

Т.П.Демиденко, В.А.Неверов

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

(пособие для врачей)

Санкт-Петербург
2011

Т.П.Демиденко, В.А.Неверов

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

под общей редакцией Заслуженного деятеля науки РФ
академика РАМН профессора Ю.В.Лобзина

(пособие для врачей)

Санкт-Петербург
2011

УДК 616.9-053.2

ББК 55.141

Вирусные гепатиты: Пособие для врачей / Т.П.Демиденко,
В.А.Неверов; под ред.

Ю.В. Лобзина – СПб.: 2011. – с.

ISBN 978-5-905469-01-5

Рецензент – зав.кафедрой инфекционных болезней СПб
ГМА им. И.И.Мечникова, главный инфекционист СЗФО РФ,
д-р мед. наук, профессор **Т.В.Сологуб**

В книге, представляющей собой практическое пособие для врачей, даны основные сведения об этиологии, эпидемиологии, патогенезе и клинике вирусных гепатитов (ВГ) А, В, С, D и ряда других нозоформ. Описаны особенности клинических проявлений, изменений лабораторных показателей и комплексной терапии при различных формах и вариантах течения ВГ. Подробно, с учетом собственного многолетнего практического опыта ведения больных этими заболеваниями, изложены принципы диагностики, стратегии и тактики лечения, диспансеризации и профилактики, разработанные на основе современных методов и технологий выявления и терапии ВГ. В разделах профилактики представлены данные о возможностях предотвращения перинатальной передачи инфекции. Книга предназначена для врачей-инфекционистов, врачей общей практики, семейных врачей, терапевтов, хирургов, дерматологов, ревматологов, педиатров, невропатологов, гастроэнтерологов, эпидемиологов, акушеров-гинекологов и специалистов других профилей.

© Демиденко Т.П., Неверов В.А., 2011

ISBN 978-5-905469-01-5

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	4
Список сокращений	6
Введение	8
ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ (ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ).....	8
Вирусный гепатит А	8
Вирусный гепатит Е.....	14
Вирусный гепатит В (ГВ).....	16
Противовирусная терапия ХГВ	29
Особенности лечения отдельными группами препаратов	31
Критерии ответа на противовирусную терапию ГВ.....	32
Терапевтические стратегии.....	33
Мониторинг лечения.....	33
Лечение хронического гепатита В у больных с микст-инфекцией ВГВ/ВГС	35
Лечение и лабораторный мониторинг больных циррозом печени в исходе ХГВ	35
Лечение больных, у которых возможна реактивация НВV-инфекции.....	35
Специфическая профилактика ГВ.....	36
Вирусный гепатит В и беременность.....	38
Вирусный гепатит D (ГD)	41
Хронический гепатит D.....	45
Противовирусное лечение ГD.....	46
Вирусный гепатит С.....	46
Лечение острого гепатита С.....	49
Хронический гепатит С.....	51
Естественное течение HCV-инфекции.....	51
Лабораторный мониторинг больного ВГС.....	51
Иммунохимическая и вирусологическая диагностика ОГС и ХГС.....	52
Морфологическая диагностика ХГС.....	52
Лечение хронического гепатита С.....	54
Повторное лечение больных, не ответивших на противовирусную терапию.....	61
Специальные группы больных.....	61
Противопоказания к противовирусной терапии ГС.....	62
Мониторинг лечения.....	63
Критерии ответа на противовирусное лечение.....	64
Модификация терапии в зависимости от вирусологического ответа	65
Латентная инфекция ВГС.....	65
Хронический гепатит С и беременность	66
Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов.....	71

Вирусные гепатиты у больных ВИЧ/СПИДом	75
Гепатит В и ВИЧ-инфекция	75
Гепатит С и ВИЧ инфекция	78
Вирусный гепатит D и ВИЧ-инфекция.	82
Хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома..	83
Классификация хронических вирусных гепатитов.....	83
Цирроз печени	85
Гепатоцеллюлярная карцинома.....	87
«Новые» вирусы гепатитов	88
Ведение реконвалесцентов вирусных гепатитов в амбулаторно-поликлинических условиях.....	90
Вирусный гепатит А	91
Вирусные гепатиты В, D, С.....	92
Ведение больных ХГ в амбулаторно-поликлинических условиях.....	92
Рекомендации по практическому использованию результатов определения маркеров вирусных гепатитов	93
Список использованной литературы.....	96
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	98
Приложение 1	98
Санитарные правила «Профилактика вирусных гепатитов» СП 3.1.958-00.....	98
Приложение 2	110
Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 февраля 2008 г. N 14 г. Москва «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.1.2341-08».....	110

Список сокращений

antiHBc (анти-НВс) — антитела к ядерному антигену вируса гепатита В
ccc ДНК — ковалентно замкнутая циркулярная ДНК
CD — аббревиатура от англ. «Cluster of differentiation» - кластер дифференциации
CD4+лимфоциты — кластер лимфоцитов с антигеном 4 (субпопуляция Т-хелперов)
CD8+лимфоциты — кластер лимфоцитов с антигеном 8 (субпопуляция цитотоксических клеток)
HBcAg — ядерный «core» антиген вируса гепатита В
HBeAg — антиген «е» вируса гепатита В
HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В
HBV-DNA (ДНК ВГВ) — ДНК вируса гепатита В
HBxAg — антиген «х» вируса гепатита В
HDVAg (BGD Ag) — антиген вируса гепатита D
HDV-RNA (РНК ВГD) — РНК вируса гепатита D
IgG анти ВГD — антитела класса G к вирусу гепатита D
IgG анти-HAV — антитела класса G к вирусу гепатита A
IgM анти-HDV — антитела класса M к вирусу гепатита D
IgM анти-НВс — антитела класса M к ядерному антигену вируса гепатита В
IgM-анти-HAV — антитела класса M к вирусу гепатита A
NFV — NF вирус
pre-C/C-гена — участок генома вируса гепатита В
pre-S (pre - S1, pre -S2) — зона и участки генома вируса гепатита В
SENV — SEN вирус
Th1 — Т-хелперы 1-го типа
Th2 — Т-хелперы 2-го типа
TTV — ТТ вирус
АлАТ — аланинаминотрансфераза
Анти-НВе — антитела к антигену «е» вируса гепатита В
АРВ-препараты — антиретровирусные препараты
АсАТ — аспаратаминотрансфераза
БВО — быстрый вирусологический ответ
BGD — вирус гепатита D
ВГА (HAV) — вирус гепатита A
ВГВ (HBV) — вирус гепатита В
ВГС (HCV) — вирус гепатита С

ВГГ (HGV) — вирус гепатита G
ВРВП — варикозное расширение вен пищевода
ГА — гепатит А
ГВ — гепатит В
ГС — гепатит С
ГД — гепатит D
ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
ДЖВП — дискинезия желчевыводящих путей
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
МВО — медленный вирусологический ответ
ИЛ-10 — интерлейкин -10
ИЛ-2 — интерлейкин -2
ИЛ-4 — интерлейкин -4
ИП — ингибиторы протеаз
ИФН- α — интерферон - α
кДа — килодальтон (дальтон - единица измерения молекулярной массы)
ННИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
5НУК — 5-нуклеотидаза
ОГС — острый гепатит С
ОПН — острая печеночная недостаточность
ПБП — пункционная биопсия печени
ПВТ — противовирусная терапия
Пег-ИФН- $\alpha 2\beta$ — пегилированный интерферон- $\alpha 2\beta$
Пег-ИФН- $\alpha 2\alpha$ — пегилированный интерферон- $\alpha 2\alpha$
ПЭГ-ИФН — интерферон-альфа, соединенный химической связью с молекулой полиэтиленгликоля (ПЭГ), т.н. пегилированный интерферон
РНК — рибонуклеиновая кислота
СРК — синдром раздраженной кишки
УВО — устойчивый вирусологический ответ
ФНО- α — фактор некроза опухоли- α
ХГ — хронический гепатит
ХГВ — хронический гепатит В
ХГС — хронический гепатит С
ЦП — цирроз печени
ЭГДС — эндоскопия

Введение

Вирусные гепатиты (ВГ) – группа убиквитарных, в большинстве своем, инфекций, этиологически ассоциированная с гепатотропными вирусами. Несмотря на наличие у этих заболеваний этиопатогенетических, эпидемиологических и клинических различий, всех их объединяет выраженная гепатотропность возбудителей и связанные с этим биохимические и клинические проявления поражения печени. Согласно расчетным данным ВОЗ инфицированность возбудителями ВГ в мире составляет около одного миллиарда человек.

В настоящее время в группу ВГ входят: вирусные гепатиты А (ГА), В (ГВ), С (ГС), D (ГD), E (ГE). Кроме того, существует ряд вирусов (HGV, TTV, SEN и NFV), значение которых в патологии печени уточняется.

В связи с все более широким внедрением современных вирусологических, иммунохимических и молекулярно-биологических методов диагностики в настоящее время у практических врачей имеется возможность верифицировать ГА, ГВ, ГС, ГD. В гепатологических центрах существуют тест-системы и для лабораторной диагностики ГE, ГG и др. Современные методы лабораторной диагностики ВГ основаны на определении антигенных, антительных и молекулярно-генетических маркеров этих заболеваний. Вместе с тем клиническая интерпретация результатов этих исследований представляет определенные трудности для практических врачей.

В настоящем пособии представлены современные сведения об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении острых и хронических вирусных гепатитов, а также ориентировочные схемы объема, сроков обследования больных и трактовка полученных результатов. В приложении представлены алгоритмы диагностики ВГ.

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ (ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ)

Вирусные гепатиты – группа этиологически неоднородных заболеваний, вызываемых гепатотропными вирусами (А, В, С, D, Е, и, вероятно, другими), имеющих разные механизмы заражения и характеризующихся преимущественным поражением гепатоцитов с развитием общетоксического, диспепсического и гепатолиенального синдромов, нарушением функций печени и нередко желтухой. По механизмам и путям передачи выделяют две группы вирусных гепатитов: с фекально-оральным механизмом заражения – вирусные гепатиты А и Е и с гемоконтактным механизмом, образующих группу, так называемых, парентеральных гепатитов В, D, С. Вирусы гепатитов В, D и С вызывают, преимущественно, хронические формы заболевания с прогрессированием в цирроз печени и первичную гепатокарциному.

Вирусный гепатит А

Вирусный гепатит А (ГА) – острая антропонозная вирусная инфекция с преимущественно фекально-оральным механизмом заражения, характеризующаяся циклическим течением, поражением печени и в клинически выраженных случаях – интоксикацией и желтухой.

Согласно МКБ-10 вирусный гепатит А регистрируется под кодами:

В15 «Острый гепатит А»:

В15.0 – «Гепатит А с печеночной комой»;

В15.9 – «Гепатит А без печеночной комы».

Этиология. Возбудитель – вирус гепатита А (ВГА или НАV- в англ. аббревиатуре) – имеет размеры 27-30 нм и относится к семейству пикорнавирусов, роду Hepatovirus (рис. 1). Геном представлен одноцепочечной РНК, размером 7,5 Кб. Она окружена белковым капсидом, наружной гликопро-

теиновой оболочки нет. К настоящему времени определены 7 генотипов (у человека – 1, 2, 3, 7, у обезьян Старого Света - 4, 5, 6), все они относятся к одному серотипу (с антигеном НАAg). Вариабельность вируса практически не затрагивает антигенную структуру вируса, что обеспечивает возможность развития перекрестного протективного иммунитета. Штаммы, выделенные в России, принадлежат к варианту IA. ВГА обладает слабым цитопатогенным действием. Его репликация происходит в цитоплазме клетки. Вирус не проходит через плаценту, и не обнаруживается в грудном молоке.

ВГА устойчив к окружающей среде: при комнатной температуре может сохраняться в течение нескольких недель, а при 4°C – несколько месяцев. Однако его можно инактивировать кипячением в течение 5 минут, автоклавированием, ультрафиолетовым облучением или воздействием дезинфектантов.

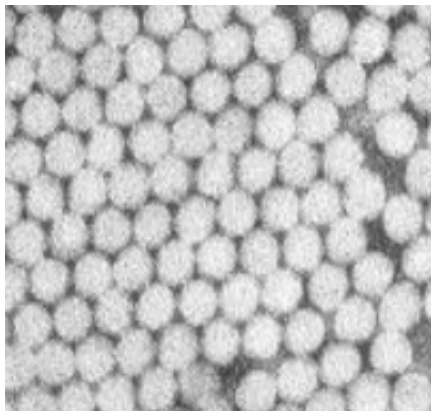


Рис.1. Электронограмма ВГА (по CDC).

Эпидемиология. Источником инфекции чаще всего являются больные с бессимптомной (субклинической и инанпаратный варианты) формой, безжелтушным и стертым течением инфекции или больные, находящиеся в инкубационном, продромальном периодах и начальной фазе пери-

ода разгара болезни, в фекалиях которых обнаруживаются ВГА(НАV).

Ведущий механизм заражения ГА – фекально-оральный, реализуемый водным, пищевым и контактно-бытовым путями передачи. Существует возможность реализации данного механизма и половым путем при орально-генитальных и, особенно, орально-анальных контактах. Удельный вес гемоконтактного механизма, реализуемого, как правило, при парентеральном инфицировании, составляет около 5%. Наиболее часто это происходит при повторном применении игл и шприцев внутривенными пользователями наркотиков.

Восприимчивость к ГА всеобщая. Наиболее часто заболевание регистрируется у детей старше 1 года (особенно в возрасте 3-12 лет в организованных коллективах) и у молодых лиц (20-29 лет). Дети до 1 года малочувствительны к заражению ввиду сохранения у них пассивного иммунитета, переданного от матери. У людей в возрасте старше 30-35 лет вырабатывается активный иммунитет, подтверждаемый обнаружением антител к вирусу (IgG-анти-НАV) в сыворотке крови 60-97 % доноров.

ГА свойственно сезонное повышение заболеваемости в летне-осенний период. Наряду с сезонным отмечается и циклическое повышение заболеваемости ГА через 3-5, 7-20 лет, что связано с изменением иммунной структуры популяции хозяев вируса.

Патогенез. ГА – острая циклическая инфекция, характеризующаяся четкой сменой периодов заболевания.

После заражения ВГА из кишечника проникает в кровь и далее в печень, где после связывания с рецепторами гепатоцитов внедряется в клетку. На стадии первичной репликации отчетливых повреждений гепатоцитов не обнаруживается. Новые поколения вирусов выделяются в желчные каналы и далее поступают в кишечник и выделяются с фекалиями во внешнюю среду. Часть вирусной массы проникает в кровь, обуславливая развитие вирусемии. Повреждения гепатоцитов, возникающие в ходе дальнейшего тече-

ния ГА обусловлено не репликацией вируса, а иммуноопосредованным цитолизом. В периоде разгара ГА морфологическое исследование позволяет выявить воспалительные и некробиотические процессы, происходящие преимущественно в перипортальной зоне печеночных долек и портальных трактах. Эти процессы лежат в основе развития трех основных клинико-биохимических синдромов: цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического. К лабораторным признакам *цитолитического синдрома* относится повышение активности АлАТ и АсАТ, уровня железа в сыворотке крови, снижение синтеза альбумина, протромбина и других факторов свертывания крови, эфиров холестерина. Начальным этапом цитолитического синдрома является повышение проницаемости мембран гепатоцитов. Это обуславливает выход в кровь, прежде всего АлАТ – фермента, находящегося в цитоплазме печеночной клетки. Повышение активности АлАТ – ранний и надежный индикатор повреждения гепатоцитов. Однако, следует подчеркнуть, что цитолитический синдром развивается в ответ на любое повреждающее воздействие (токсины вирусов, микробов, гипоксия, медикаменты, яды и пр.), поэтому повышение активности АлАТ характерно не только для вирусных гепатитов. Уровень АсАТ отражает степень выраженности некроза гепатоцитов. *Мезенхимально-воспалительный синдром* характеризуется повышением уровня бета- и гамма-глобулинов, изменением коллоидных проб (повышение тимоловой пробы). *Холестатический синдром* проявляется повышением в крови уровня связанного билирубина, ГГТП, 5НУК, желчных кислот, холестерина, меди, активности щелочной фосфатазы, а также билирубинурией, уменьшением (исчезновением) уробилиновых тел в моче. Вследствие комплексных иммунных механизмов (усиление интерферонпродукции, активизации естественных киллеров, антителопродукции и активности антителозависимых киллеров) репликация вируса прекращается, и происходит его элиминация из организма человека. Для ГА не характерны ни длительное присутствие вируса в организме, ни

развитие хронической формы болезни. Однако иногда течение заболевания может быть модифицировано в случаях коинфекции или суперинфекции другими гепатотропными вирусами. У лиц же с генетической предрасположенностью, возможно развитие хронического аутоиммунного гепатита 1-го типа после перенесенного вирусного ГА.

Клиника. ГА характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. Различают следующие формы заболевания по степени выраженности клинических проявлений: бессимптомная (субклиническая и инаппарантная) и манифестная (желтушная, безжелтушная, стертая). По длительности течения: острое и затяжное. По степени тяжести течения: легкое, средней тяжести и тяжелое.

Осложнения: рецидивы, обострения, поражения желчевыводящих путей.

Исходы: выздоровление без остаточных явлений, с остаточными явлениями – постгепатитный синдром, затяжная реконвалесценция, поражение желчных путей (дискинезия, холецистит).

В манифестных случаях болезни выделяют следующие периоды: инкубационный, преджелтушный (продромальный), желтушный и реконвалесценции.

Инкубационный период ГА составляет в среднем 14-28 дней (от 7 до 45 дней). Продромальный (преджелтушный) период, продолжительностью в среднем 5-7 дней, характеризуется преобладанием интоксикационного синдрома, протекающего в гриппоподобном, диспепсическом, астеновегетативном и смешанном вариантах. Наиболее часто наблюдается "лихорадочно-диспепсический" вариант, для которого характерны острое начало с повышением температуры тела до 38-40°C в течение 1-3 дней, катаральные явления, головная боль, понижение аппетита, тошнота и чувство дискомфорта в эпигастральной области. Спустя 2-4 дня отмечаются изменение окраски мочи (холурия), приобретающей цвет пива или чая. В этот период увеличивается печень, пальпация которой весьма чувствительна и иногда — (у 10-20 % больных)

селезенка. При биохимическом обследовании выявляют повышение активности АлАТ. Затем наступает период разгара, продолжающийся в среднем 2-3 недели. Как правило, появление желтухи сопровождается ахолией кала, снижением температуры тела до нормального или субфебрильного уровня, уменьшением головной боли и других общетоксических проявлений, что служит важным дифференциально-диагностическим признаком гепатита А.

В первую очередь желтушное окрашивание приобретают слизистая оболочка полости рта (уздечка языка, твердое небо) и склеры, в дальнейшем – кожа, при этом, как правило, степень желтушности соответствует тяжести болезни.

При обследовании больных в этот период, наряду с желтухой, отмечаются астенизация, тенденция к брадикардии и гипотензии, глухость сердечных тонов, обложенность языка, увеличение печени, край которой закруглен и болезнен при пальпации. В 1/3 случаев имеет место небольшое увеличение селезенки.

Фаза угасания желтухи протекает обычно медленнее, чем фаза нарастания, и характеризуется постепенным исчезновением признаков болезни. С исчезновением желтухи наступает период реконвалесценции, продолжительность которого весьма вариабельна (от 1-2 до 6-12 мес.) В это время у больных нормализуется аппетит, ликвидируются астеновегетативные нарушения, восстанавливаются размеры печени, селезенки и функциональные печеночные тесты. У 5-10% больных наблюдается затяжное течение болезни, продолжительностью до нескольких месяцев, характеризующееся монотонной динамикой клинико-лабораторных показателей. Затяжное течение у подавляющего большинства больных заканчивается выздоровлением.

В период угасания симптомов у отдельных пациентов наступают обострения болезни, проявляющиеся ухудшением клинических и лабораторных показателей. Рецидивы возникают в период реконвалесценции через 1-3 мес. после клинического выздоровления и нормализации биохимиче-

ских показателей, характеризуются повторными клинико-биохимическими изменениями. Больные с затяжным течением ГА, обострениями и рецидивами болезни требуют тщательного обследования для исключения возможной сочетанной инфекции (ГВ и др.) и связанной с ней хронизацией процесса.

Помимо указанных осложнений у ряда больных могут определяться признаки поражения желчных путей.

Исход ГА обычно благоприятный. Полное выздоровление наблюдается у 90% больных, у остальных отмечаются остаточные явления в виде гепатофиброза, астеновегетативного (постгепатитного) синдрома, поражения билиарной системы при неизменных функциональных печеночных тестах. После перенесенного ГА иногда наблюдается синдром Жильбера, характеризующийся повышением в сыворотке крови уровня свободного билирубина при неизменных показателях других биохимических тестов.

