



ЕВРОПА

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

Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ

Редакторы

Ирина Ерамова

Срджан Матич

Моник Мюнз

Ключевые слова:

HEPATITIS A — prevention and control
HEPATITIS B — prevention and control
HEPATITIS C — prevention and control
HIV INFECTIONS
DISEASE TRANSMISSION — prevention and control
GUIDELINES
EUROPE

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications
WHO Regional Office for Europe
Scherfigsvej 8
DK-2100 Copenhagen, Denmark

Кроме того, запрос на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в онлайн-режиме на веб-сайте Регионального бюро: <http://www.euro.who.int/pubrequest>.

© Всемирная организация здравоохранения, 2006 г.

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет обращения с просьбой разрешить перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы ни в коем случае не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Там, где в заголовках таблиц используется обозначение “страна или район”, оно охватывает страны, территории, города или районы. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых пока что еще может не быть полного согласия.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения не гарантирует, что информация, содержащаяся в настоящей публикации, является полной и правильной, и не несет ответственности за какой-либо ущерб, нанесенный в результате ее использования. Мнения, выраженные авторами или редакторами данной публикации, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

Обложка: Soerine Hoffmann

Редактирование: Thomas Petruso, Misha Hoekstra

Верстка, оформление и производство: Phoenix Design Aid A/S — Denmark

Напечатано в Дании на бумаге, изготовленной без вреда для окружающей среды

Содержание

Сокращения	4
Благодарности	5
I. Стратегии профилактики	6
1. Вакцинация против гепатитов В и А	6
1.1. Гепатит В	6
2. Профилактика передачи вирусов гепатита от матери ребенку	8
2.1. Профилактика передачи ВГВ	8
2.2. Профилактика передачи ВГС	9
3. Профилактика и снижение риска инфицирования	9
3.1. Безопасное сексуальное поведение	9
3.2. Снижение вреда, связанного с потреблением инъекционных наркотиков ...	10
4. Консультирование по вопросам снижения вредных воздействий на печень	10
5. Профилактика передачи вирусов гепатита при переливании крови и продуктов крови	10
6. Профилактика вирусных гепатитов в медицинских учреждениях	11
Библиография	12

Сокращения

ВГА	вирус гепатита А
ВГВ	вирус гепатита В
ВГС	вирус гепатита С
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГКК	гепатоклеточная карцинома
ИППП	инфекции, передаваемые половым путем
МСМ	мужчины, практикующие секс с мужчинами
ПИН	потребители инъекционных наркотиков
РНК	рибонуклеиновая кислота
СПИД	синдром приобретенного иммунодефицита
НВсAg	ядерный антиген вируса гепатита В
НВsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В

Благодарности

Этот клинический протокол разработали и написали Jean-Elie Malkin, Dominique Salmon-Ceron (Pasteur Institute, Франция), Diane Vandervliet (Pasteur Institute, Франция) и Ирина Ерамова (Европейское региональное бюро ВОЗ, Дания). Это один из 13 клинических протоколов по лечению и помощи при ВИЧ/СПИДе для Европейского региона ВОЗ, выпущенных Европейским региональным бюро ВОЗ в 2006 г.

Авторский и редакторский коллектив благодарит всех экспертов, которые принимали участие в Региональном техническом консультативном совещании ВОЗ по разработке клинического протокола по вирусным гепатитам у ВИЧ-инфицированных, проведенном вместе с Европейским центром мониторинга по наркотикам и наркозависимости (EMCDDA) 9—11 июня 2005 г. в Лиссабоне (Португалия), и внесли свой вклад в создание этого протокола:

