявшимся преимущественно (77,8 %) у наркоманов. Хронический гепатит С имели 130 пациентов, 89 из них нуждались в лечении. Распределение генотипов ВГС у диализных больных и пациентов, подвергавшихся трансплантации почек, было одинаковым,

однако при сравнении структуры генотипов у них и у контрольной группы выявленное соотношение существенно отличалось (Perez R. M. [et al.], 2003).

Считается, что медицинский персонал может играть важную роль в распространении ВГС в отделениях гемодиализа. Косвенно это положение подтвердило специальное исследование O. Alfurayh [et al.] (2000), которые сделали 80 смывов с рук у 7 медицинских сестер, обслуживавших диализ ВГС-позитивных больных, и 6 медсестер, работавших с ВГС-негативными пациентами. РНК ВГС выявлена в 23,7 и 8,0 % смывов у медсестер первой и второй групп соответственно ($p < 0{,}003$). Результаты исследования показывают, что РНК ВГС обнаруживается в смывах с рук персонала, которые были контаминированы во время работы. Учитывая низкую вирусную нагрузку у пациентов и регулярную смену перчаток персоналом, случаи сероконверсии у больных и персонала можно считать очень редкими.

К передаче вирусов от пациентов к медицинскому персоналу причастно еще одно обстоятельство. F. A. Pitten [et al.] (2000) изучали целостность перчаток разных типов, используемых в клинической стоматологии в течение 12 мес. Процент перфорированных, потерявших герметичность перчаток колебался от 14 до 29%изависелотфирмы-производителя. Наиболее стойкими к повреждению были перчатки компании «Dental», менее стойкими – «Manufix». Частота перфораций увеличивалась при обработке перчаток во время работы путем мытья, протирания спиртом. Таким образом, загрязнение перчаток кровью, нарушение их целостности во время работы могут привести к заражению не только пациентов, но и медицинского персонала. Риск заражения медицинского персонала представлен в табл. 10.

Таблица 10

Частота выявления анти-ВГС у медицинского персонала, выполняющего гемодиализ

Автор	Страна	Год	Количество обследованных больных		
			общее, чел.	с анти-ВГС	
				абсолютное, чел.	относительное, %
Petrarulo F.	Италия	1992	122	3	2,4
Schlipköter U. [et al.]	Германия	1992	121	2	1,6
Сычев А. В. [и др.]	Россия	1993	69	7	19,1
Нечаев В. В. [и др.]	Россия	2004	15	1	6,6

Нельзя исключить передачу вируса гепатита С посредством других факторов передачи. В исследованиях S. Elsania [et al.] (1998) было показано, что в моче больных, страдающих заболеваниями печени (обследован 141 человек), РНК ВГС выявлена в 51 % проб. Это свидетельствует о потенциальной опасности мочи и ее роли в передаче гепатита С в пределах отделения.

Резюмируя материалы многочисленных исследований, можно заключить, что **основными факторами риска заражения ВГВ и ВГС** являются:

– проведение пациентам гемотрансфузий и введение других гемопрепаратов, длительное лечение гемодиализом, сочетаемое с гемотрансфузиями;

– высокая степень инвазивности лечебных мероприятий и медицинских процедур, которым подвергаются пациенты центров гемодиализа в процессе лечения;

– низкий уровень материально-технической оснащенности диализа современной аппаратурой, приборами, медицинскими инструментами и расходными материалами (перчатками и др.);

– несоблюдение правил и требований санитарно-противоэпидемического режима;

– низкая квалификация и недобросовестность медицинского и технического персонала (человеческий фактор);

– недостаточный уровень и охват прививками против гепатита В больных и персонала центров гемодиализа, проведение прививок пациентам не до начала гемодиализа, а в процессе лечения. Внутрибольничному заражению и распространению вирусных гепатитов в отделениях гемодиализа способствуют:

– наличие у пациентов значительного количества трудно диагностируемых форм заболеваний и носителей;

– большая длительность периода вирусемии у источников инфекции (2,5 – 3,0 мес. у больных с острыми формами и неограниченное время у хронических больных) и высокая концентрация вируса в крови;

– многообразие путей и факторов передачи, существующих в условиях отделений, особенно при нарушениях требований технологического и противоэпидемического режима;

– малая инфицирующая доза, высокая устойчивость вируса гепатита В и относительно высокая стабильность вируса гепатита С на объектах внешней среды (поверхностях аппаратуры, приборов, предметов ухода, инструментов и т. д.);

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, купив полную легальную версию на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.