Диагностика. Диагноз устанавливается с учетом комплекса эпидемиологических данных (развитие болезни после контакта с больным ГА или пребывания в неблагополучном районе в период, соответствующий инкубации ГА), клинических показателей (циклическое развитие заболевания с возникновением характерных клинико-биохимических синдромов) и результатов лабораторных исследований. Среди них: гипертрансаминаземия с повышением активности АлАТ в 10-40 и более раз по сравнению с нормой, повышение тимоловой пробы, умеренное повышение содержания гаммаглобулиновой фракции в протеинограмме сыворотки крови, характер изменений гемограммы (нормоцитоз или лейкопения, относительный лимфоцитоз, замедление СОЭ).

Достоверное подтверждение диагноза ГА достигается иммунохимическими (ИФА и др.) методами, – обнаружением IgM-анти-НАV со второй недели после инфицирования и затем на протяжении 2-3 месяцев. IgG анти-НАV, определяемые в периоде реконвалесценции, имеют анамнестическое значение (рис. 2)

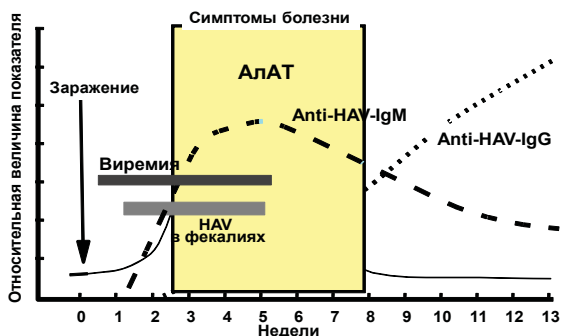


Рис. 2 Динамика клинико-лабораторных показателей при ГА.

Дифференциальная диагностика ГА в продромальном периоде проводится с гриппом и другими ОРЗ, энтеровирусной инфекцией. В отличие от ГА для гриппа типично преобладание катарального и токсического, в первую очередь нейротоксического синдромов, тогда как изменение функциональных печеночных тестов и гепатомегалия не характерны. При аденовирусной и энтеровирусной инфекциях, сопровождающихся увеличением печени, обычно выражены катаральные процессы в верхних дыхательных путях, миалгии.

Лечение. Основными принципами лечения острых вирусных гепатитов являются:

1. диета и режим;
2. исключение токсических воздействий;
3. адекватная дезинтоксикационная терапия;
4. минимизированное медикаментозное лечение (для больных легкой и средней степени тяжести);

Главные направления терапии острых вирусных гепатитов приведены в табл. 1.

Лечебные же мероприятия в большинстве случаев ГА ограничиваются назначением щадящей диеты с добавлени-

ем углеводов и уменьшением количества жиров (стол № 5), постельного режима в период разгара болезни, щелочного питья и симптоматических средств. В периоде реконвалесценции назначают желчегонные препараты и по показаниям спазмолитические средства. После выписки из стационара пациенты нетрудоспособны не менее 14 дней. Сроки дальнейшей нетрудоспособности определяются клинико-биохимическими показателями. При сохранении повышения активности АлАТ в 2-3 раза и более вопрос о выписке на работу решается индивидуально с учетом профессии и социального статуса пациента.

Реконвалесценты ГА подлежат диспансерному наблюдению: перенесшие легкую форму – в течение 1 месяца, затем снимаются с учета при отсутствии остаточных явлений; среднетяжелую и тяжелую формы – в течение 3 месяцев, при необходимости – дольше, вплоть до выздоровления.

Таблица 1

Стратегия и тактика лечения больных ОВГ

Стратегия	Тактика
1.Базисная терапия	1.Охранительный режим. 2.Лечебное питание (диета №5 или №5а - в острую фазу при среднетяжелом и тяжелом течении болезни).
2.Дезинтоксикационная терапия	
2.1.Выведение токсических веществ из кишечника	Энтеросорбция: а) препараты целлюлозы: микроцеллюлоза (МКЦ) 3- 4 таб. 3 раза в день, полифепан, лигносорб, ваулен и др. по 15-20 г 3 раза в день; б) препараты, производные ПВП: энтеродез (или энтеросорб) 5 г в 100 мл воды 3 раза в день.

<p>2.2. Выведение токсических веществ из крови через почки</p>	<p>1. Пероральное введение дополнительного (к рациону) объема жидкости (в виде фруктовых и овощных соков, минеральной воды) в количестве 2-3 л в сутки. 2. Гемодилюция: кристаллоиды 3 части, коллоиды 1 часть (возможно назначение диуретиков).</p>
<p>2.3. Выведение токсических веществ через кожу</p>	<p>Уход за кожей и тепловой комфорт (улучшение микроциркуляции, пото- и салоотделения).</p>
<p>2.4. Купирование перекисного окисления липидов и тканевой гипоксии</p>	<p>1. Антиоксиданты (Метрoп ГП, витамин Е, витамин С, рутин). 2. Антигипоксанты и предшественники макроэргов (ремаксол, цитохром С, цито-мак, рибоксин и др.).</p>
<p>2.5. Экстракорпоральные методы детоксикации</p>	<p>Плазмообмен, плазмаферез в сочетании с плазмосорбцией и гемоксигенацией, плазмаферез в сочетании с плазмосорбцией, гемосорбция и др.</p>
<p>3. Терапия корригирующая белоксинтезирующую функцию печени и процессы ее регенерации</p>	<p>1. Белковые пищевые добавки (энпиты, изолированные белки «СУПРО», «ПРОТЕИН» и др.). 2. Растворы синтетических аминокислот (полиамин, альвезин, мориамин, аминокфузин и др.) внутривенно. 3. Белковые препараты (внутривенно): альбумин, протеин, плазма. 4. Поливитамины и микроэлементы. 5. Препараты калия.</p>
<p>4. Подавление некротизации и фиброзирования</p>	<p>1. Ингибиторы протеиназы (контрикал, гордокс и др.). 2. Препараты калия. 3. ГБО.</p>
<p>5. Купирование симптомов холестаза</p>	<p>1. Препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк) в дозе 10 мг/кг/сут или хено- и тауродезоксихолевых кислот (хенофальк, таурофальк). 2. Адсорбенты желчных кислот (холестирамин, билигнин) или энтеросорбенты (полифепан и др.). 3. После развития желчного криза – гидрохолеретики и другие желчегонные, тюбажи.</p>

6. Коррекция гемостаза	В соответствии с показателями коагулограммы.
7. Противовирусная терапия - см соответствующие разделы	
8. Биокорректирующая терапия	Биопрепараты и средства, изменяющие рН кишечника (ацидофикаторы): лактулоза, жидкие бифидум- и лактобактерин и др.

Профилактика. Проводится комплекс санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий, такой же как и при других кишечных инфекциях. Питьевая вода и пищевые продукты, свободные от ВГА – залог снижения заболеваемости. Необходима проверка качества водопроводной воды на вирусное загрязнение.

Большое значение имеет повышение санитарной культуры населения. За лицами, находившимися в контакте с больным ГА устанавливается наблюдение сроком 35 дней, во время которого проводится систематическое (1 раз в неделю) клиническое наблюдение с целью раннего выявления первых признаков болезни и биохимическое обследование – определение активности АлАТ.

С целью специфической профилактики в очагах контактными лицам в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами (СП 3.1.958-00) может быть рекомендовано введение специфического иммуноглобулина, содержащего анти-ВГА в высоком титре. Иммуноглобулинопрофилактика должна проводиться в неиммунных коллективах, при возникновении первых случаев заболевания, не позднее 10 дня от момента контакта. Вводят иммуноглобулин с высоким титром антител к ВГА (титр не меньше 1:10000). Иммуноглобулин не назначают детям до 1 года, при наличии ГА в анамнезе, при обнаружении защитного титра антител к ВГА в сыворотке контактного, при наличии медицинских противопоказаний, в тех случаях, когда не прошло 6 мес. от предыдущего введения иммуноглобулина.

С целью плановой специфической профилактики в соответствии с Приказом МЗ РФ №229 от 2001г. «О национальном календаре профилактических прививок и календаре при-

вивок по эпидемическим показаниям», рекомендуется проводить вакцинопрофилактику, прежде всего на территориях с высоким уровнем заболеваемости ГА. Для этого могут быть использованы инаktivированные моновакцины: «ГЕП-А-ин-ВАК», «HAVRIX» и др. и дивакцины А/В. Вакцинопрофилактика ГА проводится: в группах риска, в плановом порядке, с 3-летнего возраста, по схеме 0 – 6 (–12). Лица подлежащие вакцинации против гепатита А: дети, проживающие на территории с высоким уровнем заболеваемости, медицинские работники, воспитатели и персонал детских учреждений, работники общественного питания, работники водопроводных и канализационных сооружений и сетей, выезжающие в гиперэндемичные по ГА регионы, наркоманы, гомосексуалисты, больные хроническими заболеваниями печени.

Вирусный гепатит Е

Согласно МКБ-10 вирусный гепатит Е регистрируется под кодами:

В17 «Другие острые вирусные гепатиты»:

В17.2 – «Острый гепатит Е».

Этиология. Вирус гепатита Е (ВГЕ) является РНК содержащим, единственным представителем рода *Hepevirus* (рис. 3). Зрелые частицы вируса имеют размер 27-34 нм, а также морфологию подобную калицивирусам.

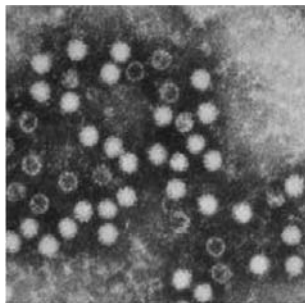


Рис. 3. Электронограмма ВГЕ (по CDC).

Вирус лишен наружной оболочки, менее устойчив к разным факторам внешней среды, быстро разрушается в лабораторных условиях. Распознано два основных вида вируса: ВГЕ млекопитающих, который вызывает острый ГЕ у людей, а также имеет в качестве резервуара свиней и, возможно, других млекопитающих; и ВГЕ птиц, вызывающий увеличение печени и селезенки у кур, генетически отличающийся от ВГЕ млекопитающих, никогда не выделяется от животных и не вызывает заболевания у людей. ВГЕ генотипа 1 является основной причиной спорадического и эндемического ГЕ в развивающихся регионах Азии, Африки и Южной Америки. ВГЕ генотипа 2 идентифицирован у пациентов из Мексики, Чада и Нигерии. ВГЕ генотипа 3 выявляется при эндемических вспышках и спорадической заболеваемости во многих регионах Земного шара, в т.ч., и в экономически развитых странах. Во всем мире его с высокой частотой выделяют у свиней. Вирус генотипа 4 неоднократно выделяли в промышленных регионах Японии, Китая и Тайваня, а также у свиней из указанных стран и Индии.

Эпидемиология. Механизм передачи инфекции – фекально-оральный. Из путей передачи ведущее значение принадлежит водному, когда фактором передачи становится питьевая вода, чаще из открытых водоисточников, контаминированная ВГЕ. Возможно и алиментарное заражение при употреблении в пищу недостаточно термически обработанных моллюсков и ракообразных, а также мяса зараженных ВГЕ животных. Контактный-бытовой путь передачи реализуется крайне редко. В сохранении ВГЕ в природе могут играть роль дикие грызуны, а также кошки.

ГЕ встречается чаще в виде водных эпидемий и вспышек, но описана и спорадическая заболеваемость. Наиболее часто инфекция регистрируется в азиатских странах (Туркмения, Афганистан, Индия), где существуют высокоэндемичные районы, Африке, Южной Америке, значительно реже в Северной Америке и Европе. У лиц в эндемичных регионах антитела к ВГЕ выявляют у 20-60% населения. На эндемич-

ных территориях эпидемические подъемы ГЕ повторяются с интервалом в 5-8 лет, реже 1-2 года. Восприимчивость к ВГЕ всеобщая, однако заболевание регистрируется чаще всего в возрастной группе 15-29 лет. В странах Европы показана возможность развития завозной инфекции, но не исключена и спорадическая эндемическая заболеваемость, так называемый «местный» ГЕ, т.к. антитела к ВГЕ у здорового взрослого населения выявляется в 1-2%.

Вирус ГЕ выделяют и у животных. Уровень гомологии РНК вирусов, выделенных от людей и свиней 74-90%. Высокий титр антител к ВГЕ выявляют – у работников свиноферм, ветеринаров. Доказаны случаи заражения ГЕ людей от животных. Описаны вспышки ГЕ у людей после употребления в пищу сырой печени или плохо прожаренного мяса свиней, инфицированных ВГЕ.

Вероятно, возможен и парентеральный путь заражения ВГЕ в эндемичных регионах. Так, имеются сообщения о передаче ВГЕ при гемотрансфузиях из Саудовской Аравии, Японии, Великобритании.

Патогенез изучен недостаточно. ВГЕ присуща гепатотропность. ВГЕ вызывает цитопатическое действие с развитием прямого вирусного цитолиза гепатоцитов. Не исключается и участие иммунных механизмов в некробиотических изменениях печеночной ткани. Возникает быстрый иммунный ответ. Антитела связывают вирусные частицы, блокируют инфекционный процесс.

Клиника. В эндемичных регионах инкубационный период составляет 15-40 дней. Заболевание может протекать как в манифестной (желтушной и безжелтушной), так и бессимптомной формах. Продолжительность преджелтушного (продромального) периода при манифестном течении ГЕ составляет 1-10 дней. Он характеризуется постепенным развитием астеновегетативных и диспепсических симптомов, ноющих болей в правом подреберье и эпигастрии, реже – непродолжительной лихорадки. Желтушный период, в сравнении с гепатитами другой этиологии, достаточно короткий – до 15 дней и

нередко характеризуется сохранением в течение первой недели желтухи ноющих болей в правом подреберье и признаками холестаза. Изменения биохимических показателей в этот период каких-либо отличий от ГА не имеют. Спустя 2-4 нед наблюдается обратное развитие симптомов и выздоровление. Хроническое течение для ГЕ не характерно. Летальность от ГЕ в целом не превышает 1% в общей популяции.

Динамика клинико-лабораторных маркеров заболевания представлена на рис. 4.

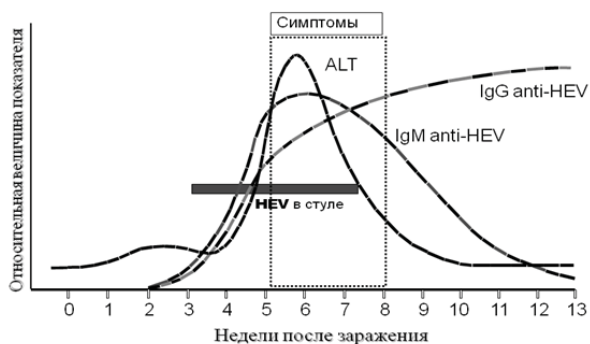


Рис.4. Динамика клинико-лабораторных маркеров при ГЕ.

Особое внимание врачи должны уделять беременным с вирусным гепатитом Е, так как у последних болезнь может протекать в тяжелой и даже фульминантной форме с развитием грозных осложнений — ОПЭ, геморрагического синдрома, гемоглинурии с последующей почечной недостаточностью, печеночно-почечной недостаточности и др. Выкидыши и роды у больных ГЕ сопровождаются большой кровопотерей и высокой частотой гибели новорожденных. Особенно высокая летальность (20-40%) наблюдается в 3-м триместре беременности. Неблагоприятное течение ГЕ отмечается также у больных хроническими гепатитами В и С.

Клинические признаки «местного» ГЕ в развитых странах варьируют от бессимптомных заболеваний и легкого течения гепатита до случаев тяжелого течения с симптомами подострой печеночной недостаточности. Период инкубации «местного» вирусного ГЕ — 2 - 9 недель. Клиника сходна с гепатитом в эндемичных регионах, однако показатель смертности выше — от 8% до 11%. Большинство случаев ГЕ в развитых странах отмечается у мужчин среднего и пожилого возраста. Заражение от человека к человеку описывается редко. Большинство «местных» ГЕ излечиваются самостоятельно. У 8-11% развивался фулминантный гепатит и печеночная недостаточность. У заболевших ГЕ лиц, имеющих хроническую патологию печени смертность может достигать 70%.

До недавнего времени предполагалось отсутствие хронической инфекции ВГЕ. Однако хронический вирусный ГЕ отмечен у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации органов.

Диагностика. Верификация диагноза основывается на определении в сыворотке крови больных IgM анти-HEV методом ИФА или HEV-RNA методом ПЦР.

Лечение соответствует терапии ГА (см. табл.1). Важная роль в исходе ГЕ у беременных принадлежит акушерской тактике, направленной на предупреждение выкидышей, преждевременных родов и оптимальное ведение родов.

Профилактика. Противозидемические и санитарно-гигиенические мероприятия аналогичны, проводимым при ГА: санитарно-просветительская работа, соблюдение правил личной гигиены, обеззараживание воды. Применение рекомбинантной вакцины против ВГЕ может быть перспективным. Несколько вакцин против ГЕ находятся в стадии разработки.

Вирусный гепатит В (ГВ)

Согласно МКБ-10 острые и хронические гепатиты В регистрируются под кодами:

В16 «Острый гепатит В»:

В16.0 – «Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) с печеночной комой»;

В16.1 – «Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция) без печеночной комы»;

В16.2 – «Острый гепатит В без дельта-агента с печеночной комой»;

В16.9 – «Острый гепатит В без дельта-агента без печеночной комы».

В18 «Хронический вирусный гепатит»:

В18.0 – «Хронический гепатит В с дельта-агентом»;

В18.1 – «Хронический гепатит В без дельта-агента».

Этиология. Возбудитель – вирус гепатита В (ВГВ), относится к семейству гепаднавирусов, ДНК-содержащих вирусов, поражающих клетки печени. Вирионы ВГВ диаметром 42-45 нм («полные» частицы Дейна), имеют наружную липопротеидную оболочку, внутреннюю оболочку и нуклеокапсид (рис.5).



Рис.5.Электроннограмма ВГВ (по CDC).

Нуклеокапсид включает ДНК, фермент ДНК-полимеразу и несколько протеинов: НВсАg, НВеАg и НВхАg. Первый из них – ядерный («core») антиген обладает протеинкиназной активностью, необходимой для фосфорилирования белков. Обладает высокой иммуногенностью, с которой связан адекватный иммунный ответ организма при циклическом течении острого ГВ. Вторым антигеном – НВеАg является секреторным компонентом НВсАg и маркером активной репликации вируса, и высокой ДНК-полимеразной активности. НВхАg – активирует экспрессию всех вирусных генов и усиливает синтез вирусных протеинов. Играет особую роль в развитии первичной гепатокарциномы. Наружная оболочка вируса представлена НВсАg.

Геном НВV представляет собой кольцевую молекулу ДНК, состоящую примерно из 3200 нуклеотидов, наименьшую из всех известных в настоящее время вирусов. ДНК вируса гепатита В является двуцепочечной: короткая “плюс”-цепь составляет 50-80% “минус”-цепи. Геном вируса гепатита В состоит из 4-х генов: S, С, Р и Х. Ген S кодирует *главный белок* оболочки и содержит всю информацию о НВс антигене. Зоны генома - *pre-S1* и *pre-S2* участвуют в синтезе других белков оболочки: *средний белок* кодируется *pre-S2* и геном S, *большой белок* – *pre-S1*, *pre-S2* и геном S. Эти же области генома несут информацию о рецепторах, способствующих прикреплению ВГВ на поверхности гепатоцитов. Зона *pre-S1* играет важную роль в проникновении вируса в клетки печени. Ген S экспрессируется на очень высоком уровне только в клетках печени и под влиянием стероидных гормонов. Эти данные объясняют тот факт, что риск развития хронического гепатита, формирования гепатомы для мужчин больше, чем для женщин, у которых уровень стероидных гормонов ниже.

Ген С кодирует белок капсида – НВсАg. Помимо информации о НВсАg в С-гене имеется участок *pre-C*, отвечающий за синтез белка, который влияет на репликацию ДНК вируса. В С-гене заложена информация и об НВеАg. Многочисленные факты, полученные при изучении гепатита В, позволили

сделать вывод о связи HBeAg с инфекциозностью и наличием в исследуемом материале самого вируса. Выявлены мутантные формы вируса гепатита В, при которых блокируется синтез HBeAg. При этом, несмотря на наличие анти-HBe в сыворотке крови, удается тестировать ДНК-ВГВ.

Предполагают, что у матерей, больных вирусным гепатитом В, HBeAg, проходя через плаценту, вызывает развитие иммунной толерантности, приводящей к развитию хронического гепатита.

Ген Р кодирует ферменты, необходимые для репликативного цикла вируса. ДНК-полимераза – фермент, информация о котором заложена в ДНК-ВГВ. Он обладает ферментативной активностью как РНК-зависимая-ДНК-полимераза и необходим для достройки внутренней короткой цепи ДНК-ВГВ в процессе ее репликации.

Ген Х кодирует белок активирующий экспрессию всех вирусных генов, взаимодействуя со специфической последовательностью вирусной ДНК. Считают, что этот белок, является не только регуляторным белком, усиливающим синтез вирусных белков, но и, возможно, белком, включенным в структуру ВГВ. HBxAg играет особую роль в развитии первичной гепатоклеточной карциномы.