Muazzam Abdulkadirova (Institute of Virology, Узбекистан), Araz Aliguliev (National Narcology Dispensary, Азербайджан), Pablo Barreiro (Hospital Carlos III, Испания), Laurent Belec (Centre de Recherches Biomédicales des Cordeliers, France), Marek Beniowski (Centre for AIDS Diagnostic and Therapy, Польша), Barbara Broers (Geneva University Hospitals, Швейцария), Patrice Casoub (Hôpital La Pitié Salpêtrière, Франция), Sabine Flessenkaemper (WHO Country Office, Индонезия), Xavier Franquet (European AIDS Treatment Group, Испания), Charles Gilks (WHO Headquarters, Швейцария), Wolfgang Goetz (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Португалия), Dagmar Hedrich (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Португалия), Алексей Кравченко (Федеральный центр борьбы со СПИДом, Российская Федерация), Karen Lindenburg (Municipal Health Service of Amsterdam, Нидерланды), Luis Mendro (Абразо, Португалия), Charles E. Millson (St. James's University Hospital, Великобритания), Fortune Ncube (Communicable Diseases Surveillance Centre, Великобритания), Francisco José Nunes Antunes (Hospital de Santa Maria, Португалия), Lubomir Okruhlica (Centre for Treatment of Drug Dependency, Словакия), Igor Oliynyk (WHO Country Office, Украина), Игорь Пчелин (Движение людей, живущих с ВИЧ, «Шаги», Российская Федерация), Maria Prins (Municipal Health Service of Amsterdam, Нидерланды), Anne-Marie Roque-Afonso (Hôpital Paul Brousse, Франция), Alla Shcherbinskaya (Ukrainian AIDS Prevention Centre, Украина), Владимир Шухов (Представительство ВОЗ в России, Российская Федерация), Vincent Soriano (Hospital Carlos III, Испания), Ambros Uchtenhagen (Institute for Public Health and Addiction, Швейцария), Wim Vandavelde (European AIDS Treatment Group, Португалия), Marco Vitoria (WHO Headquarters, Швейцария), Lucas Wiessing (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Португалия), Alex Wodak (St. Vincent's Hospital, Австралия), Vladimir Zhovtyak (All-Ukrainian Network of People Living with HIV, Украина).

В подготовке протокола также принимали участие Josip Begovac (University Hospital of Infectious Diseases, Croatia) и Volodimir Kurpita (WHO Country Office, Украина). Авторы благодарят их за техническую помощь в сборе данных и комментариях.

Отдельную благодарность приносим также сотрудникам Европейского регионального бюро ВОЗ Bente Drachmann, Nico Kerski, Jeffrey V. Lazarus и Andrea Nelsen, принимавшим участие в разработке этого протокола на разных стадиях его создания.

Ирина Ерамова, Срджан Матич и Моник Мюнз
Программа по инфекциям, передаваемым половым путем/ВИЧ/СПИДу
Европейское региональное бюро ВОЗ

I. Стратегии профилактики

Мероприятия по ограничению распространения вирусных гепатитов включают:

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

1. Вакцинация против гепатитов В и А

1.1. Гепатит В

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

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

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

мунизация людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции».

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

Число лимфоцитов CD4/ мкл	Доля пациентов, у которых поствакцинальный титр антител к HBsAg >10 МЕ/л, %
>500	87
>350 (стандартная доза вакцины)	39
>350 (удвоенная доза вакцины)	64
<350	26 ^a

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

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

- половые партнеры носителей ВГВ;
- мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ);
- работники коммерческого секса;
- другие лица, имеющие многочисленных половых партнеров;
- пациенты с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП);
- потребители инъекционных наркотиков (ПИН);
- заключенные, независимо от пола¹;
- больные, находящиеся на гемодиализе;
- медицинские работники, контактирующие с кровью или ее компонентами.

Вакцинация детей и пассивная иммунизация против гепатита В описаны в Протоколе 1-2 «Иммунизация людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции»

1.2. Гепатит А

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

Таблица 2. Ответ пациентов на вакцинацию против гепатита А в зависимости от числа лимфоцитов CD4 (6)		
Число лимфоцитов CD4/мкл	Доля пациентов, у которых поствакцинальный титр антител к ВГА >33 мМЕ/л, %	
	Через 7 мес	Через 9 мес
≥500	73	67
200—499	53	69
<200	11	9 ^a

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

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

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

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

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

2. Профилактика передачи вирусов гепатита от матери ребенку

2.1. Профилактика передачи ВГВ

- В рамках пренатальной диагностики все ВИЧ-инфицированные беременные женщины должны пройти исследование на HBsAg.
- Всем беременным с коинфекцией ВГВ/ВИЧ, нуждающимся или не нуждающимся в АРТ по состоянию собственного здоровья, в состав АРТ включают ламивудин, поскольку он эффективен против обоих вирусов.
- Риск передачи ВГВ снижается при подавлении репликации вируса. АРТ у беременных с коинфекцией ВГВ/ВИЧ проводят по тем же схемам, как и у беременных женщин с моноинфекцией ВИЧ (см. Протокол 10 «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку»).
- Введение детям, рожденным женщинами, являющимися хроническими носителями ВГВ, вакцины против гепатита В в первые 12 ч после рождения предупреждает инфекцию в 95% случаев (7). Одновременное применение иммуноглобулина против гепатита В малоэффективно, поэтому его назначают после оценки соотношения пользы и стоимости.
- Если у матери выявлен HBsAg, новорожденному в первые 12 ч после рождения вводят вакцину, содержащую HBsAg и 0,5 мл иммуноглобулина против гепатита В. Да-

лее эти дети могут вакцинация может проводиться по обычному графику — 3 дозы вакцины (месяцы 0-, 1- и 6-й). Если новорожденный весит менее 2000 г, иммуногенность 1-й дозы вакцины снижена. В этом случае вводят 4 дозы вакцины (месяцы 0-, 1-, 2—3- и 6—7-й) (8).

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

2.2. Профилактика передачи ВГС

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

3. Профилактика и снижение риска инфицирования

3.1. Безопасное сексуальное поведение

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

3.2. Снижение вреда, связанного с потреблением инъекционных наркотиков

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

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

4. Консультирование по вопросам снижения вредных воздействий на печень

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

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

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

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

- определение HBsAg и антител к ВГС во всех продуктах крови;

- определение антител к НВсАg и количественное определение РНК ВГС ¹;
- инактивацию вирусов в препаратах, получаемых из плазмы.

6. Профилактика вирусных гепатитов в медицинских учреждениях

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

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

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

¹ Даже проведение такого скрининга не может полностью исключить риск передачи инфекции.

Библиография

1. Tedaldi E et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38:1478—1484.
2. Welch K, Morse A. Improving screening and vaccination for hepatitis B in patients co-infected with HIV and hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 2002, 97:2928—2929.
3. Rey D et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*, 2000, 18:1161—1165.
4. Vento S. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatology*, 2000, 7 Suppl 1:7—8.
5. Fonseca MO et al. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*, 2005, 22:2902—2908.
6. Kemper CA et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187(8):1327—1331.
7. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* (the Pink Book) 8th edition. Atlanta, Centers for Disease Control, National Immunization Program, 2004.
8. Hepatitis B. In: Pickering LK, ed. *2003 Report of the Committee on Infectious Disease* (the Red Book) 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003:328.
9. Mast EE et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis b virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2005, 54(RR-16):1—31.
10. Mast EE et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(11):1880—1890.
11. Pembrea L, Newella ML, Tovob PA. The management of HCV-infected pregnant women and their children, European paediatric HCV network. *Journal of Hepatology*, 2005, 43(3):515—525.
12. Ferrero S et al. HIV-HCV co-infection during pregnancy. *Minerva Ginecologica*, 2005, 57(6):627—635
13. Nardone A. Transmission of HIV/AIDS in Europe continuing. *Eurosurveillance*, 2005: 10(11) (<http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/051124.asp#1> accessed 16 February 2006).
14. Yu M, et al. Prospective study of hepatocarcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *American Journal of Epidemiology*, 1997, 145:1039.
15. Gabbay E et al. Endocannabinoids and liver disease: a review. *Liver International*, 2005, 25(5):921—926.
16. Mandishona E et al. Dietary iron overload as a risk factor for hepatocellular carcinoma in black Africans. *Hepatology*, 1998, 27:1563—1566.
17. Shintaku T et al. Hepatic histopathology of a vitamin A overdose in mouse liver. *Journal of Electron Microscopy*, 1998, 47(3):263—267.
18. Estes JD et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. *Archives of Surgery*, 2003, 138(8):852—858.