В последние годы на основании изучения вариабельности S гена выделено 8 основных генотипов (А-Н) ВГВ. Степень гомологии всех генотипов ВГВ превышает 80%. В странах Европы преобладают генотипы А и D. В России в 93% выявляется генотип D. Разные генотипы вируса отличаются чувствительностью к противовирусной терапии, подверженностью мутациям, риском хронизации и темпами прогрессирования поражения печени.

ВГВ обладает мутационной изменчивостью, с чем могут быть связаны некоторые случаи ациклического течения заболевания. Так, кроме нормального «дикого» HBV-варианта, существуют мутантные формы.

Мутации в S-гене приводят к изменению антигенной структуры а-детерминанты, которая является основным эпитопом для вирус нейтрализующих антител. Данная мутация позво-

ляет вирусу уходить от иммунного ответа, в том числе индуцированного вакциной. Распространение «вакцинускользящих» мутантных штаммов может быть причиной неэффективной вакцинации, по различным данным от 2 до 40%.

Мутации pre-S. Эти мутанты обладают гораздо меньшей способностью к синтезу HBsAg, и поэтому у инфицированных ими лиц имеет место низкая концентрация HBsAg, не выявляемая обычными методами.

Мутация pre-C/C-гена приводит:

– к прекращению синтеза HBeAg. В сыворотке пациентов, инфицированных подобными мутантами, не содержится HBeAg, а гепатоциты, пораженные мутантным вирусом, не экспрессируют HBeAg на своей поверхности;

– к латентной инфекции вирусом гепатита В, при которой в отсутствие сывороточных маркеров (кроме antiHBcor) вируса гепатита В репликация вируса (ДНК ВГВ в крови или ткани печени) выявляется только при использовании специальных высокочувствительных методов ПЦР.

Мутации гена Р (полимеразы) связаны с формированием резистентности к терапии аналогами нуклеозидов и персистенцией вируса. Ламивудин-резистентные вирусы остаются патогенными.

Мутации гена Х выявлены у больных с гепатоклеточной карциномой.

Вирус отличается чрезвычайно высокой устойчивостью к различным физическим и химическим факторам: низким и высоким температурам, многократному замораживанию и оттаиванию, УФО, длительному воздействию кислой среды. Инактивируется при кипячении, автоклавировании (1200С в течение 45 мин), стерилизации сухим жаром (1800С – через 60 мин), действии дезинфектантов.

Эпидемиология. Основными источниками инфекции при ГВ являются лица с бессимптомными и клинически выраженными острыми и хроническими формами болезни, в том числе с циррозом печени, у которых вирус присутствует в крови и различных биосубстратах – слюне, моче, спер-

ме, влагалищном секрете, менструальной крови и др. Однако наибольшее эпидемиологическое значение имеют больные с хроническим течением ГВ. Для заражения достаточно 10^{-6} - 10^{-7} мл вирусосодержащей крови. Число людей, инфицированных ВГВ – источников инфекции огромно. По данным ВОЗ около 2 миллиардов человек в мире имеют хотя бы один маркер ВГВ.

Основной механизм передачи инфекции – гемоконтактный (кровоконтактный). Пути передачи могут быть естественными, благодаря которым ВГВ сохраняется в природе, и искусственными. *К естественным путям передачи относятся:* 1) половой – при половых незащищенных контактах; 2) от матери (с бессимптомной или манифестной инфекцией) к ребенку (плоду), инфицирование чаще происходит во время родов. Имеется прямая корреляция между активностью репликации вируса и риском передачи инфекции ребенку. Так, у HBeAg-положительных матерей вероятность заражения ребенка составляет 70-90%, а у HBeAg-негативных – от 2 до 15%; 3) бытовое парентеральное инфицирование через бритвенные приборы, зубные щетки, мочалки и т.п. *Искусственный путь передачи* – парентеральный – реализуется при проникновении вируса через поврежденную кожу, слизистые оболочки при лечебно-диагностических манипуляциях (инъекции, операции, трансфузии крови и ее препаратов, эндоскопические процедуры и т.п.). В настоящее время особенно велик риск инфицирования у наркоманов, повторно использующих для парентерального введения наркотиков необеззараженные иглы и шприцы.

Восприимчивость людей к ВГВ высокая. Наиболее чувствительны дети первого года жизни. В ряде тропических стран к 4-8 годам инфицировано до 20 % детей. HBeAg чаще выявляется у мужчин. В настоящее время в нашей стране заболеваемость острым ГВ регистрируется преимущественно среди молодых людей репродуктивного возраста (15-35 лет). Наиболее высока она в возрастной группе 20-29 лет. Сезонность ГВ не выражена. У реконвалесцентов вырабатывается длительный, возможно, пожизненный иммунитет.

Патогенез. Вирус гепатита В имеет сродство к различным тканям: хотя он чаще всего поражает печень, но вирусная ДНК и белки также обнаруживаются в почках, селезенке, поджелудочной железе, коже, костном мозге и мононуклеарах периферической крови. Периферические мононуклеары могут быть первыми мишенями при HBV инфекции.

Схематично репликация ВГВ в клетках печени происходит следующим образом: геном ВГВ проникает в ядро гепатоцита, где ДНК-зависимая РНК-полимераза синтезирует прегеном (РНК) вируса. После чего, прегеном и ДНК-полимераза (ревертаза) вируса, будучи упакованными в капсид, переносятся в цитоплазму гепатоцита, где происходит транскрипция прегенома с образованием новой «минус»-цепи ДНК. После разрушения прегенома «минус»-цепь ДНК служит матрицей для образования «плюс»-цепи ДНК. Двунитчатая ДНК, заключенная в капсид и внешнюю оболочку покидает гепатоцит. ВГВ не обладает цитотоксичностью. Цитолиз гепатоцитов, элиминация вируса и, в итоге – исход острого ГВ зависят от иммунного ответа организма: продукции эндогенного интерферона, реакции естественных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, антителозависимых киллеров, макрофагов и антител на антигены ВГВ, печеночно-специфический липопротеин и ряд измененных тканевых структур печени.

Сложная схема репликации ДНК-ВГВ, по сравнению с другими ДНК-содержащими вирусами, определяет повышенную возможность ошибок во вновь синтезированных цепях ДНК. Такие ошибки приводят к возникновению мутантных форм вируса, часть из которых проявляется необычным серологическим профилем в процессе острого или хронического гепатита.

В патогенезе поражения органов при HBV-инфекции в качестве главной детерминанты рассматривается взаимоотношение факторов “хозяина” и вируса. Вирус не является цитопатогенным. Подавляющее большинство повреждений носит иммунопатологический характер и возникает в результа-

те иммунных реакций хозяина, направленных против инфицированных клеток печеночной паренхимы.

Выраженность иммунного ответа определяется как факторами вируса (количество инфицированного материала, механизм заражения, генотип и вариабельность вируса), так и факторами хозяина (возраст, иммуногенетическая основа организма). В последние годы основное значение придается факторам организма хозяина. Как известно, при инфекции вирусом гепатита В наблюдается широкий спектр клинико-морфологических проявлений, начиная от острой спонтанно разрешающейся инфекции до персистенции вируса с развитием хронического гепатита, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Центральным звеном в иммунном ответе организма, определяющим течение и исход инфекции, является цитотоксическая Т-клеточная реакция, приводящая к лизису инфицированных гепатоцитов, в ответ на экспрессию на поверхности гепатоцита антигенов вируса (НВсАg и НВеАg). Преобладание клеточного или гуморального иммунного ответа зависит от соотношения Th1/Th2 субпопуляций CD4+ лимфоцитов. Th1 клетки стимулируют клеточный ответ (пролиферацию и активацию CD8+ лимфоцитов) и секретируют провоспалительные цитокины (интерферон- γ , ИЛ-2, ФНО- α). Th2 клетки стимулируют гуморальный иммунный ответ (пролиферацию и активацию В-лимфоцитов с продукцией антител) и секретируют противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10), которые подавляют цитотоксические реакции.

В последние годы установлено, что CD8+лимфоциты, CD4+Th1-хелперы, а также макрофаги могут уничтожать вирус или подавлять его репликацию без лизиса гепатоцитов – нецитолитический механизм элиминации вируса. Этот механизм реализуют провоспалительные цитокины, прежде всего интерферон- γ , ФНО- α и ИЛ-2, которые проникая внутрь клетки, дестабилизируют вирусную РНК (пре-геном) и подавляют репликацию вируса.

Известно, что наряду с некрозом инфицированных гепатоцитов, возможен другой тип гибели клеток – апоптоз (про-

граммированная клеточная смерть). В ряде работ показано, что данный вид гибели клетки является преобладающим при инфекции вирусом гепатита В и более предпочтительным, так как в отличие от некроза не приводит к значительной диссеминации вируса.

Роль гуморального иммунного ответа по сравнению с клеточно-опосредованными реакциями не так значима, защитными свойствами обладают лишь антитела к поверхностному антигену, появление которых в большинстве случаев указывает на исчезновение вируса, и предохраняет от повторного заражения. При хронической инфекции вирусом гепатита В преобладает Th2-клеточный ответ с активацией гуморального звена иммунитета.

Клинические проявления HBV-инфекции весьма разнообразны и связаны с воспалительными изменениями в паренхиме печени. В результате патологических изменений в печеночной ткани возникают цитолитический, мезенхимально-воспалительный и холестатический синдромы с определенными клиническими и лабораторными проявлениями (см. «Патогенез ГА»). У отдельных больных могут превалировать проявления одного из указанных синдромов.

При морфологическом исследовании обнаруживают дистрофические изменения гепатоцитов, зональные некрозы, активизация и пролиферация звездчатых эндотелиоцитов (клеток Купфера). В более тяжелых случаях — субмассивные и массивные некрозы печени, которые как и распространенные «мостовидные» и мультилобулярные некрозы являются нередко патологоанатомическим субстратом печеночной комы. Холестатические варианты ГВ сопровождаются вовлечением в патологический процесс внутриспеченочных желчных ходов с образованием в них «желчных тромбов», увеличением содержания билирубина в гепатоцитах.

В патогенезе ГВ кроме *репликативной*, выделяют также *интегративную* форму течения инфекции. При этом происходит встраивание всего генома вируса в геном клетки хозяина или фрагмента, отвечающего, например, за синтез HBsAg.

Последнее приводит к присутствию в крови лишь HBsAg. Показано, что в клетках печени, в которых реплицируется вирус гепатита В, интегрированная вирусная ДНК встречается в значительно меньших количествах (менее 1 копии на клетку), чем свободная вирусная ДНК (более 500 копий на клетку).

Интеграция генома ВГВ в геном гепатоцита является одним из механизмов, обуславливающих развитие персистирующих (ациклических) форм течения ГВ и первичной гепатоцеллюлярной карциномы.

В генезе прогрессирующих форм ГВ большое значение имеют иммунопатологические реакции, обусловленные сенсбилизацией лимфоцитов липопротеидами печеночных мембран, митохондриальными и другими аутоантигенами, а также суперинфицированием другими гепатотропными вирусами (D, С и др.).

Таким образом, ГВ свойственно многообразие клинических форм, которые в большой степени зависят от процессов, происходящих с вирусом в печеночной клетке — интегративных или репликативной активности вируса, а также от характера и силы иммунного ответа (рис.6).

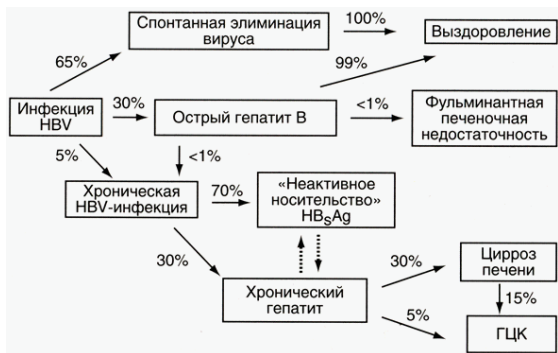


Рис.6. Естественное течение ВГВ-инфекции у взрослых иммунокомпетентных лиц (по Д.Т.Абдурахманову, 2010).

Клиника. Различают следующие варианты клинического течения вирусного гепатита В:

1. Острый
2. Фулминантный
3. Подострый
4. Хронический

Острый ГВ. Его клинически выраженной (манifestной) формой является – *острая циклическая желтушная форма с цитолитическим синдромом*, при которой признаки болезни выражены наиболее полно. Основой патогенеза острого ГВ является репликация ВГВ и адекватный иммунный ответ по Th1 типу, который приводит к иммуноопосредованному печеночно-клеточному воспалению и элиминации возбудителя.

Выделяют следующие периоды болезни: инкубационный, преджелтушный (продромальный), желтушный (разгара) и реконвалесценции. Продолжительность инкубационного периода около 2 мес. Начало заболевания, как правило, постепенное. Преджелтушный период длится в среднем от 7 до 14 дней. Для него характерны астено-вегетативный, диспепсический, артралгический синдромы и их сочетания.

В конце преджелтушного периода увеличиваются печень и селезенка, появляются темная моча и ахоличный кал. У части больных (10%) отмечаются экзантема, (обычно уртикарная), у детей иногда наблюдается папулезный акродерматит (синдром Джанотти – Крости). При лабораторном обследовании в моче обнаруживают уробилиноген, иногда желчные пигменты, в крови – повышенную активность АлАТ.

Продолжительность желтушного периода – 2-4 нед. с колебаниями от нескольких дней до 2 месяцев. Отмечают максимум выраженности клинических и биохимических изменений в первую неделю желтушного периода. Первоначально желтушное окрашивание приобретают склеры, слизистая оболочка твердого неба и уздечка языка, позднее окрашивается кожа. Интенсивность желтухи обычно соответствует тяжести течения болезни. Остаются выраженными и нередко нарастают симптомы интоксикации: слабость, раздражи-

тельность, головная боль, поверхностный сон, снижение аппетита до анорексии (при тяжелых формах), тошнота и иногда рвота. У некоторых больных возникает эйфория, которая может быть предвестником энцефалопатии, но создает обманчивое впечатление улучшения состояния. У 1/3 больных отмечается зуд кожи, интенсивность которого не коррелирует со степенью желтухи. Часто определяются гипотензия, брадикардия, приглушенность тонов сердца и систолический шум, обусловленные ваготоническим эффектом желчных кислот. Больных беспокоит чувство тяжести в эпигастральной области и правом подреберье, особенно после еды, вследствие растяжения капсулы печени.

Язык больных обычно покрыт белым или бурым налетом. Как правило, выявляется увеличение печени, больше за счет левой доли, пальпация ее болезненна, консистенция эластическая или плотноэластическая, поверхность гладкая. Селезенка также увеличивается, но несколько реже. Сокращение размеров печени на фоне прогрессирующей желтухи и интоксикации — неблагоприятный признак, указывающий на развивающуюся гепатодистрофию. Плотная консистенция печени, особенно правой доли, заостренный край, сохраняющиеся после исчезновения желтухи, могут свидетельствовать о переходе болезни в хроническую форму.

Фаза угасания желтухи обычно более продолжительная, чем фаза нарастания. Она характеризуется постепенным улучшением состояния больного и восстановлением функциональных печеночных тестов. Однако, у ряда больных развиваются обострения, протекающие, как правило, более легко. В период реконвалесценции (2-12 мес) симптомы болезни исчезают, но длительно сохраняются астеновегетативный синдром, чувство дискомфорта в правом подреберье. У части больных возможны рецидивы с характерными клинико-биохимическими синдромами.

Безжелтушная форма ГВ напоминает преджелтушный период острой циклической желтушной формы. Заболевание, несмотря на более легкое течение, часто носит затяжной характер. Не-

редко встречаются случаи развития хронической инфекции.

Острая циклическая форма ГВ с холестатическим синдромом характеризуется отчетливым преобладанием и длительным существованием признаков холестаза.

При тяжелых формах болезни (30-40 % случаев) значительно выражен синдром интоксикации в виде астении, головной боли, анорексии, тошноты и рвоты, инсомнии и эйфории, часто возникают признаки геморрагического синдрома в сочетании с яркой («шафранной») желтухой. Резко нарушены все функциональные тесты печени. Прогностически неблагоприятно понижение протромбинового индекса до 50% и ниже. При неосложненном течении тяжелые формы заканчиваются выздоровлением через 10-12 недель и более. Самым серьезным осложнением тяжелых форм ГВ является ОПН, развивающаяся при диффузном поражении печени у 4-10 % больных этой формой болезни.

Клиника ОПН характеризуется психоневрологической симптоматикой (энцефалопатией), выражением геморрагическим синдромом, гипотензией, тахикардией, нередко сокращением размеров печени и появлением «печеночного запаха» изо рта.

Диагностика. Важное значение в распознавании ГВ имеют данные эпидемиологического анамнеза (указания на парентеральные вмешательства, контакт с больным, внутривенные введения наркотиков в сроки, соответствующие периоду инкубации), клинического обследования (выявление характерной цикличности болезни и клинико-биохимических синдромов). Манифестные формы ГВ характеризуются высокой аминотрансфераземией, билирубинемией (желтушная форма), снижением сулемового титра и нормальными значениями тимоловой пробы в начале заболевания. Основное внимание следует обратить на результаты специфических методов исследования — обнаружение маркеров ГВ — вирусной инфекции.

Врач общего профиля должен уметь назначить обследование на маркеры ГВ и дать предварительную интерпретацию полученным данным (рис.7, 8 и табл.2)

Рис.7. Динамика иммунохимических маркеров при остром течении ВГВ-инфекции

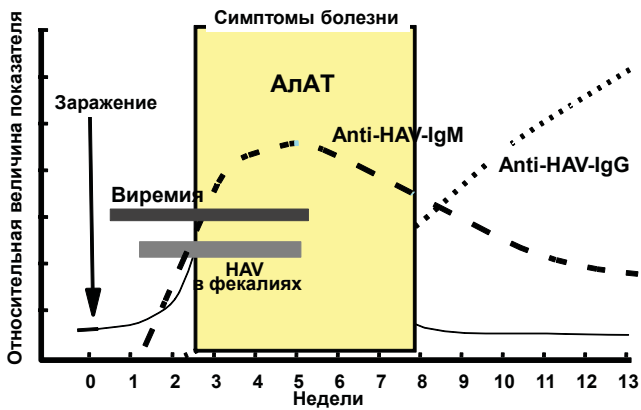


Рис.8. Динамика иммунохимических маркеров при хроническом течении ВГВ-инфекции

Таблица 2

Профиль иммунохимических маркеров при ВГВ-инфекции и их интерпретация

(по Е.Кuntz, Н. Kuntz, 2006).

HBsAg	HBеAg	Anti- HBc-IgM	Anti- HBc-IgG	Anti- HBs	Anti- HBe	DNA-HBV	Интерпретация
Острая HBV-инфекция							
+	-	-	-	-	-	+++	Ранняя досимптомная фаза острого гепатита В (поздний инкубационный период)
+	+	-	-	-	-	+++	Острый гепатит В на стадии первых проявлений болезни
+	+	+	-	-	-	+++	Острый гепатит В
-	-	+	-	-	-	+	Фульминантный гепатит В
-	-	+	-	-	+	+	Серологическое окно в фазе реконвалесценции
-	-	-	+	+	+	-	Реконвалесценция

HBsAg	HBeAg	Anti-HBe-IgM	Anti-HBe-IgG	Anti-HBs	Anti-HBe	DNA-HBV	Интерпретация
Хроническая HBV-инфекция							
+	+	-	+	-	-	+++	Хронический HBeAg-положительный гепатит В
+	-	-	+	-	+	++	Хронический HBeAg-негативный гепатит В
+	-	-	+	-	+	+/-	Неактивное носительство HBsAg
+	+/-	+/-	+	-	+/-	++	Обострение хронического гепатита В; реактивация хронической HBV-инфекции

При остром ГВ, в преджелтушной и начальной фазе желтушного периодов в сыворотке крови, обнаруживают HBsAg, HBeAg, HBV-DNA и IgM анти-HBc. К концу первого месяца от начала заболевания с прекращением репликации ВГВ – HBeAg и HBV-DNA перестают выявляться. HBsAg исчезает через 1-2 месяца, IgM анти-HBc определяются на протяжении 2-3 месяцев. В период ранней реконвалесценции (в сроки около 3 месяцев обнаруживают анти-HBe, анти-HBc, анти-HBs. Персистенция HBeAg при отсутствии анти-HBe и длительное выявление HBsAg – прогностические признаки хронизации инфекции.

Лечение. Больные гепатитом В госпитализируются в инфекционный стационар. Основой лечения ГВ, как и других гепатитов, является щадящий двигательный и диетический (стол №5) режимы, которых бывает достаточно для большинства больных с легким течением болезни. При среднетяжелом течении нередко дополнительно проводят инфузионную терапию с применением растворов глюкозы, Рингера, гемодеза и т.д. (см. табл.1)

Наибольшего внимания требует терапия больных тяжелыми формами ГВ. Наряду с базисной инфузионной терапией показано назначение ингибиторов протеолитических ферментов, диуретических препаратов, антибиотиков широкого спектра действия для предупреждения бактериальных осложнений. В случаях ГВ с признаками печеночной недостаточности и энцефалопатии проводят интенсивную инфузионную терапию, целесообразны эфферентные методы (плазмаферез, гемосорбция, оксигенобаротерапия и др.).

После выписки из стационара больные гепатитом В нетрудоспособны не менее 30 дней, а затем вопрос о трудоспособности определяется в зависимости от клинико-биохимических показателей (повышение АлАТ в 2-3 раза при остальных удовлетворительных показателях не является противопоказанием для трудовой деятельности).

В дальнейшем проводится диспансерное наблюдение за реконвалесцентами в течение 6-12 месяцев, при необходи-

мости – более. У 90% взрослых иммунокомпетентных пациентов острый ВГ заканчивается выздоровлением.

Фулминантный ГВ. Основой патогенеза фулминантного (быстротечного или молниеносного) гепатита является гипериммунный ответ на репликацию ВГВ.

Инкубационный период в среднем около месяца. Заболевание начинается остро с высокого подъема температуры и быстрого нарастания интоксикации. Преджелтушный период сокращается до 2-5 дней. К 5-7-10 дню от начала заболевания развиваются такие грозные осложнения заболевания, как печеночно-клеточная энцефалопатия и/или геморрагический синдром, которые могут привести к смерти больного.

Единственным серологическим маркером при данной форме заболевания может быть выявление IgM анти-НВс, при отсутствии HBsAg, HBeAg, HBV-DNA, и раннее появление анти-HBe, анти-НВс.

Подострый ГВ. В основе патогенеза подострого (прогредиентного) ГВ – запаздывание иммунного ответа. В связи с этим инкубационный период от 2 до 6 мес. Постепенное начало заболевания. Преджелтушный период 3-4 недели с явлениями артралгии и васкулита. Желтуха нарастает постепенно. Максимум выраженности всех клинических и биохимических изменений к 3-4 неделе желтушного периода.

Для этой формы заболевания характерно длительное обнаружение HBeAg, HBV-DNA до 2 месяцев, HBsAg до 3-4 месяцев, IgM анти-НВс до 4-6 месяцев. Таким образом, чем более длительное время выявляются маркеры репликации, тем больше вероятность формирования хронического гепатита.

Лечение подострого гепатита проводится в течение первых 4-6 недель, как при остром ГВ, а затем при угрозе хронизации возможно назначение противовирусного лечения.

Хронический ГВ. Течение, клинические проявления, серологическая картина и исход хронической инфекции ВГВ определяется взаимоотношением вируса и иммунной системы организма. При этом выделяют пять фаз заболевания.

Фаза *иммунной толерантности* – характеризуется активной репликацией вируса, в крови определяются высокие концентрации ДНК ВГВ (108-1011 копий/мл), HBsAg, HBeAg. Длительность этой фазы у взрослых обычно составляет около 2-4 нед, но может продолжаться несколько десятилетий у инфицированных перинатальным путем или в раннем детстве. В этой фазе поражение печени, как правило, отсутствует или минимально: активность АлАТ в норме или незначительно повышена, при морфологическом исследовании – минимальная активность печеночного процесса. Однако, несмотря на благоприятный прогноз, описано развитие цирроза печени и ГЦК. При этом прогрессирование заболевания коррелирует, главным образом, с уровнем вирусемии. В фазе иммунной толерантности противовирусное лечение не рекомендуют. Это объясняется низкой эффективностью существующих в настоящее время противовирусных препаратов у этой категории пациентов. У детей, инфицированных в старшем возрасте, и взрослых длительность этой фазы очень короткая или практически отсутствует и сразу наступает фаза иммунной реактивности.

Фаза *иммунной реактивности* – характеризуется иммунным лизисом инфицированных гепатоцитов, вследствие чего возникает картина активного гепатита с повышением уровня АлАТ, титр ДНК ВГВ в крови снижается ($10^6 - 10^{10}$ копий/мл), появляются анти-HBe и IgM анти-HBc. Следует заметить, что у больных с острым циклическим течением ГВ эта фаза длится около 2-4 недель и заканчивается спонтанным выздоровлением. У ряда больных вследствие неполноценности иммунного ответа элиминации вируса не происходит и иммуноопосредованное воспаление приобретает затяжное рецидивирующее течение. Морфологически эта фаза представлена картиной воспалительного процесса умеренной или высокой активности, деструкцией пограничной пластинки с наличием лестничных, ступенчатых, вплоть, до мозговидных некрозов, иногда с признаками перестройки печеночной ткани и формирования ложных долек, что указы-

вает на развитие цирроза печени. Эта фаза может продолжаться до 10 лет и более и представлять собой хронический HBeAg- позитивный гепатит В, который часто приводит (в 15-40% случаев) к развитию цирроза печени и его осложнений. Показано, что длительность фазы иммунной реактивности может определять прогноз хронического ГВ: чем в более позднем возрасте наступает сероконверсия HBeAg на анти- HBe, тем выше риск развития цирроза печени. Наряду с длительностью фазы иммунной реактивности большое значение в прогнозе и исходе хронического ГВ имеет активность печеночно-клеточного воспаления. При низкой активности воспаления и умеренном повышении АлАТ (от 2 до 5N) цирроз развивается в течение 13 лет у 30%, при высокой активности воспаления – в течение 5 лет у 40-50% больных.

В фазе иммунной реактивности частота спонтанной сероконверсии HBeAg составляет 8-12% в год. В настоящее время сероконверсию HBeAg рассматривают как растянутый во времени процесс, при котором HBeAg и анти-HBe формируют иммунные комплексы сначала на фоне преобладания в крови HBeAg, а затем анти-HBe.

После развития сероконверсии HBeAg выделяют два варианта течения хронического ГВ: в большинстве случаев (67-80%) наблюдается клиническая и вирусологическая ремиссия заболевания – переход в фазу неактивного носительства, реже (у 10-30% больных) сохраняется повышенный уровень вирусии (в пределах 10^3 - 10^8 копий/мл) и аминотрансфераз – развивается хронический HBeAg-негативный ГВ. Среди факторов риска развития хронического HBeAg-негативного ГВ после сероконверсии HBeAg выделяют мужской пол, генотип С или D, возраст старше 40 лет, уровень вирусии $>10^4$ копий/мл.

Именно в фазе иммунной реактивности, согласно большинству консенсусов, необходимо проведение противовирусной терапии, направленной на подавление репликации вируса и активности печеночно-клеточного воспаления.

В фазе *неактивного носительства* наблюдается уменьшение активности репликации вируса (уровень вирусии $<10^4$ ко-

пий/мл, может быть и ниже порога определения), уменьшение активности воспаления, что сопровождается нормализацией АлАТ. В крови обнаруживаются анти-НВе и HBsAg – формируется состояние «неактивного носительства HBsAg», которое представляет собой наиболее частую и распространенную форму хронического ГВ. Критерии диагноза «неактивного носительства HBsAg» основаны на сочетании вирусологических, биохимических и морфологических критериев.

Критерии диагноза «неактивного носительства HBsAg»:

- наличие HBsAg в сыворотке крови более 6 мес;
- отсутствие HBeAg и наличие анти-НВе в сыворотке крови;
- уровень ДНК ВГВ менее 10^4 копий/мл (или $< 2000\text{МЕ/мл}$);
- стойко нормальный уровень АлАТ (при наблюдении в динамике в течение 1-1,5 лет с интервалом не реже 3 мес.);
- индекс гистологической активности (отражает степень печеночно-клеточного воспаления) ≤ 4 баллов (по *Knodell*).

Как правило, течение этой стадии заболевания относительно благоприятное, прогрессирования поражения печени в большинстве случаев не наблюдается. В тоже время у части больных возможно развитие цирроза и гепатоклеточной карциномы.

Спонтанный клиренс и сероконверсия HBsAg наблюдается, по данным разных авторов, редко – от 0,1 до 2,0% в год.

Показано также, что возможна спонтанная реактивация вируса ГВ с развитием как хронического HBeAg-негативного, так и HBeAg-позитивного ГВ.

Противовирусная терапия у пациентов с «неактивным носительством HBsAg» не проводится, рекомендуется активное динамическое наблюдение: АлАТ, УЗИ печени и альфа-фетопротеин каждые 6-12 мес.

Под воздействием различных факторов, прежде всего экзогенной иммуносупрессии (химиотерапия, лечение аутоиммунных заболеваний, злоупотребление алкоголем) может произойти реактивация вируса, которая выделяется как отдельная фаза хронического ГВ – фаза HBeAg-негативного

ХГ. Хотя при реактивации описано повторное появление HBeAg и развитие HBeAg-позитивного гепатита, чаще в этой фазе наблюдается HBeAg-негативный гепатит В, который обусловлен развитием мутаций в *pre-core* или *core-promoter* участке генома вируса.

Выделяют спонтанную и обусловленную экзогенной иммуносупрессией реактивацию вируса. Причины и механизмы развития спонтанной реактивации остаются неизученными. При этом среди факторов риска реактивации вируса и рецидива заболевания были выделены мужской пол, возраст старше 30 лет и наличие *pre-core* мутации.

В патогенезе реактивации ВГВ на фоне иммуносупрессии основное значение придают действию глюкокортикостероидов, которые усиливают репликацию вируса, продукцию и экспрессию вирусных антигенов.

Выделяют два варианта реактивации вируса, развивающиеся при иммуносупрессии, которые вызывают различающиеся между собой патологические процессы в печени. Первый вариант возникает на фоне лечения глюкокортикостероидами и обусловлен прямым цитопатическим действием вируса. Он реализуется вследствие усиленного синтеза HBsAg и мутаций вируса, нарушающих транспорт HBsAg из гепатоцита в кровь, что приводит к его избыточному накоплению в цитоплазме гепатоцитов с последующей дистрофией, некрозом и развитием тяжелого, преимущественно холестатического, поражения печени (фиброзирующий холестатический гепатит).

Второй вариант реактивации вируса наблюдается после отмены глюкокортикостероидов и прекращения их иммуносупрессивного действия. Тогда, в ответ на повышенную экспрессию вирусных антигенов на поверхности гепатоцитов, происходит иммунный лизис гепатоцитов цитотоксическими лимфоцитами (синдром «рикошета») с развитием тяжелого поражения печени с преобладанием синдрома цитолиза.

Клиническая картина реактивации хронической инфекции ВГВ проявляется в большинстве случаев бессимптом-

ным повышением уровня вирусной нагрузки и активности печеночных ферментов, иногда с массивным некрозом, что сопровождается выраженной желтухой и признаками декомпенсации хронического гепатита. В этих случаях реактивация ВГВ симулирует дебют острого или фульминантного гепатита.

Хронический HBeAg- негативный гепатит связывают с генотипом D. В России, по разным данным, удельный вес HBeAg- негативного гепатита может составлять от 70 до 90%.

Диагностика HBeAg-негативного гепатита В основывается на сочетании вирусологических, биохимических и морфологических критериев. При этом очень важен дифференциальный диагноз хронического HBeAg-негативного ГВ и «неактивного носительства HBsAg».

Критерии диагностики хронического HBeAg- негативного гепатита В:

- наличие HBsAg в сыворотке крови более 6 мес;
- отсутствие HBeAg и наличие анти-HBe в сыворотке крови;
- уровень ДНК ВГВ больше 10^4 копий/мл (или > 2000 МЕ/мл);
- повышенный уровень АлАТ;
- индекс гистологической активности >4 баллов (по Knodell).

Особенностью хронического HBeAg-негативного гепатита В является волнообразное течение активности печеночного процесса и уровня вирусемии.

Фаза HBsAg-негативного ХГ (или латентная HBV-инфекция). В последние годы установлено, что у ряда больных, несмотря на отсутствие HBsAg и наличие anti-HBs, в ткани печени и сыворотке крови может обнаруживаться ДНК ВГВ. При этом в сыворотке крови либо выявляли anti-HBc, либо имело место отсутствие всех маркеров ВГВ (серонегативная инфекция). Латентную инфекцию ВГВ выявляют у «здоровых доноров», а также у больных хроническим гепатитом, циррозом печени и гепатоклеточной карциномой.

Молекулярную основу латентной инфекции ВГВ составляет длительная персистенция в ядрах гепатоцитов особой

формы ДНК вируса – кольцевой ковалентно замкнутой ДНК (ccc DNA), которая является шаблоном для транскрипции вирусных генов.

Определение латентной инфекции: наличие ДНК ВГВ в ткани печени (в том числе в сочетании с ДНК ВГВ в сыворотке крови и/или в периферических мононуклеарах) в отсутствие HBsAg в крови. При этом уровень вирусемии, как правило, очень низкий (<200 МЕ/мл).

Выделяют три основных патогенетических механизма формирования латентной инфекции:

- иммунный ответ контролирует репликацию вируса на крайне низком уровне и подавляет экспрессию антигенов вируса;

- мутации вируса, прежде всего в области перекреста С и Х генов, нарушают его репликативную активность;

- процессы межвирусной интерференции (в частности, ВГС может подавлять репликативную активность ВГВ и экспрессию его антигенов).

Также отмечено, что алкоголь может вмешиваться в механизмы репликации ВГВ и экспрессии вирусных белков (каким образом, пока не известно). У лиц злоупотребляющих алкоголем часто единственным маркером инфекции ВГВ является наличие анти-НВс. Аналогичное влияние на ВГВ оказывает, вероятно, и ВИЧ. Так, в одном из исследований у 43% ВИЧ инфицированных в крови выявляли анти-НВс как единственный серологический маркер ВГВ, при этом у 90% из них в крови определяли ДНК ВГВ.

Кроме того, выделяют ложную латентную инфекцию ВГВ, когда мутации в pre-S/S участке генома вируса, изменяют структуру HBsAg, что препятствует его выявлению в крови. При этом уровень ДНК ВГВ в сыворотке высокий.

Считают, что развитие латентной инфекции без экспрессии или с низкой экспрессией своих антигенов позволяет вирусу уходить от иммунного давления и сохранять свое существование в организме человека. Установлено также, что несмотря на отсутствие HBsAg, возможно прогрессирова-

ние болезни вплоть до гепатоклеточной карциномы. Развитие ГЦК при латентной инфекции ВГВ объясняют способностью вируса интегрировать в геном клеток печени и накоплением в них X-белка ВГВ с последующей активацией проонкогенов и подавлением опухоль-супрессорных генов (главным образом p53).

Несомненным фактом считают то, что латентная инфекция ВГВ ответственна за развитие в ряде случаев посттрансфузионного гепатита и инфицирование реципиентов донорских органов, особенно печени.

Клинические проявления ХГВ. У больных хронической HBV-инфекцией острая фаза отмечается редко, поэтому хронический гепатит редко распознается как исход острого гепатита. Первые клинические признаки заболевания часто появляются спустя годы или десятилетия после инфицирования, нередко на стадии цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы. Длительное время основными жалобами могут быть общая слабость и утомляемость. Кроме того, отмечаются боли и тяжесть в правом подреберье, анорексия, тошнота, нарушения стула и др. У ряда больных выявляют гепатоспленомегалию, малые печеночные знаки, биохимический синдром цитолиза (у 60-75% больных) с сывороточными маркерами репликации вируса.

В продвинутых стадиях заболевания больные жалуются на резкую слабость, быструю утомляемость, плохую работоспособность, нервозность. Снижается аппетит, отмечаются тошнота, неустойчивый стул, тяжесть в правом подреберье, эпигастрии, нередко потеря массы тела. Почти у всех больных увеличиваются размеры печени, она плотной консистенции, болезненная при пальпации. Наблюдается спленомегалия. В период обострения возникают желтуха, кожный зуд. У некоторых пациентов желтуха сопровождается лихорадкой, температура тела повышается до 37,1 -37,6°С.

По мере прогрессирования болезни появляются симптомы, свидетельствующие о тяжелых нарушениях обменных

процессов. Кожа приобретает сероватый оттенок, становится сухой, отмечается ломкость ногтей, выпадение волос. Характерен геморрагический синдром, проявлением которого могут быть носовые кровотечения, кровоточивость десен, петехии, кровоизлияния в кожу и пр.

Нередко встречаются внепеченочные проявления болезни. У больных можно обнаружить пальмарную эритему, телеангиоэктазии. В периоде обострения могут беспокоить боли в суставах, мышцах. Отмечается аменорея, снижение либидо, иногда гинекомастия.

При аутоиммунном синдроме в патологический процесс вовлекаются различные органы – почки, суставы, кожа, легкие, сердце и др. У таких больных нередко наблюдаются иммунные цитопении и панцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, а иногда в крови можно обнаружить LE-клетки. Выделяют две группы механизмов поражения печени и других органов. Первая — представлена патологией, обусловленной ГЗТ и иммунокомплексными реакциями: хронический гепатит, поражение суставов, скелетных мышц, легких (фиброзирующий альвеолит, васкулит, гранулематоз), мио- и перикардит, панкреатит, тубулоинтестинальный нефрит, болезнь Шегрена и др. Вторая группа – включает преимущественно иммунокомплексную патологию: кожные васкулиты, синдром сывороточной болезни, эссенциальная смешанная криоглобулинемия, синдром Рейно, узелковый периартериит, болезнь Такаясу, хронический гломерулонефрит, полинейропатия, синдром Гийена-Барре.

Особую группу при инфекции ВГВ составляет патология системы крови: иммунные цитопении, периферическая панцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, парциальная клеточная аплазия, моноклональная иммуноглобулинопатия, острые и хронические лейкозы, лимфосаркома. Эти заболевания связывают не только с инфицированием HBV органов кроветворения, но и с последующей репликацией этого вируса в клетках костного мозга, лимфатических узлов и селезенки, поражением мононуклеарных клеток крови.

Появление асцита, расширение геморроидальных вен, вен пищевода, брюшной стенки свидетельствуют о формировании у больного ХГ с выраженной активностью — цирроза печени. Цирроз печени имеет вирусную природу и является стадией ХГ. Заключительная стадия ХГ — гепатоцеллюлярная карцинома.

Осложнениями, которые могут привести к летальному исходу, являются печеночная энцефалопатия, различные кровотечения (в том числе, из вен пищевода), флегмона кишки, асцит-перитонит, сепсис и др.

Длительное течение гепатита В позволяет прогнозировать тяжесть и стадию патологического процесса в печени. В среднем требуется 10 лет для трансформации ГВ (5-10% заболевших) в развернутую хроническую форму с морфологически подтвержденной активностью гепатита. В последующие 10 лет примерно у 25% больных хроническим гепатитом В развивается цирроз печени. Еще через 10 лет в этих случаях чрезвычайно высок риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Часто наблюдающееся несвоевременное распознавание хронического гепатита и цирроза печени при инфекции ВГВ обусловлено длительным течением заболевания и неправильной оценкой внепеченочных поражений, которые у многих больных являются первыми признаками болезни. В ряде случаев внепеченочные поражения выступают на первый план, определяя течение и прогноз заболевания. В последние годы все более частым вариантом “начала” болезни является случайное (при плановых обследованиях, сдаче крови и др.) обнаружение маркеров инфекции вирусом гепатита В при отсутствии жалоб и биохимических изменений. Так как клинические проявления, как правило, не соответствуют тяжести поражения печени, то для оценки активности, стадии и прогноза заболевания используются лабораторные (уровень трансаминаз) и морфологические признаки.

Противовирусная терапия ХГВ

Лечение хронического ГВ является одной из наиболее сложных проблем современной гепатологии. Как известно, возможно длительное присутствие в ядрах инфицированных гепатоцитов кольцевой ковалентно замкнутой ДНК ВГВ. Это обстоятельство на данном этапе медицинских знаний делает принципиально невозможным эрадикацию, т.е. полное освобождение организма от ВГВ.

Показана зависимость быстроты прогрессирования болезни печени в цирроз и рак от степени вирусемии. Таким образом, оптимальным явилось бы лечение, которое позволило бы подавить репликацию вируса и привело к сероконверсии. При невозможности достижения этой цели, в настоящее время, приемлемым может быть снижение вирусной нагрузки и ее поддержание на минимальном, насколько это возможно, уровне.

Целью терапии гепатита В является повышение качества и продолжительности жизни благодаря предотвращению прогрессирования болезни в цирроз, декомпенсированный цирроз, развития терминального поражения печени, ГЦК и смерти (EASL).

Добиваясь этой цели, необходимо решить две задачи: достижение стойкого вирусологического ответа и замедление фиброзирования печеночной ткани.

В настоящее время среди суррогатных маркеров эффективности лечения рассматривают исчезновение ДНК ВГВ из крови, нормализацию АлАТ, улучшение гистологической картины, клиренс или сероконверсию HBeAg (для HBeAg-положительных больных).

Показания к лечению хронического ГВ определяются на основании трех критериев: уровня вирусной нагрузки, активности АлАТ и морфологических изменений печени. При этом данные показатели оцениваются в зависимости от клинико-серологического варианта хронического ГВ (HBeAg-положительный или негативный) и стадии заболевания (хронический гепатит, цирроз, декомпенсированный цирроз).

В последних рекомендациях EASL (Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени), принятых в 2009 г., начинать лечение хронического ГВ рекомендуют если (рис. 9):

- уровень ДНК ВГВ > 2000МЕ/мл,
- АлАТ выше нормы,
- не зависимо от серологического профиля – HBeAg-позитивный или HBeAg- негативный.

Если уровень ДНК ВГВ < 2000МЕ/мл, и/или АлАТ в пределах нормы – рекомендуют оценить состояние печени по результатам биопсии печени или с помощью неинвазивных методов оценки фиброза.

При обнаружении изменений $\geq A2F2$ (METAVIR) показано лечение.

Если морфологические изменения менее выражены, то лечение не назначают и рекомендуют динамическое наблюдение.

При циррозе печени наличие определяемого уровня ДНК ВГВ не зависимо от уровня АлАТ – является показанием к противовирусному лечению.

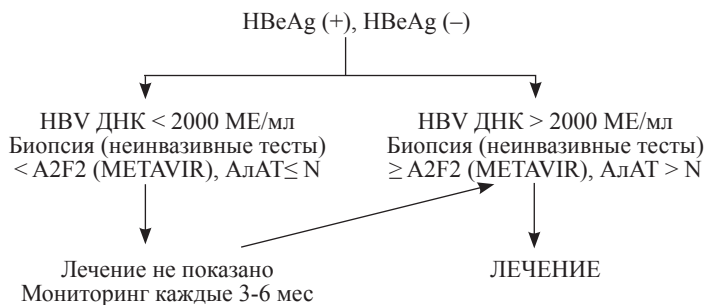


Рис 9. Показания для лечения ХГВ (EASL, 2009)

Такой подход обусловлен тем, что эффективность лечения ныне существующими препаратами у пациентов с нормальным уровнем АлАТ крайне низкая. При этом значения верхней границы нормы АлАТ пересмотрены в сторону сниже-

ния: 19 Ед/л у женщин и 30 Ед/л у мужчин (рекомендации AASLD-2009).

Есть два принципиально различных способа лечения хронического ГВ: назначение препаратов интерферона или аналогов нуклеоз(т)идов. Помимо прямого противовирусного действия, интерферон, стимулируя иммунную систему, способен подавить репликацию и получить стойкую сероконверсию антигенов ВГВ. Основной целью лечения аналогами нуклеоз(т)идов является непрерывный контроль над репликацией и снижение уровня вирусной нагрузки, что в ряде случаев сопровождается сероконверсией HBeAg, но почти никогда HBsAg. При этом установившиеся взаимоотношения вируса и иммунной систем практически не меняются.

Выбор препарата для начала лечения основывается на следующих факторах: противовирусной активности препарата, генетического барьера к развитию резистентности, удобства применения, профиля безопасности и переносимости, исходного уровня вирусемии и активности АлАТ, генотипа вируса (при использовании интерферона альфа), предпочтений врача и пациента.

При назначении препаратов интерферона лечение является курсовым (до 12 месяцев), при назначении аналогов нуклеоз(т)идов – пожизненным. Лечение препаратами интерферона сопровождается значительным количеством побочных действий, применение нуклеоз(т)идов, даже длительное, обычно хорошо переносится. В тоже время, если эффект не достигнут к окончанию курса терапии, сохраняется возможность последствия. После завершения курса лечения интерфероном частота сероконверсии нарастает в течение четырех лет. При назначении нуклеоз(т)идов эффект, полученный в начале лечения, в последующем может быть утрачен из-за развития лекарственной резистентности.

Не отмечено также преимущества комбинированного лечения препаратами интерферона и аналогами нуклеоз(т)идов.

Основные противовирусные препараты для лечения ГВ:

- пегинтерфероны;
- аналоги нуклеоз(т)идов: Ламивудин (Зеффикс ®)
Энтекавир (Бараклюд ®)
Телбивудин (Себиво ®)
Тенофовир (Виреад®)

Показания к назначению интерферонов:

- молодой возраст,
- повышение АлАТ,
- невысокая вирусная нагрузка,
- генотип вируса А (при генотипе D лечение наименее эффективно),
 - отсутствие сопутствующих заболеваний,
 - HBeAg – позитивный ГВ,
 - пациенты нуждающиеся в ограниченном сроке лечения (например, молодая женщина, планирующая в ближайшие два года рождение ребенка),
 - финансирование лечения не более года,
 - коинфекция ВГС.

Режим дозирования препаратов интерферона:

ПЕГАСИС (альфа 2а) – 180мкг/нед или

пег-ИФН $\alpha 2\beta$ – 1,5 мкг/кг /нед.

Длительность лечения – 48 недель при HBeAg- позитивном ГВ.

Назначение аналогов нуклеоз(т)идов:

Ламивудин (Зеффикс ®) – 100мг/сут,

Энтекавир (Бараклюд ®) – 0,5 мг/сут или 1мг/сут (если раньше больной получал терапию ламивудином),

Телбивудин (Себиво ®) – 600 мг/сут.,

Тенофовир – 300 мг/сут.

Длительность лечения:

- при HBeAg-позитивном ВГ – отмена через 6-12 месяцев после появления anti-HBe,
- при HBeAg негативном ВГ – до исчезновения HBsAg.

Сероковерсия HBsAg достигается редко, требует разной продолжительности лечения и наблюдения, обеспечивает замедление темпов прогрессирования, обеспечивает профилактику развития осложнений и улучшение выживаемости.

Особенности лечения отдельными группами препаратов

Препараты интерферона. Лечение пегинтерфероном- α 2a (Пегасис®) проводят в течение 48 нед в дозе 180 мкг 1 раз в неделю подкожно. Пегинтерферон- α 2b (ПегИнтрон®) вводят в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю в течение от 24 до 52 нед. Дозу выбирают с учетом предполагаемой эффективности и безопасности. Лечение препаратами пегилированного интерферона к настоящему времени демонстрирует максимальную частоту достижения сероконверсии HBe/ анти-HBe при HBe-позитивном гепатите (30%), сероконверсии HBsAg/ анти-HBs (3–4%), устойчивого вирусологического ответа (30%) после отмены терапии по сравнению с другими группами препаратов при стандартной ее длительности 48 нед. Неопределяемого уровня виремии в период лечения удается достичь у 25 и 63% больных, нормализации активности АлАТ у 38 и 39% при HBe-позитивном и HBe-негативном ХГВ соответственно, улучшения показателей гистологии печени – у 52 и 48% пациентов, закончивших 48 нед терапии.

Ламивудин (Зеффикс®). Лечение ламивудином проводят в дозе 100 мг ежедневно per os. Ламивудин характеризуется хорошим профилем безопасности. У больных HBe-позитивным хроническим ГВ удается достичь сероконверсии HBeAg/анти-HBe в 16–18% случаев в течение года терапии и в 27% случаев при применении этого препарата в течение 2 лет. Улучшение гистологической картины зафиксировано независимо от сероконверсии приблизительно у 50% больных уже через год от начала лечения. Комбинированная терапия интерфероном и ламивудином не показала преимуществ перед монотерапией пегилированными интерферонами по частоте развития УВО. Существенный недостаток терапии ламивудином – высокая вероятность развития геноти-

пической резистентности к препарату (24 и 39% через 1 и 2 года соответственно).

Энтекавир (Бараклюд®). Препарат назначают в дозе 0,5 мг ежедневно *per os* пациентам, ранее не получавшим аналогичные нуклеозиды. При развившейся резистентности или рефрактерности к ламивудину или телбивудину лечение проводят в дозе 1,0 мг ежедневно. Энтекавир характеризуется хорошим профилем безопасности, эффективно и быстро подавляет репликацию HBV в течение 48 нед лечения (67 и 90% эффективности при HBe-положительном и HBe-отрицательном хроническом ВГВ). Частота достижения нормализации АлАТ составляет соответственно 68 и 78%. Гистологический ответ при обоих вариантах ГВ регистрируют у 70–72% пациентов уже через 48 нед лечения. Частота сероконверсии HBe/анти-HBe через год терапии – 21%, но повышается до 31% при продолжении лечения до 2 лет. Существенным преимуществом энтекавира служит низкая вероятность развития резистентности к лечению (1,2% через 6 лет терапии). Однако у пациентов, которым энтекавир назначен вследствие уже развившейся резистентности к ламивудину или телбивудину, риск развития генотипической резистентности к энтекавиру повышается до 6 и 15% через 1 и 2 года терапии соответственно.

Телбивудин (Себиво®). Лечение проводят в дозе 600 мг ежедневно *per os*. Препарат характеризуется хорошим профилем безопасности, эффективно подавляет репликацию HBV в течение 48 нед лечения (60 и 88% эффективности при HBe-положительном и HBe-отрицательном ХВГ соответственно и более чем 70% эффективности формирования биохимической ремиссии при той и другой форме гепатита). Гистологический ответ регистрируют у 65–67% пациентов при HBe-положительном и HBe-отрицательном хроническом ГВ. Частота сероконверсии HBe/анти-HBe через год терапии – 23%, но повышается до 29,6% при продолжении лечения до 2 лет. Риск развития резистентности к телбивудину существенно меньше, чем к ламивудину, но выше, чем при лечении энтекави-

ром (4 и 17% через 1 и 2 года терапии соответственно).

Тенофовир. Лечение проводят в дозе 300 мг ежедневно per os. Данные об эффективности и безопасности длительного применения препарата накапливаются.

Критерии ответа на противовирусную терапию ГВ

В лечении хронического гепатита В используются две группы препаратов: интерферон альфа и аналоги нуклеоз(т)идов (АН).

Критерии ответа на противовирусную терапию отличаются в зависимости от используемой группы препаратов.

При назначении интерферона альфа:

– Первичное отсутствие ответа определяется как снижение концентрации ДНК ВГВ менее чем на $1 \log_{10}$ МЕ/мл от первоначального уровня после трех месяцев терапии.

– В пользу вирусологического ответа свидетельствует концентрация ДНК ВГВ в крови, составляющая менее 2000 МЕ/мл, спустя 24 недели после начала терапии.

– Наличие сероконверсии у HBeAg-позитивных пациентов свидетельствует в пользу развития серологического ответа.

При использовании АН:

– Первичное отсутствие ответа определяется как снижение концентрации ДНК ВГВ менее чем на $1 \log_{10}$ МЕ/мл от первоначального уровня после трех месяцев терапии.

– О вирусологическом ответе говорят, если спустя 48 недель ДНК ВГВ не определяется методом ПЦР в реальном времени.

– Под частичным вирусологическим ответом понимается снижение концентрации ДНК ВГВ более чем на $1 \log_{10}$ МЕ/мл при сохранении определяемого уровня ДНК ВГВ методом ПЦР в реальном времени. Оценка частичного вирусологического ответа должна выполняться спустя 24 недели терапии при использовании препаратов средней противовирусной мощности или препаратов с низким генетическим барьером (ламивудин и телбивудин) и спустя 48 недель

при использовании мощных препаратов с высоким генетическим барьером или препаратов, резистентность к которым развивается медленно (энтекавир и тенофовир).

– Вирусологическим рецидивом называют подтвержденное повышение уровня ДНК ВГВ более чем на $1 \log_{10}$ МЕ/мл по сравнению с самым низким уровнем ДНК ВГВ, достигнутым в ходе лечения. За ним обычно следует биохимический рецидив, характеризующийся повышением уровня АлАТ. Основными причинами вирусологического рецидива при использовании АН являются низкая приверженность терапии, а также отбор вариантов ВГВ, устойчивых к действию препаратов (резистентность).

Терапевтические стратегии

Две различные терапевтические стратегии могут быть использованы для лечения как НВеАg-положительных, так и НВеАg-отрицательных пациентов с хроническим ГВ: ограниченная по продолжительности терапия пегилированным интерфероном альфа или АН, или длительная терапия АН.

Ограниченная по времени терапия пегилированным интерфероном альфа или АН. Данная стратегия направлена на достижение стойкого вирусологического ответа, сохраняющегося после отмены препаратов.

Ограниченная по времени терапия пегилированным интерфероном альфа:

48-недельный курс пегилированного интерферона альфа рекомендуют в основном для лечения НВеАg-положительных пациентов с наилучшим прогнозом НВе-сероконверсии. Эта стратегия также может быть использована для лечения НВеАg-отрицательных пациентов с наилучшим прогнозом достижения стойкого ответа после прекращения лечения. Такими факторами прогноза в обеих группах пациентов являются высокий исходный уровень АлАТ (более чем в 3 раза превышающий верхнюю границу нормы) и исходная концентрация ДНК ВГВ меньше чем 2×10^6 МЕ/мл. Пациенту должна быть предоставлена полная информация о достоин-

ствах, нежелательных эффектах и недостатках использования интерферона альфа в сравнении с АН, чтобы он мог участвовать в принятии решения.

Ограниченная по времени терапия АН возможна у НВеAg-позитивных пациентов, у которых на фоне лечения происходит сероконверсия. Однако длительность такой терапии невозможно предсказать до лечения, так как она зависит от того, когда произойдет сероконверсия. НВе-сероконверсия более часто происходит у пациентов с высоким исходным уровнем АлАТ (более чем в 3 раза превышающим верхнюю границу нормы) и начальной концентрацией ДНК ВГВ меньше чем 2×10^6 МЕ/мл. Выбор ограниченной по времени терапии АН может быть сделан при использовании наиболее мощных препаратов с высоким генетическим барьером (энтекавир или тенофовир), назначенных с целью быстрого снижения виремии до неопределяемого уровня и предотвращения развития резистентности. Телбивудин может использоваться для лечения пациентов с благоприятными предикторами ответа (ДНК ВГВ $< 2 \times 10^6$ МЕ/мл) с верификацией достижения неопределяемого уровня ДНК ВГВ через 24 недели после начала лечения. После НВе-сероконверсии на фоне приема АН лечение должно быть продолжено на срок от 6 до 12 месяцев. Достижение стойкого ответа (понимаемого в данном случае как сохранение НВе-сероконверсии после прекращения лечения) можно ожидать у 80% таких пациентов.

Длительная терапия АН. Данная стратегия лечения необходима в случаях, когда у пациента не наблюдается стойкий вирусологический ответ после прекращения лечения. В таком подходе нуждаются НВеAg-позитивные пациенты, у которых не происходит сероконверсии, а также НВеAg-негативные. Данная стратегия также рекомендована для лечения пациентов с циррозом вне зависимости от НВеAg или формирования НВе-сероконверсии на фоне терапии. В качестве терапии первой линии должны использоваться наиболее мощные препараты с благоприятным профилем резистент-

ности, такие как тенофовир и энтекавир. Оптимальным результатом лечения независимо от используемого препарата считается поддержание неопределяемого уровня ДНК ВГВ.

Мониторинг лечения.

Ограниченная по времени терапия пегилированным интерфероном альфа.

У пациентов, получающих пегилированный интерферон альфа, необходим ежемесячный контроль показателей общего анализа крови и уровня АлАТ сыворотки. Концентрацию ДНК ВГВ в сыворотке необходимо оценивать спустя 12 и 24 недели после начала лечения, чтобы убедиться в наличии первичного и вирусологического ответов.

У HBeAg-положительных пациентов необходим контроль HBeAg и анти-HBe через 24 и 48 недель после начала лечения и спустя 24 недели после его окончания. Желательным результатом является HBe-сероконверсия с нормализацией АлАТ и снижением концентрации ДНК ВГВ в сыворотке крови ниже 2000 МЕ/мл. Оптимальным результатом является снижение после прекращения лечения уровня ДНК ВГВ ниже порога определения методом ПЦР в реальном времени. HBeAg-положительные пациенты, у которых на фоне лечения пегилированным интерфероном произошла HBe-сероконверсия, требуют длительного наблюдения после прекращения лечения из-за риска обратимости сероконверсии или развития HBeAg-негативного хронического ГВ. Следует проверять HBeAg каждые 6 месяцев, если уровень ДНК ВГВ остается ниже порога определения после HBe-сероконверсии.

В отсутствие первичного ответа, то есть при снижении уровня ДНК ВГВ менее чем на $1 \log_{10}$ МЕ/мл от исходного спустя 12 недель после начала лечения, необходимо прекратить лечение интерфероном и начать лечение АН.

Мониторинг эффективности и безопасности терапии HBeAg-негативных пациентов следует проводить аналогичным образом на протяжении 48 недель лечения. Вирусологический ответ со снижением уровня ДНК ВГВ ниже 2000 МЕ/мл, в це-

лом ассоциирован с ремиссией заболевания печени. Оптимальным желаемым результатом является стойкое снижение уровня ДНК ВГВ ниже порога определения после окончания лечения. Такой результат связывают с высокой вероятностью элиминации HBsAg в отдаленной перспективе. Если ДНК ВГВ не определяется, необходим контроль HBsAg каждые 6 месяцев.

Все пациенты, получающие пегилированный интерферон альфа, должны быть обследованы на наличие известных побочных эффектов интерферона.

Ограниченная по времени терапия АН.

Целью ограниченной по времени терапии АН является HBe-сероконверсия. Определение уровня ДНК ВГВ должно выполняться каждые 12 недель. Снижение ДНК до неопределяемого уровня и последующая сероконверсия ассоциированы с биохимическим и гистологическим ответами. Исследования показали, что терапия АН может быть прекращена через 24-48 недель после HBe-сероконверсии.

Контроль HBsAg должен выполняться через каждые 6 месяцев после HBe-сероконверсии, хотя после терапии АН элиминация HBsAg наблюдается редко.

Длительная терапия АН.

Уровень ДНК ВГВ должен контролироваться на 12 неделе, чтобы убедиться в наличии первичного ответа, а далее каждые 12-24 недели. Оптимальным считается снижение уровня ДНК ВГВ ниже порога определения методом ПЦР в реальном времени (т.е. ниже 10-15МЕ/мл), что позволяет избежать развития резистентности. Таким образом, мониторинг уровня ДНК ВГВ необходим для выявления неудачи лечения. У HBeAg-позитивных пациентов должен мониториться HBeAg, а после его исчезновения каждые 6-12 месяцев следует проводить определение анти-HBe.

АН выводятся почками, поэтому необходимо корректировать дозировку препаратов у пациентов со сниженным клиренсом креатинина.

У пациентов с циррозом могут происходить обострения гепатита В, что требует мониторинга ежемесячно в течение пер-

вых трех месяцев. Развитие осложнений у таких пациентов может потребовать неотложного терапевтического вмешательства.

Диагностика резистентности к аналогам нуклеозидов

Возникновение резистентности следует подозревать в случаях:

- повышения активности АлАТ на фоне противовирусной терапии выше значений, достигнутых в процессе лечения;
- субоптимального ответа на лечение (обнаружение ДНК вируса методом ПЦР в реальном времени на 24-й неделе терапии ламивудином или телбивудином, или на 48-й неделе лечения энтекавиром или тенофовиром);
- увеличения вирусной нагрузки в процессе терапии на $1 \log_{10}$ МЕ/мл по сравнению с предыдущим минимальным значением, подтвержденного как минимум двумя определениями.

Если у пациента диагностирована резистентность к нуклеозидным аналогам, то дальнейшая тактика лечения определяется коллегиально в условиях специализированного гепатологического центра, куда необходимо направить больного не прерывая текущую терапию.

Лечение хронического гепатита В у больных с микст-инфекцией ВГВ/ВГС

Терапия микст-инфекции ВГВ/ВГС окончательно не разработана. Учитывая, что пегилированный ИФН эффективен и зарегистрирован для лечения как ХГВ, так и ХГС, он рассматривается в качестве препарата первой линии у больных с микст-инфекцией.

Тактика терапии определяется спектром выявляемых маркеров ВГВ- и ВГС-инфекции при наличии хронического гепатита смешанной этиологии. У больных с преимущественной репликацией ВГС (РНК ВГС+, ДНК ВГВ-) или доказанной репликацией и ВГС, и ВГВ (РНК ВГС+, ДНК ВГВ+) рекомендуется лечение по программе хронического гепатита С (Пег-ИФН + рибавирин в течение 48 нед). В ряде случаев после стойкой элиминации вируса гепатита С и прекращения

терапии у первой категории больных может наблюдаться реактивация инфекции ВГВ (вследствие устранения ингибирующего действия вируса гепатита С). Данная ситуация может потребовать назначения пациенту нуклеозидных аналогов.

При выявлении репликативной активности только ВГВ (ДНК ВГВ+, РНК ВГС-) рекомендуется монотерапия Пег-ИФН в течение 48 нед.

Лечение и лабораторный мониторинг больных циррозом печени в исходе ХГВ

Особенность противовирусного лечения ЦП в исходе гепатита В характеризуется как минимум двумя обстоятельствами. *Во-первых*, цирроз – морфологически продвинутая стадия болезни, когда невозможно полноценное использование α -интерферонов в связи с высокой вероятностью развития побочных действий и осложнений интерферонотерапии. *Во-вторых*, назначение нуклеозидных аналогов должно быть ассоциировано с быстрым и эффективным подавлением виремии и минимальной возможностью развития резистентности, т.к. реактивация инфекции на этой стадии сопряжена с высоким риском декомпенсации заболевания.

Мониторинг включает:

- клинический и биохимический анализы крови – не реже одного раза в месяц; при наличии цитопении на старте противовирусного лечения – не реже одного раза в 2 нед;
- исследование уровня ДНК ВГВ – на 12-й и 24-й неделях терапии, затем не реже одного раза в 3 мес и дополнительно в случае повышения активности АлАТ, выявляемого при рутинном исследовании (кроме того, определение специфических мутаций при повышении уровня ДНК ВГВ на $1 \log_{10}$ сочетающемся с увеличением активности АлАТ).

В качестве препаратов «первой» линии на стадии цирроза печени в исходе ХГВ целесообразно назначать нуклеозидные аналоги с изначально низким потенциалом развития специфических мутаций – энтекавир 0,5–1,0 мг/сут однократно (в зависимости от предшествующего лечения), тенофовир 300 мг/сут однократно.

Лечение больных, у которых возможна реактивация HBV-инфекции.

К этой группе относятся: пациенты с онкогематологическими заболеваниями, ВИЧ-инфицированные, оперированные (трансплантация печени, почки, костного мозга), принимавшие лекарственные препараты (химио-, иммуносупрессивная терапия), пациенты с инфекцией ВГС (после проведенного противовирусного лечения возможна реактивация латентной инфекции ВГВ).

В список препаратов, на фоне приема которых возможна реактивация инфекции ВГВ, включены: алкилирующие цитостатики – циклофосфамид, ифосфамид, хлорамбуцил, карбоплатин; антиметаболиты – цитарабин, фторурацил, гемцитабин, меркаптопурин, метотрексат, тиогуанин; кортикостероиды – преднизолон/дексаметазон и др.; противоопухолевые антибиотики – блеомицин, митомицин, актиномицин; иммуносупрессивные средства – ритуксимаб (anti-CD20), алемтузумаб (anti-CD52), инфликсимаб (anti-TNF), средства растительного происхождения – винкристин, винбластин.

При проведении курса иммуносупрессивной терапии и на 6-месячный период после ее окончания всем HBsAg-положительным пациентам показано профилактическое лечение ламивудином, телбивудином или энтекавиром. При сроках лечения более 6 мес предпочтительно назначение энтекавира.

Специфическая профилактика ГВ.

Специфическая профилактика ГВ осуществляется путем вакцинации и введения специфических препаратов иммуноглобулинов, содержащих анти-HBs.

Вакцинация в России проводится в рамках календаря прививок в соответствии с Приказом МЗ РФ №229 от 2001г. «О национальном календаре профилактических прививок и календаре прививок по эпидемическим показаниям» и Приказом МЗ РФ № 673 от 30.10.2007г. «О внесении изменений в приказ №229».

Вакцинация против ГВ проводится:

– новорожденным детям из групп риска по схеме 0-1-2-12;

- всем детям, не относящимся к группе риска по схеме 0-3-6 (первая вакцинация в первые 24 часа жизни ребенка);
- детям от 1 до 17 лет, не привитым ранее - по схеме 0-1-6;
- взрослым от 18 до 55 лет, не привитым ранее - по схеме 0-1-6.

Вакцины, используемые для профилактики ГВ

Энджерикс В - вакцина бельгийского производства (по 10 и 20 мкг). Взрослая дозировка - с 19 лет и старше.

Эувакс В - (Южная Корея - Франция). Детская доза применяется до 15 лет включительно.

НВ-Вах-II ("Эйч-Би-Вакс-2") – (США-Голландия). Дозировки - по 2,5 мкг (дети до 11 лет), 5 (дети и подростки до 19 лет), 10 мкг (взрослые) и 40 мкг (для пациентов на гемодиализе).

Вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая - российская вакцина.

Эбер-Биовак - производство Института Эбер (Куба) и российского НПО "Вирион".

Шанвак В - вакцина производства (Индия).

Бубо-М - комбинированная (АДС-М+ГепВ) для профилактики у подростков.

Бубо-Кок - комбинированная (АКДС+ГепВ) вакцина для сочетанной профилактики дифтерии, столбняка, коклюша и гепатита В у детей в возрасте от 3 мес. до 6 лет.

Все дрожжевые вакцины против гепатита В взаимозаменяемы.

Современные рекомбинантные вакцины, применяемые для профилактики ГВ содержат HBsAg, получаемый при культивировании генетически модифицированных дрожжевых клеток.

До проведения вакцинации всем категориям лиц, кроме новорожденных, целесообразно проведение обследования на маркеры ВГВ: HBsAg, анти-HBc, анти- HBs количественно. Если в результате обследования не выявляется ни один маркер из указанных, то пациент нуждается в вакцинации от ГВ. Если обнаруживают HBsAg и/или анти-HBc, то вакцинация не показана и необходимо обследование по хроническо-

му ГВ. Если обнаруживают анти-НВs не менее 10 - 100 мМЕ/мл, то пациент уже имеет защитный титр антител и в вакцинации не нуждается.

Существуют различные схемы вакцинации, в том числе в зависимости от применяемой вакцины, возраста и категории лиц, которым ее проводят (табл.3).

Таблица 3

Схемы вакцинации у различных категорий лиц с использованием вакцины Энджерикс В

Категории лиц	Доза	Схема вакцинации
Новорожденные от НВsAg-негативных матерей	10 мкг	0-3-6 (первая доза в первые часы после рождения)
Новорожденные от НВsAg-позитивных матерей	10 мкг	0-1-2-12; дополнительно вводят гипериммунный иммуноглобулин в течение 12 часов после рождения
Дети и подростки (<20 лет)	10 мкг	0-1-6
Взрослые (>20 лет)	20 мкг	0-1-6
Пациенты на гемодиализе или получающие иммуносупрессивную терапию	40 мкг	0-1-2-6

Стандартная схема вакцинации предусматривает введение трех доз препарата, при этом вторую и третью дозы вводят через 1 и 6 мес. после первого введения соответственно (0-1-6). Существует ускоренная схема вакцинации (0-1-2-12), которую применяют при контакте с ВГВ у не вакцинированных ранее лиц. У лиц с иммуносупрессией, в частности у больных на гемодиализе, вводят двойную дозу вакцины по схеме (0-1-2-6).

Вакцину вводят внутримышечно в область бедра (у новорожденных и детей) и дельтовидной мышцы (у взрослых).

На эффективность вакцинации указывает титр антител к НВsAg (анти- НВs) не менее 10 - 100 мМЕ/мл, который вы-

является у 95% иммунокомпетентных лиц.

Необходимость оценки поствакцинальных анти-НВs (исследование проводят через 4-6 недель после введения последней дозы вакцины) целесообразно в группах с высоким риском отсутствия ответа на вакцинацию (лица старше 30 лет, с избыточной массой тела, с иммунодефицитом) или инфицирования вирусом (пациенты на гемодиализе, реципиенты донорской крови, медицинский персонал, контактирующий с кровью и др.).

При отсутствии ответа на вакцинацию - анти- НВs менее 10 мМЕ/мл, рекомендуется повторный курс вакцинации.

Длительность циркуляции антител прямо связана с их максимальной концентрацией после введения последней дозы вакцины. Как правило, защитный титр антител сохраняется в течение 10 лет, однако, даже при снижении уровня или исчезновении анти-НВs из крови, в большинстве случаев, наблюдается невосприимчивость к заболеванию, что объясняется развитием состояния иммунной памяти (циркуляцией клеток памяти).

В то же время, необходимо отметить проблему «вакцинускользающих» штаммов ВГВ. Вследствие мутации в рге-S/S-участке генома вируса возможно изменение строения в НВsAg, из-за чего вакцино-индуцированные антитела не способны распознать измененный НВsAg и предотвратить заражение ВГВ. Распространение «вакцинускользающих» мутантных штаммов может быть причиной неэффективной вакцинации, по разным данным от 2 до 40%.

В целях постконтактной профилактики у неиммунных лиц, рекомендуют вакцинацию сочетать с *введением препаратов иммуноглобулинов*, содержащих анти- НВs:

– Антигеп, иммуноглобулин человека против гепатита В (Москва, Пермь) в ампулах по 2 мл (100 МЕ анти-НВs);

– Иммуноглобулин человека нормальный, с повышенным содержанием антител к вирусу гепатита В (С-Петербург), в ампулах по 2 мл (100 МЕ);

– Гепатект, иммуноглобулин человека против гепатита В (Германия), в ампулах по 2 мл (100МЕ) и 10 мл (500 МЕ).

Препараты иммуноглобулинов рекомендуют применять после травматизации медицинских работников при оказании помощи больному ГВ, после незащищенного полового контакта с инфицированным ВГВ партнером, лицам при угрозе инфицирования ВГВ (перед операциями, гемотрансфузией, гемодиализом) до или одновременно с вакцинацией против ВГ, для профилактики перинатального инфицирования у новорожденных от инфицированных ВГВ матерей.

Имуноглобулин против ГВ вводят из расчета 20-50 МЕ/кг внутривенно не позднее 12 часов от момента контакта (чем раньше, тем лучше). Препараты иммуноглобулинов можно вводить одновременно с вакциной против ГВ, но используют при этом разные способы введения.

Изолированная профилактика препаратами иммуноглобулинов проводится лишь для защиты от эндогенной инфекции после трансплантации печени.

Вирусный гепатит В и беременность

У большинства беременных, инфицированных ВГВ, при углубленном обследовании выявляется хронический гепатит, характеризующийся, как известно, преобладанием неактивных и малоактивных форм. Однако, в зависимости от сроков беременности и совокупности ряда клинико-патогенетических данных складываются ситуации, в разной степени представляющие угрозу для благополучного прогрессирования беременности, родов и здоровья новорожденного.

Течение хронического ГВ у беременных характеризуется, как правило, низкой активностью и редкостью обострений, которые проявляются нарастанием лабораторных признаков цитолиза. Подобные обострения с проявлениями печеночной активности наблюдаются чаще в первой половине беременности или после родов, так как повреждение печени при данном заболевании преимущественно иммуноопосредовано, во второй же половине беременности у женщин отмечается физиологический гиперкортицизм, снижающий активность процесса в печени. Существует мнение, что утяжелить

течение хронического гепатита у женщины может патологически протекающая беременность, которая приведет к выкидышу, преждевременным родам, что в свою очередь вызовет обострение заболевания.

Доказано, что наличие признаков активности печеночного процесса определяет риск возникновения осложнений при прогрессировании самой беременности и неблагоприятных исходов для плода. В этих условиях отмечается риск развития гестоза, недонашивания беременности, повышения перинатальной смертности ребенка. Активизация ВГВ у беременной женщины представляет угрозу инфицирования новорожденного.

Беременность у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии наблюдается относительно редко из-за нарушения репродуктивной функции у таких больных. Если беременность наступает, то наиболее сложную проблему представляет наличие варикозно расширенных вен пищевода. Кровотечения из вен пищевода возникают чаще во втором или начале третьего триместра беременности, что связывают с происходящим в этот период (28-32 недели) максимальным нарастанием объема циркулирующей крови. Кровотечения же в первом триместре беременности и во втором периоде родов описываются крайне редко. Больным женщинам, имеющим высокий риск кровотечения из вен пищевода, прерывание беременности должно предлагаться на ранних ее сроках (до 12 недель). В более поздние сроки беременности риск ее прерывания считается у таких больных неоправданным.

Выделяют несколько аспектов данной проблемы:

- риск перинатальной передачи вируса и его возможная профилактика;
- влияние инфекции ВГВ на течение и исход беременности;
- влияние беременности на течение хронического ГВ;
- показания и возможности лечения хронического ГВ у беременных;
- профилактика перинатального инфицирования детей.

Факторы риска инфицирования ВГВ у женщин включают использование наркотиков в прошлом, незащищенные половые контакты с разными половыми партнерами или половым партнером инфицированным ВГВ, наличие в анамнезе заболеваний передающихся половым путем. В целом частота инфицированности ВГВ беременных не отличается от инфицированности женщин детородного возраста в популяции.

Риск перинатальной передачи.

Перинатальный путь инфицирования – один из основных (особенно в Юго-Восточной Азии) путей заражения ВГВ. В развитых странах Запада среди причин заражения ВГВ удельный вес перинатального пути составляет менее 10%. Перинатальное инфицирование происходит во время родов, при контакте инфицированной ВГВ крови матери с кожей ребенка, гораздо реже наблюдается трансплацентарное заражение (<10% случаев, в основном при высоком уровне вирусемии). Риск перинатального заражения определяется, прежде всего, уровнем вирусемии: высокий риск при вирусной нагрузке >107 копий/мл, и низкий – при вирусной нагрузке < 107 копий/мл. При наличии у матери HBeAg-положительной инфекции (которая, как правило, сопровождается высоким уровнем вирусемии) риск инфицирования новорожденного составляет почти 85-90%, при HBeAg-негативной инфекции (в частности при «неактивном носительстве» HBsAg) – менее 30 %.

В настоящее время проводится профилактика перинатального пути инфицирования путем введения гипериммунного иммуноглобулина и вакцинации новорожденных в первые часы после родов. В крупном исследовании, в котором анализировали риск перинатального инфицирования от матерей с HBsAg и ДНК ВГВ в сыворотке крови, показано, что частота инфицирования новорожденных составила в среднем 2,9%, несмотря на введение иммуноглобулина и стандартный курс вакцинации. При этом наличие у матери HBeAg и вирусной нагрузки >108 копий/мл ассоциировалось с наиболее высоким риском перинатального инфицирования (6,6% и 8,5% соответственно).

Вопрос о влиянии способа родоразрешения на риск перинатальной передачи ВГВ продолжают изучать. Так в одном из исследований было показано, что риск перинатальной передачи ВГВ существенно не отличался в зависимости от способа родоразрешения: при вагинальном родоразрешении – 7,3%, кесаревом сечении – 6,8% и при использовании щипцов и вакуум-экстрактора – 7,7%.

Для снижения возможного риска инфицирования новорожденных обсуждается проведение противовирусной терапии в III триместре беременности. В настоящее время наибольший опыт получен при применении ламивудина. В исследовании, проведенном в Нидерландах, ламивудин был назначен в III триместре 8 беременным с высокой вирусной нагрузкой (ДНК ВГВ > 1,2x10⁹ копий/мл). Всем новорожденным сразу после рождения был введен иммуноглобулин и проведена вакцинация. У одного (12,5%) ребенка через год после рождения был выявлен HBsAg и ДНК ВГВ в сыворотке крови. Тогда как, в группе контроля, инфицирование ВГВ было обнаружено у 7 (28%) детей. В другом, более крупном многоцентровом исследовании в Китае оценивали эффективность ламивудина в профилактике перинатального инфицирования. Одной группе беременных HBsAg-позитивных и уровнем ДНК ВГВ > 10⁹ копий/мл назначали ламивудин (100 мг/сут) с 32-34недель беременности до 1 месяца после родов, вторая группа получала плацебо. Всем новорожденным был введен иммуноглобулин в течение 12-24 часов после рождения и вакцина. Через год после рождения у детей от матерей первой группы выявлялся HBsAg у 18% и ДНК у 20%, у детей второй группы – у 39% и 46%, соответственно. В этих исследованиях не отмечено отрицательного влияния ламивудина на течение и исход беременности и состояние новорожденного.

Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что назначение ламивудина в III триместре у беременных с высоким уровнем вирусемии может уменьшать частоту инфицирования ВГВ новорожденных. В тоже время, у новорожденных от матерей в высоком уровне вирусной нагрузки риск инфици-

цирования ВГВ остается высоким от 8,5 до 18%, несмотря на тройную схему профилактики (лечение ламивудином матери и введение иммуноглобулина и вакцинации новорожденного).

Влияние ВГВ на течение и исход беременности.

В большинстве исследований не получено отрицательно-го влияния инфекции ВГВ на течение и исход беременности. Острый гепатит протекает во время беременности также как и у небеременных. Не отмечено повышения летальности при остром гепатите В во время беременности, а также тератогенного влияния. В то же время у беременных, перенесших острый гепатит В, чаще бывают преждевременные роды и низкий вес новорожденных, а также повышенный риск перинатального инфицирования ВГВ (около 10% – если острый гепатит В был в I триместре, выше – если в III триместре).

Исход и осложнения беременности при хроническом гепатите в большей степени определяются тяжестью поражения печени (хронический гепатит, цирроз, декомпенсированный цирроз), чем его этиологией. Одно из крупных сравнительных исследований свидетельствует о более высокой частоте развития диабета беременности у HBsAg-позитивных в сравнении HBsAg-негативными пациентками, другие осложнения во время беременности (артериальная гипертония, преэклампсия, необходимость кесарева сечения) наблюдали с одинаковой частотой.

Влияние беременности на течение инфекции ВГВ.

Беременность не оказывает существенного влияния на течение хронического гепатита В при компенсированном состоянии печени. Необходимо отметить, что во время беременности наблюдается, как правило, уменьшение или нормализация уровня АлАТ, в то время как уровень вирусемии может увеличиваться. Эти изменения обусловлены развитием состояния иммунной толерантности во время беременности, вследствие повышенной продукции кортикостероидов, эстрогенов и прогестерона, которые обладают иммуносупрессивным действием. После родов возможно обострение хронического гепатита

с повышением уровня АлАТ и снижением вирусной нагрузки. Описано несколько случаев тяжелого обострения хронического гепатита В, в том числе с развитием фулминантной печеночной недостаточности после родов. Именно поэтому после родов необходимо тщательное динамическое наблюдение за женщинами, инфицированными ВГВ

Показания и возможности лечения хронического ГВ у беременных.

Лечение беременных с хроническим ГВ основывается на общей оценке их здоровья, контроле биохимических показателей, степени репликативной активности вируса, УЗИ органов брюшной полости (в I триместре беременности).

С учетом отсутствия полностью безопасных во время беременности противовирусных препаратов, лечение рекомендуют, только когда его возможная польза превышает потенциальный риск осложнений у плода. В настоящее время лечение возможно только при тяжелом поражении печени (наличие высокой активности воспаления, выраженный фиброз или цирроз печени) или в III триместре у матерей с высокой вирусной нагрузкой для профилактики перинатального инфицирования (рис 10).

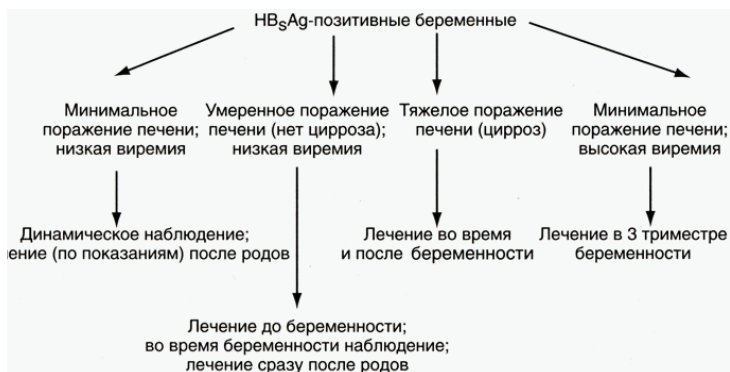


Рис.10. Тактика ведения беременных с ВГВ-инфекцией (по Д.Т.Абдурахманову, 2010)

В зависимости от влияния на беременность и плод все препараты подразделяют на пять категорий. При этом ламивудин, энтекавир, адефовир, интерферон-альфа и пэгинтерферон относят к категории С (исследования на животных показали тератогенное и/или эмбриотоксическое действие на плод, но отсутствуют контролируемые исследования у женщин; лекарства можно применять, только если возможная польза превышает потенциальный риск для плода). Телбивудин и тенофовир относят к категории В (исследования на животных репродуктивного возраста не показали отрицательного влияния на плод, но отсутствуют контролируемые исследования у беременных).

Учитывая эти данные, при необходимости лечения ГВ у беременных возможно использование телбивудина или тенофовира, а также ламивудина в III триместре беременности, так как есть клинические данные об эффективности и безопасности препарата.

Профилактика перинатального инфицирования детей.

С целью выявления инфицирования ВГВ в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами (СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В») все беременные должны быть обследованы на HBsAg в I и III триместрах беременности.

При выявлении хронического гепатита В у беременной необходим мониторинг клинического состояния и биохимических показателей на протяжении всей беременности. Инфицированная беременная должна знать о возможности заражения ребенка в перинатальный период. Необходимо исключить инвазивные методы обследования из-за возможности внутриутробного инфицирования плода.

На сроке беременности 32-33 недели необходимо, кроме биохимических показателей, определение уровня вирусной нагрузки, для оценки степени риска инфицирования плода во время родов.

В некоторых случаях при высоком уровне вирусемии, возможно рекомендовать родоразрешение путем кесарева сечения.

Новорожденному в первые часы после родов необходимо введение препаратов иммуноглобулина, содержащих анти-НВs в высоком титре. В России зарегистрированы следующие специфические иммуноглобулины против ВГВ:

– Антигеп, иммуноглобулин человека против гепатита В (Москва, Пермь) в ампулах по 2 мл (100 МЕ анти-НВs);

– Иммуноглобулин человека нормальный, с повышенным содержанием антител к вирусу гепатита В (Санкт-Петербург), в ампулах по 2 мл (100 МЕ);

– Гепатект, иммуноглобулин человека против гепатита В (Германия), в ампулах по 2 мл (100МЕ) и 10 мл (500 МЕ).

С целью профилактики перинатального инфицирования Гепатект вводят внутривенно капельно медленно (в соответствии с инструкцией по применению) из расчета на кг массы тела, но не меньше 100 МЕ однократно.

Одновременно, рекомендуют проведение первой вакцинации против гепатита В. Вакцину вводят внутримышечно. Вакцинацию проводят по схеме 0-1-2-12.

Педиатры рекомендуют кормление грудью. Однако, если ребенок родился путем кесарева сечения и у матери определяется высокий уровень вирусной нагрузки, кормление грудью не всегда безопасно. Если женщина принимает решение о естественном вскармливании ребенка, то целесообразно рекомендовать кормление через силиконовую накладку.

Все дети от инфицированных ВГВ и больных хроническим гепатитом В женщин должны находиться на диспансерном наблюдении врачом-педиатром и инфекционистом детской поликлиники с обследованием на первом году жизни раз в 3 месяца, затем на втором году жизни – раз в полгода, затем – раз в год (как контактный по ГВ).

Если за время наблюдения выявляется инфицированность ВГВ, то ребенок наблюдается, обследуется и ведется в поликлинике как больной гепатитом В.

Вирусный гепатит D (ГD)

Согласно МКБ-10 острые и хронические гепатиты **D (ГD)** регистрируются под кодами:

B17 «Другие острые вирусные гепатиты»:

B17.0 – «Острая дельта (супер)-инфекция вирусоносителя гепатита В».

B18 «Хронический вирусный гепатит»:

B18.0 – «Хронический гепатит В с дельта-агентом».

Этиология. Вирус ГD (дельта-вирус, HDV) представляет собой сферические частицы размером около 36 нм, содержащие РНК, внутренний антиген — HDAg, и внешний — являющийся поверхностным антигеном ВГВ — HBsAg (рис.11). ВГD не принадлежит ни к одному из известных семейств вирусов животных. HDAg представлен двумя формами: длинной (L) размером 27 кДа и короткой (S) размером 24 кДа. ВГD-S антиген необходим вирусу для репликации. В то время как ВГD-L антиген обладает способностью подавлять репликацию вируса и играет ключевую роль в механизмах сборки и выхода вируса из клетки. Вирус нуждается при репликации в хелперной функции ВГВ, результатом чего является использование HBsAg для синтеза оболочки ВГD.

Рис.11. Электронограмма и схема строения ВГD (дельта) (по CDC).

Генотипирование позволило установить наличие 7 основных генотипов, которые распространены в разных регионах. Заболевания, вызываемые вирусами 1 генотипа, встречаются наиболее часто. Они распространены в странах Средиземноморского региона, Африке, Европе, Северной Америке и характеризуются разнообразием клинических проявлений от легких до быстро прогрессирующих форм. Заболевания, вызываемые 2 и 4 генотипами, встречаются преимущественно на Дальнем Востоке, в том числе и в России, характеризуются, как правило, легким, медленно прогрессирующим (по сравнению с 1 генотипом), редко – тяжелым (4 генотип) течением. Случаи ГД 3 генотипа встречается в северной части Южной Америки (Колумбия, Венесуэла, Перу, Эквадор), имеют наиболее тяжелое, часто фулминантное течение с быстрым исходом в цирроз печени. 5,6,7 генотипы были идентифицированы относительно недавно в Африке и недостаточно изучены.

Эпидемиология. По разным данным, до 5% инфицированных ВГВ имеют маркеры инфекции ВГД. Считают, что в мире около 15-20 млн больных хроническим гепатитом D. Выделяют три основных эпидемиологических варианта и соответствующих им ареала распространения инфекции ВГД:

– *эндемический* (основные пути заражения – парентеральный, половой):

Средиземноморский регион, Ближний Восток, Север Африки, Молдавия, Румыния, Россия;

– *эпидемический* (основной путь заражения – парентеральный):

Колумбия, Перу, Венесуэла, Эквадор;

– *«в группах риска»* (основной путь заражения – парентеральный – инъекционная наркомания): США, Северная Европа, Россия.

Частота инфицирования ВГД в общей популяции относительно невысока (1,4-8,0%), при этом значительно выше в группах риска: у инъекционных наркоманов (20-53%), больных гемофилией и пациентов отделений гемодиализа (48-80%).

В США и странах Западной Европы за последние 20 лет отмечено значительное уменьшение частоты инфицирования населения ВГД, что связано с программой активной вакцинации против ГВ, мероприятиями по профилактике ВИЧ-инфекции. Однако значительная миграция населения из эндемичных и неблагополучных по инфекции ВГД регионов способствует сохранению существенного уровня ВГД в популяции, особенно среди некоренного населения.

Источниками инфекции являются больные острыми и хроническими формами заболевания, протекающими, как в манифестной, так и в субклинической формах. Механизм и пути передачи аналогичны таковым при ГВ: преимущественно – парентеральный (инъекционная наркомания, переливания крови, оперативные вмешательства и др.), реже – перинатальный и половой. Анализ инфекционной активности ВГД показал, что она приблизительно на пять порядков ниже по сравнению с ВГВ. Поэтому половой и бытовой путь инфицирования реализуются реже.

Патогенез. Репликация ВГД происходит в ядре инфицированной клетки, с помощью клеточной РНК-полимеразы. Для выхода из первоначально инфицированной клетки в другую клетку ВГД необходима оболочка (НВsAg), синтез которой осуществляется ВГВ. Присоединение НВsAg происходит в цитоплазме. Показано, что ВГД ингибирует репликацию ВГВ, так как стимулирует внутриклеточный синтез интерферона. ВГД обладает также прямым цитопатическим действием.

Представляют интерес данные, полученные в эксперименте, о возможности репликации ВГД в организме приматов без участия ВГВ – при этом нет никаких повреждений клеток. Наружная оболочка ВГД в этих случаях формируется из клеточных белков, что затрудняет обнаружение ВГД.

Первичный контакт организма с ВГД может протекать в двух формах, или вариантах: а) коинфекция, то есть одновременное заражение двумя вирусами ВГД и ВГВ («первичная дельта инфекция») и б) суперинфекция, то есть зараже-

ние ВГД хронических носителей HBsAg. К последним относятся как «здоровые» носители, так и больные ХГВ и ЦП.

В обоих случаях после инфицирования возникает кратковременная вирусемия. Возбудитель очень быстро проникает в ядра гепатоцитов, а в крови появляются anti-HDV. Сам же HDVAg может обнаруживаться в крови в течение очень короткого времени. Об активной репликации ВГД свидетельствует наличие IgM anti-HDV и нарастание его титра, а также выявление РНК ВГД.

Клиника. Гепатит D встречается только у лиц, инфицированных ВГВ, и протекает в виде острой коинфекции или суперинфекции. Инкубационный период в случае коинфекции — при одновременном заражении ВГВ и ВГД, составляет от 3 до 7 недель. Заболевание протекает относительно доброкачественно и характеризуется коротким продромальным периодом с выраженной лихорадкой, не типичной для гепатита В, болями в правом подреберье у 50% и мигрирующими болями в крупных суставах у 30% больных и двухволновым течением желтушного периода. Первая волна обусловлена ВГВ, вторая — через 2-4 недели обусловлена ВГД. Для желтушного периода характерны также: субфебрильная температура, сохраняющиеся боли в правом подреберье, уртикарные высыпания, гепатоспленомегалия, отечно-асцитический синдром. Следует однако заметить, что одновременное острое течение двух инфекций (коинфекция) увеличивает риск развития тяжелой и фульминантной форм заболевания.

При коинфекции в подавляющем большинстве случаев (95%) заболевание имеет циклическое, со спонтанным выздоровлением, течение и элиминацией как маркеров ВГВ так и ВГД, которое обычно не отличимо от острого гепатита В. Возможно, тяжелое течение с летальностью до 13%.

Хронический ГД в исходе коинфекции развивается у 2-5% больных.

При **суперинфекции**, когда происходит наслаение острого гепатита D на хроническую инфекцию ВГВ (манifestную или субклиническую), инкубационный период короче и

составляет около 7 дней. Преджелтушный период составляет 3-5 дней и характеризуется развитием астеновегетативных и диспепсических симптомов, отчетливых болей в правом подреберье и артралгий. Желтушный период характеризуется в первые 3-5 дней лихорадкой, а в дальнейшем, при тяжелом течении, нарастанием симптомов отечно-асцитического и геморрагического синдромов. При прогрессировании болезни в одних случаях развивается фульминантный гепатит с ОПЭ и летальным исходом, в других — хронический гепатит, нередко с быстро формирующимся циррозом печени. Летальность при суперинфекции достигает 5-20%. Прогрессирование суперинфекции в хронический гепатит D отмечают почти в 80% случаев.

Более тяжелое течение и неблагоприятные исходы суперинфекции объясняют совокупностью нескольких факторов:

- ВГD реализует свое патогенное действие в условиях организма уже инфицированного ВГВ, когда уже есть нарабатанный HBsAg, что создает благоприятные условия для репликации и сборки ВГD;

- иммунная система пациента с инфекцией ВГВ изначально представляется «скомпрометированной», так как не привела к элиминации ВГВ;

- у больных хроническим ГВ уже есть поражение печени, выраженное в той или иной степени.

Диагностика. Острая коинфекция ВГВ/ВГD диагностируется при наличии у больного маркеров активной репликации ВГВ: HBsAg, HBeAg, HBV-DNA, IgM анти-HBc и ВГD: HDVAg, IgM анти-HDV, HDV-RNA. Причем, в первые 2 нед. заболевания в крови больных определяются HDVAg и HDV-RNA. С 10-15 дня болезни — IgM анти-HDV, а с 5-9 нед. — IgG анти-HDV (рис.12).

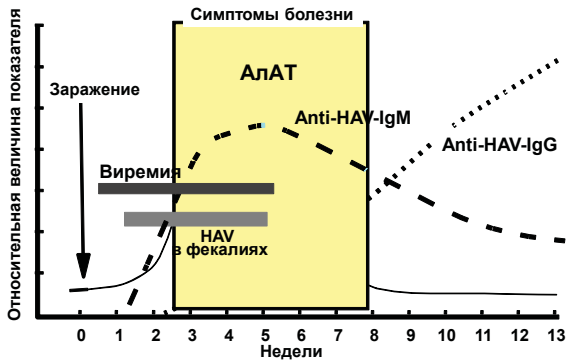


Рис.12. Динамика клинико-лабораторных маркеров при ВГВ-ВГD коинфекции.

Острая суперинфекция ВГD (острый дельта-гепатит) может быть подтвержден наличием маркеров репродукции ВГD: HDV-RNA и IgM анти-HDV при отсутствии (или низком титре) IgM анти-HBc (рис.13).

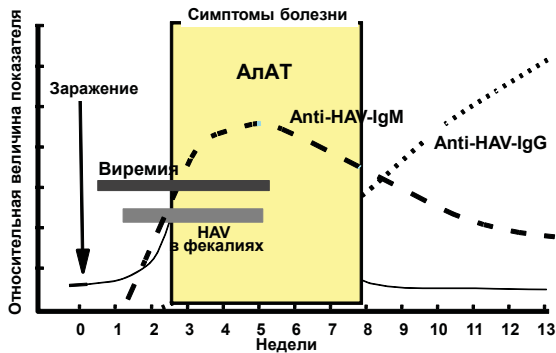


Рис.13. Динамика клинико-лабораторных маркеров при ВГВ-ВГD суперинфекции.

Хронический гепатит D

На основании взаимоотношений ВГВ и ВГD выделяют три фазы течения хронической инфекции ВГD:

– первая (ранняя, активная) стадия, когда ВГD подавляет репликацию ВГВ (в сыворотке крови обнаруживают РНК ВГD в высоком титре, ДНК ВГВ в низком титре или ниже порога определения);

– вторая стадия – умеренная репликативная активность ВГD и постепенная реактивация ВГВ (в сыворотке определяется как РНК ВГD, так и ДНК ВГВ);

– третья (поздняя) стадия характеризуется снижением репликативной активности обоих вирусов (РНК ВГD и ДНК ВГВ в низком титре или не определяются) и наблюдается, как правило, у больных на стадии цирроза печени или ГЦК.

Независимо от механизма возникновения, клиника хронического гепатита D отличается, по мнению большинства исследователей, прогрессирующим течением. Хронические носители HBsAg, ранее вполне компенсированные, начинают испытывать быструю утомляемость, слабость. Резко снижается трудоспособность, падает аппетит, развивается выраженное похудание, появляется чувство тяжести в правом подреберье. Характерна гепатоспленомегалия, нередко с синдромом гиперспленизма, непостоянная желтуха.

Клинические проявления хронического дельта-гепатита, как и любого хронического диффузного заболевания печени, включают в себя симптомы и синдромы, связанные как с поражением печени, так и внепеченочными проявлениями. К первым относят астенический синдром, умеренную гепатомегалию, реже гепатоспленомегалию, а также клинико-лабораторные синдромы (от цитолиза до печеночноклеточной недостаточности). Внепеченочные проявления хронического дельта-гепатита могут быть представлены самыми разными синдромами, большинство из которых имеют аутоиммунную природу. Развитие аутоиммунных нарушений у таких пациентов ассоциируется с антителами – ЛКМ-3 (микросомальные антитела к ткани печени/почек 3). Пока не установлена достоверная значи-

мость в развитии внепеченочных проявлений таких факторов, как вирусная нагрузка, пол пациента и длительность заболевания. Наличие аутоиммунного синдрома у пациентов с хроническим дельта-гепатитом ухудшает прогноз. Данное обстоятельство связано в основном с поздней диагностикой и зачастую неверной трактовкой аутоиммунных синдромов. Кроме того, внепеченочные проявления хронического дельта-гепатита значительно усложняют этиотропную терапию.

Хронический ГД характеризуется, как правило, прогрессирующим течением заболевания с исходом в цирроз печени (у 70-80% больных) в течение 10-20 лет. В 5-10% случаев наблюдается быстро прогрессирующее течение с декомпенсацией печеночного процесса в течение нескольких лет после инфицирования. Значительно реже (в 10-15 % случаев), чем при хроническом ГВ, может наблюдаться непрогрессирующее течение ГД (латентная инфекция ВГД). Часто у больных хроническим ГД в момент установления диагноза выставляются стадию цирроза печени.

При дельта-гепатите известны достаточно характерные морфологические изменения. Описывается феномен «песочно-клеточных ядер» – как проявление цитопатического действия вируса. Гепатоциты могут становиться двоядерными или гигантоядерными. Однако клетки с подобными патогномичными признаками встречаются нечасто. Морфологические исследования обычно выявляют постоянно высокую активность воспаления в печеночной ткани при дельта-инфекции. Выражена инфильтрация портальных трактов, с некрозами разной степени, разрушением пограничной пластинки. Отмечается повреждение желчных протоков, расширение синусоидов с их капилляризацией, дегенерация и дистрофия гепатоцитов в сочетании с разрастанием грубой фиброзной соединительной ткани. При переходе ХГ в ЦП появляются ложные дольки, porto-портальные тяжи и фиброзные поля, инфильтрированные лимфоидными клетками. В единичных биоптатах обнаруживают целые поля дельта-позитивных гепатоцитов (иммунофлуоресценция). Но, в основном, дельта-антиген определяется только в

отдельных клетках или небольших клеточных группах, расположенных центрлобулярно. Их можно видеть среди внутридольковых инфильтратов, в зонах ступенчатых некрозов, а также среди неизмененных гепатоцитов. Выявление в биоптатах единичных некротизированных гепатоцитов, не окруженных элементами воспалительного инфильтрата, в отличие от гепатита В, подтверждает наличие прямого цитопатического действия ВГД и иммунного цитолиза, индуцированного ВГВ.

Некоторые авторы выделяют латентную инфекцию ВГД, когда маркеры активной инфекции ВГД (РНК ВГД и ВГД-Аг) выявляют только в ткани печени, а в сыворотке крови могут быть обнаружены только IgG анти ВГД в отсутствие HBsAg. Реактивация инфекции у этих пациентов может привести к прогрессированию заболевания в хронический гепатит и цирроз печени.

В целом, больные гепатитом D страдают от заболевания более тяжелого и склонного к прогрессированию, чем при других формах вирусных гепатитов, с максимальным преобладанием фулминантных форм и частым развитием цирроза печени.

Противовирусное лечение ГД.

Показанием к лечению хронического ГД служит наличие вирусемии и повышение уровня АлАТ. Несколько более благоприятный прогноз лечения имеют пациенты с небольшой длительностью заболевания и отсутствием выраженного фиброза.

Лечение проводят стандартным или пегинтерфероном. Доза ИФН- α 5 млн МЕ, кратность введения ежедневно или по 10 млн МЕ через день.

Пег-ИФН- $\alpha 2\alpha$ – 180 мкг/нед или пег-ИФН $\alpha 2\beta$ - 1,5 мкг/кг/нед. Курс лечения 48 недель.

При достижении полного ответа (клиренс РНК ВГД и нормализация АлАТ) возможно прекращение лечения и динамическое наблюдение. В случае рецидива можно обсуждать вопрос о повторном курсе лечения.

У больных с частичным ответом (снижение уровня РНК ВГД

более чем на 2 log10) лечение продолжают еще в течение года.

При лечении стандартным интерфероном альфа в течение 12 месяцев к концу лечения у 30-50% больных достигается вирусологический ответ, однако более чем у половины из них наблюдается рецидив заболевания. Стойкий ответ отмечают в среднем у 15-25% больных. Использование пегинтерферона альфа несколько повышает эффективность лечения.

Применение аналогов нуклеот(з)идов не является эффективным.

Профилактика не отличается от профилактики ГВ. Существующая вакцинация против ГВ защищает и от ГД. Разрабатывается и вакцина против ГД, защищающая лиц, инфицированных ВГВ.

Вирусный гепатит С

Согласно МКБ-10 острые и хронические гепатиты С регистрируются под кодами:

V17 «Другие острые вирусные гепатиты»:

V17.1 – «Острый гепатит С».

V18 «Хронический вирусный гепатит»:

V18.2 – «Хронический вирусный гепатит С».

Этиология. Вирус гепатит С (ВГС) — РНК, содержащий вирус, относящийся к семейству флавивирусов. Размеры вируса около 50 нм (рис.14).

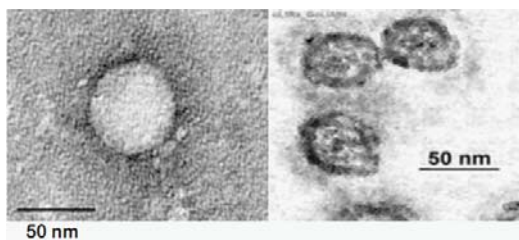


Рис. 14. Электронограммы ВГС (авторы: М. Т. Catanese, М. Кopp, К. Uryu , Ch.Rice (Wikipedia) и PhD Dre at en.wikipedia)

Геном состоит из однонитевой линейной РНК. Нуклеокапсид окружен липидной оболочкой и включенными в нее белковыми структурами, кодированными РНК ВГС. Геном кодирует образование структурных и неструктурных белков вируса. К структурным белкам ВГС относятся: нуклеокапсидный белок С (core protein) и оболочечные (envelope) — E1 и E2/ NS1 гликопротеин. Core- белок (p22) принимает участие в образовании капсида и в репликации ВГС. Структурные белки, кодированные зоной E1 и E2 входят в состав наружной оболочки вируса и несут на своей поверхности антигенные детерминанты вируса. Белки оболочки участвуют в проникновении вируса в клетку, а также в развитии иммунных реакций и «ускользании» от иммунного ответа на вирус. Значительная изменчивость этих белков определяет трудности в создании эффективных вакцин против ГС. В участке гена E2 выделяют гипервариабельный регион. Изменения, происходящие в этом регионе РНК ВГС и соответствующие изменения в антигенных детерминантах E2 играют ключевую роль в «ускользании вируса» от первичного иммунного ответа на ВГС. В состав неструктурных белков (NS₂, NS₃, NS₄A, NS₄B, NS₅A, NS₅B) входят ферментативноактивные протеины. На все эти белки в организме больного вырабатываются антитела (анти-НСV), которые и определяются иммунохимическими методами.

Вирус гепатита С по сравнению с вирусом гепатита В менее устойчив к физико-химическим воздействиям, и для заражения ВГС необходима большая инфицирующая доза. Кроме того, ВГС по сравнению с ВИЧ и ВГВ имеет более короткий период времени полужизни вирусной частицы и более высокий уровень их продукции. Эти показатели для ВГС составляют около 3-х часов и $1,1 \times 10^{12}$ синтезированных вирионов в день, а для ВГВ и ВИЧ соответственно 24 и около 6 часов при продукции 10^{11} и 10^{10} частиц вирусов.

Ключевым звеном в понимании вирусологии, патогенеза и эпидемиологии ГС является факт высокой генетической вариабельности РНК ВГС.

Выделяют 6 генотипов и более 100 субтипов ВГС. Кроме того, установлено наличие множественных вариантов ВГС или квазивидов этого вируса. Их существование объясняет его «ускользание» из-под иммунного контроля организма, а последнее обстоятельство определяет возможность появления новых, постоянно меняющихся антигенных структур вируса. Высокая изменчивость ВГС лежит в основе длительного, возможно пожизненного, сохранения вируса в организме.

Высокая изменчивость РНК ВГС определяется появлением точечных мутаций, вставок и делеций, возникающих при репликации вируса. Другой механизм, обеспечивающий изменчивость генома вируса – рекомбинация между разными генотипами ВГС.

В России чаще всего обнаруживаются генотипы: 1 (a и b), 2a и 3a. С генотипом 1b большинство исследователей связывают случаи заболеваний с высоким уровнем виремии и низким ответом на интерферонотерапию.

Эпидемиология. Источники инфекции, механизм и пути передачи во многом соответствуют ГВ.

Источники ГС – больные хроническими и острыми формами инфекции. Наибольшее эпидемиологическое значение имеет парентеральный путь передачи. Чаще всего заражение ВГС происходит при переливании крови и ее препаратов. Считают, что возбудитель ГС является одним из основных этиологических факторов посттрансфузионного гепатита. Нередко инфекция встречается у больных гемофилией. Тестирование доноров, консервированной крови и ее дериватов на ВГС является обязательным.

Особое значение ГС имеет для наркоманов, использующих наркотики парентерально. В настоящее время это одна из самых многочисленных и эпидемиологически значимых групп риска инфицирования ВГС. В разных регионах России обнаружение анти-НСV среди внутривенных пользователей наркотиков составляет 75-83%.

Передача возбудителя в быту при гетеро- и гомосексуаль-

ных контактах, а также от инфицированной матери к новорожденному может иметь место, но реализуется значительно реже, чем при ГВ.

Патогенез. После проникновения в организм человека ВГС, обладая гепатотропностью, реплицируется преимущественно в гепатоцитах. Белок NS5A является компонентом репликативного комплекса вируса. В инфицированной клетке этот белок обнаруживается около ядерной мембраны вместе с белком NS5B. Как известно, NS5B функционирует как РНК-зависимая РНК-полимераза. Из-за отсутствия 3'-5' –экзонуклеазной активности эта РНК-полимераза допускает много ошибок при репликации, что приводит к высокой скорости мутации. Доказано, что в течение инфекционного процесса у одного и того же пациента наблюдаются постоянные изменения в последовательности генома ВГС, что является результатом ухода от иммунного ответа и высокими адаптивными свойствами ВГС. Изменение набора квазивидов во время инфекции связано с отбором форм, устойчивых к иммунному ответу макроорганизма.

В настоящее время доказанным фактом является возможность внепеченочной репликации вируса. По мнению большинства исследователей, хотя печень и является основным органом, где происходит вирусная репликация, ВГС может реплицироваться в периферических моноклеарах, лимфатических узлах, поджелудочной железе, в клетках костного мозга. Внепеченочные очаги репликации ВГС являются дополнительным резервуаром вируса в организме. Предполагают, в частности, что инфицированные моноциты могут мигрировать в печень и способствовать развитию её патологии.

ВГС обладает слабой иммуногенностью, что определяет замедленный, неинтенсивный Т-клеточный и гуморальный ответ иммунной системы на инфекцию. Так, в острой стадии ГС сероконверсия возникает на 1-2 мес. позже появления признаков цитолиза гепатоцитов (повышения активности АлАТ). Лишь через 2-10 нед. от начала заболевания, в крови больных начинают определяться антитела к ядерному (core) антигену классов М, затем G.

Однако они обладают слабым вируснейтрализующим действием. Антитела же к неструктурным белкам ВГС в острой фазе инфекции обычно не выявляются. В крови в течение острой стадии болезни (и при реактивации — в хронической) определяется присутствие РНК вируса. Устойчивость ВГС к специфическим факторам иммунитета обусловлена его высокой способностью к «ускользанию» из-под иммунологического надзора. Одним из механизмов этого является реплицирование ВГС с высоким уровнем мутаций, что определяет присутствие в организме множества постоянно изменяющихся антигенных вариантов вируса (квазиразновидности). Таким образом, слабость иммунного реагирования и мутационная изменчивость вируса во многом обуславливают высокий хронифицирующий потенциал данного заболевания.

Клиника.

Инкубационный период от 2 до 26 недель (в среднем — 6-8 недель). В течении ГС выделяют острую и хроническую стадии болезни.

Острая стадия ГС чаще всего протекает в бессимптомной форме. Своевременная диагностика ее значительно затруднена. Диагноз может быть верифицирован путем индикации РНК ВГС методом ПЦР при наличии серьезных эпидемиологических предпосылок. Манифестное течение острой стадии ГС наблюдается лишь в 10-20% случаев (рис. 15).

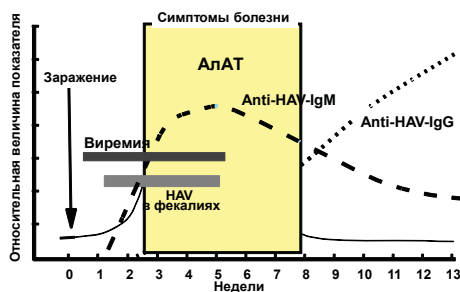


Рис. 15. Динамика клинико-лабораторных маркеров при остром течении ГС (по CDC).

Для продромального периода характерны диспепсический синдром (снижение аппетита, тошнота), нередко слабость, недомогание. В периоде разгара желтуха часто отсутствует, а если и развивается, то она умеренно выражена, интоксикация незначительная. Острый ГС протекает гораздо легче, чем ГВ и даже ГА, преимущественно в легкой, редко в среднетяжелой форме, с умеренным повышением активности аминотрансфераз (в 5-20 раз). Однако имеются сведения о фульминантном течении инфекции, особенно у хронических носителей HBsAg. Описаны случаи ГС, осложнившиеся апластической анемией.

Лечение острого гепатита С.

Показанием для проведения противовирусной терапии является ОГС с наличием виремии. Лечение, начатое после 3 мес заболевания, может сопровождаться развитием устойчивого вирусологического ответа (УВО) более чем у 80% больных ОГС. Подобная закономерность отмечается при использовании интерферонов как короткого действия («коротких»), так и пегилированных интерферонов (Пег-ИФН). В настоящее время окончательно не определены оптимальный режим введения, дозы, длительность и тип ИФН, так как количество исследований, построенных на основе принципов доказательной медицины, невелико.

С учетом имеющихся на сегодня данных рекомендации по специфическому лечению острого гепатита С можно свести к следующему:

- больным ОГС целесообразно назначать противовирусную терапию препаратами интерферонового ряда;
- противовирусное лечение может быть отложено на 8–12 нед от дебюта заболевания (отсрочка допустима в связи с возможностью спонтанного выздоровления);
- монотерапия стандартными интерферонами обладает высокой эффективностью, однако предпочтение может быть отдано пегилированным интерферонам, учитывая меньшую кратность их введения;

– длительность курса лечения должна составлять от 12 до 24 нед.

При монотерапии пегилированным ИФН-а отмечены высокие показатели УВО (до 90% и даже выше) независимо от генотипа ВГС, особенно у групп пациентов с заболеванием, протекающим с наличием клинических симптомов. Обычно рекомендуют раннее лечение таких пациентов, но общепринятых правил не существует. Для тех, кто не выздоровел через 2-4 месяца после начала заболевания, следует рассмотреть возможность противовирусного лечения. Комбинированная терапия с использованием рибавирина у больных острым ГС не приводит к повышению показателя УВО, но может быть рассмотрена для пациентов, у которых невозможно провести дифференциальный диагноз между острым гепатитом и хроническим. У пациентов с острым ГС наиболее важным фактором, определяющим отсутствие ответа, является низкая приверженность лечению.

Больным острым гепатитом С предложено определять концентрацию РНК ВГС каждые 4 недели и лечить только тех из них, у кого через 12 недель после начала заболевания сохраняется РНК ВГС. Лечение острого гепатита С проводят пегилированным ИФН-а2а, 180 мкг/неделю, или пегилированным ИФН-а2b, 1,5 мкг/кг/неделю, в течение 24 недель.

Острая стадия ГС может закончиться выздоровлением со стабильным исчезновением РНК ВГС. Однако у большинства больных (в 75-80%) развивается хроническая стадия ГС, при которой латентная фаза чаще всего предшествует фазе реактивации. Продолжительность латентной фазы составляет 10-20 лет. В этот период какие-либо объективные признаки хронического гепатита отсутствуют. В крови больных обнаруживают анти-НСV и периодически — РНК НCV (рис.16)

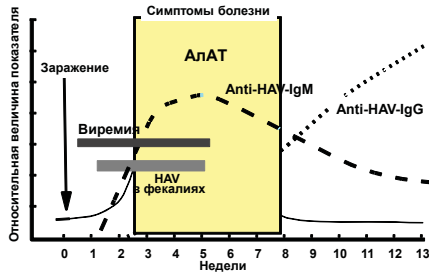


Рис.16. Динамика иммунохимических маркеров в разные фазы течения ГЕ.

Фаза реактивации обусловлена повышением репликативной активности ВГС и клинически соответствует манифестному течению острой стадии болезни. У больных отмечают признаки астеновегетативного синдрома, нередко субфебрилитет. Определяются гепатоспленомегалия, волнообразное 2-5-кратное повышение активности аминотрансфераз сыворотки крови и в ряде случаев внепеченочными проявлениями (см. «Хронические вирусные гепатиты»). Течение фазы реактивации характеризуется повторными, умеренно выраженными клинко-биохимическими обострениями с прогрессированием в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (рис.17).

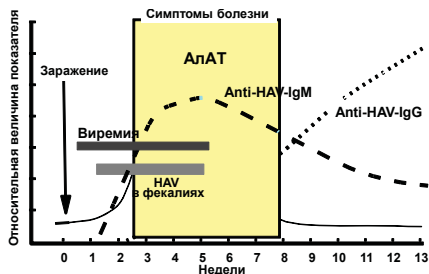


Рис.17. Динамика клинко-лабораторных маркеров при хроническом течении ГС (фаза реактивации по CDC)

Хронический гепатит С

Естественное течение HCV-инфекции.

Вирус гепатита С – одна из главных причин хронических заболеваний печени. Диапазон исходов ВГС-инфекции широк и колеблется от минимального до тяжелого поражения печени, включая развитие цирроза и ГЦК. В настоящее время насчитывается более 180 млн хронических носителей HCV. Выделен ряд факторов, оказывающих отрицательное влияние на естественное течение ХГС: возраст более 40 лет к моменту инфицирования, мужской пол, раса (не европейская), злоупотребление алкоголем, ожирение, нарушение обмена железа, метаболический синдром. Среди них определенная связь с прогрессированием ХГС в ЦП доказана в отношении злоупотребления алкоголем.

Через 20–30 лет после инфицирования вирусом гепатита С вероятность развития цирроза колеблется от 4 до 45%. Считается, что прогрессирование в ЦП может наступать быстро (менее чем за 20 лет), средними темпами (за 20–50 лет) и медленно (более чем за 50 лет). У части больных ХГС не прогрессирует.

Некоторые закономерности естественного течения ХГС:

- Первые 20 лет болезнь может протекать без выраженного прогрессирования.
- Прогрессирование фиброза печени имеет нелинейный характер и может наступить между 20–40 годами от момента инфицирования.
- Злоупотребление алкоголем повышает риск прогрессирования ХГС в цирроз, влияние других факторов (нарушение обмена железа, стеатоз) также может способствовать этому.
- Хроническое заболевание печени у инфицированных ВГС снижает качество жизни, но является причиной смерти не более чем у 15% пациентов.

Лабораторный мониторинг больного ВГС.

Для диагностики и мониторинга инфекции, вызванной вирусом гепатита С, используются два вида исследований: иммунохимические (ИФА) – для определения антител к ВГС (анти-ВГС) и молекулярно-биологические (ПЦР) – для детекции РНК вируса (РНК ВГС). Эти исследования не имеют значения для оценки тяжести поражения печени и прогноза заболевания.

Антитела к вирусу гепатита С определяются в плазме или сыворотке крови методом ИФА. Специфичность современных диагностических тестов достигает 90% и выше. Подтверждающим тестом для анти-ВГС является рекомбинантный иммуноблот (RIBA).

В сыворотке и плазме крови РНК ВГС тестируется как качественным методом ПЦР (определяется ее наличие), так и количественным (измеряется уровень вирусемии). Специфичность используемых тестов достигает 98–99%. Современные диагностические тесты позволяют определять РНК ВГС в количестве от 10–50 МЕ/мл (качественными тест-системами) и в пределах 25–7 000 000 МЕ/мл (количественными). Широкий диапазон показателей связан с особенностями тест-систем разных производителей. При использовании высокочувствительных тестов определения РНК HCV в режиме реального времени можно сразу определять уровень вирусной нагрузки, минуя качественный анализ.

Общепринятым является проведение генотипирования ВГС перед началом противовирусного лечения, так как схема терапии и продолжительность лечения определяется генотипом ВГС.

В ходе противовирусной терапии важно проводить анализы в одной и той же лаборатории.

Имунохимическая и вирусологическая диагностика ОГС и ХГС.

Для диагностики острого и хронического гепатита С используется определение антител к ВГС, и РНК ВГС в сыворотке крови. При подозрении на острую или хроническую инфекцию

ВГС необходимо исследовать кровь больных в ИФА на анти-ВГС. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с целью выявления РНК ВГС назначают следующим категориям пациентов:

- лицам с выявленными анти-ВГС;
- пациентам с острым вирусным гепатитом, у которых не обнаружены анти-ВГС, но имеются клинические и эпидемиологические данные, требующие исключения ОГС;
- больным, у которых решается вопрос о проведении противовирусного лечения, при возможности, одновременно определяется количественный уровень РНК ВГС.

Дифференциальной диагностике ОГС и ХГС способствует анализ клинических, биохимических и эпидемиологических показателей, например: наличие симптомов интоксикации и появление желтухи, высокий уровень цитолиза, особенно в сочетании с данными о недавнем переливании крови, инъекционном введении наркотических средств или других факторах риска инфицирования. Обычно РНК ВГС может определяться в крови уже через 2 нед после заражения, до появления анти-ВГС, которые могут не выявляться в течение первых 8–12 нед. Оба маркёра инфекции ВГС могут обнаруживаться в крови в различных сочетаниях, что требует правильной клинической интерпретации (см. табл.4).

Таблица 4

Клиническая оценка маркёров инфекции ВГС (Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. 2010)

Анти-ВГС	РНК ВГС	Трактовка результатов исследования
-	+	Ранний период ОГС; ХГС на фоне иммуносупрессии; ложноположительный тест на РНК HCV.
+	+	Острый или хронический гепатит С (в зависимости от клинико-эпидемиологических данных).
+	-	Элиминация вируса гепатита С из крови; ОГС в период низкого уровня.

Для формирования окончательного диагноза целесообразно, особенно при выявлении только одного из двух маркеров ВГС, проводить повторное тестирование на анти-ВГС и РНК ВГС.

Морфологическая диагностика ХГС.

При морфологическом исследовании печени достаточно часто выявляются характерные изменения. Отличительная особенность ее — лимфоидные агрегаты или фолликулы в портальных трактах, которые могут быть как изолированными, так и частью воспалительных изменений портальных трактов. По клеточному составу эти агрегаты напоминают первичные лимфоидные фолликулы в лимфатических узлах. Жировая дистрофия обнаруживается в 75% случаев. Кроме того, выявляются следующие характерные изменения: негнойный холангит с лимфоидной и плазмноклеточной инфильтрацией стенок протоков; лимфогистиоцитарная инфильтрация перипортальной зоны; слабо выраженные ступенчатые некрозы; мостовидные некрозы (обнаруживаются редко), пролиферация и активация сателлитных клеток печени, пролиферация эпителия желчных канальцев. Спектр отмечаемых повреждений может быть очень широк, что связано, в частности, с различиями в генотипе и количестве вирусов, с особенностями иммунного ответа хозяина. Обнаружение при патогистологическом исследовании лимфоидных фолликулов, наличие криоглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов и аутоантител свидетельствует в пользу иммунного механизма цитотоксичности. Отмечено, что индекс гистологической активности (ИГА) и индекс фиброза (ИФ) у больных хроническим гепатитом С с наличием жировой дистрофии достоверно выше, чем у пациентов без сопутствующей жировой дистрофии. У 93% больных с жировой дистрофией в гепатоцитах обнаруживался Core-протеин ВГС, при отсутствии жировой дистрофии — лишь у 39%. Этим фактом подчеркивается роль Core-протеина в развитии жировой дистрофии гепатоцитов.

Диагностическая ценность пункционной биопсии печени (ПБП) и неинвазивных маркёров фиброза.

Данные, полученные при ПБП, позволяют охарактеризовать текущее поражение печени, в том числе установить наличие выраженного фиброза или цирроза, и принять решение о выборе терапии. Кроме того, морфологическое исследование позволяет выявить различные гистологические признаки, которые могут оказывать влияние на прогрессирование ХГС: стеатоз, избыточное накопление железа. Выявление этих состояний не препятствует назначению противовирусной терапии и дает дополнительную информацию о прогнозе эффективности лечения. Как и всякий инвазивный метод, ПБП, являясь «золотым стандартом» диагностики хронических гепатитов, требует выполнения правил ее проведения в специализированных учреждениях и наличия квалифицированного персонала для правильной интерпретации результатов.

Для оценки результатов ПБП используются полуколичественные шкалы определения фиброза (Knodell, Ishak, METAVIR).

В последние годы в клиническую практику внедрены неинвазивные методы оценки фиброза, прежде всего эластометрия. Однако информативность этого метода ограничена для разделения стадий фиброза (F1–F2 и F2– F3), но он позволяет достаточно точно диагностировать отсутствие фиброза или его минимальные значения, а также конечную стадию – F4 (цирроз).

Эластометрия имеет высокий уровень ошибочных результатов у больных со стеатозом печени и чрезмерным развитием подкожно-жировой клетчатки, так как возможно искажение данных в сторону увеличения стадии фиброза.

Биопсия печени выполняется:

- больным в отсутствии противовирусной терапии независимо от генотипа вируса для получения информации о стадии фиброза и прогнозе заболевания;
- пациентам с 1-м генотипом ВГС для решения вопроса о проведении противовирусной терапии (ПВТ). Лица с минимальным фиброзом (0–2 балла по Ishak, 0–1 балл по METAVIR)

имеют низкий риск прогрессирования ХГС и смерти от осложнений его финальных форм (в течение 10–20 ближайших лет). Более выраженные стадии фиброза являются признаком прогрессирующего заболевания и показанием к назначению ПБТ;

- при согласии больного на процедуру.

Биопсия печени не обязательна:

- пациентам со 2-м и 3-м генотипами ВГС, так как более 70–80% из них эффективно лечатся стандартными противовирусными средствами;

- больным с 1-м генотипом при выраженной стойкой мотивации к лечению.

Если ПБП не выполнена и лечение не назначено, пациент продолжает обследоваться всеми доступными методами ежегодно и при появлении признаков прогрессирования заболевания проводится ПБП.

Существующие неинвазивные тесты определения фиброза могут быть использованы для определения его минимальной или значительной выраженности у больных ХГС, но они не могут заменить ПБП в рутинной клинической практике для диагностики стадий F2 и F3.

Рекомендуемые диагностические тесты и кратность лабораторного и инструментального обследования больных хроническим гепатитом С, не получающих противовирусное лечение, приведены в табл.5.

Таблица 5

Тесты и кратность выполнения исследований у больных ХГС, не получающих противовирусную терапию
(Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. 2010)

Показатели	Кратность исследования	Примечания
Билирубин общий и фракции АсАТ АлАТ Общий анализ крови, включая тромбоциты	1 раз в 6–12 мес	Кратность исследования может определяться индивидуально в зависимости от предшествующих показателей, течения заболевания, наличия цирроза и сопутствующих болезней

Общий белок и фракции Железо Глюкоза Амилаза	1 раз в 12 мес	Кратность исследования определяется индивидуально в зависимости от предшествующих показателей
Мочевина крови Креатинин		То же
Альфа-фетопроtein	1 раз в 6 мес	При повышении показателя назначаются УЗИ и КТ
Аутоантитела	Однократно	При измененных показателях кратность исследования индивидуальная в зависимости от полученных ранее данных
Гормоны щитовидной железы	Однократно	То же
Анти-ВГС HBsAg	1 раз в 12 мес	Исследование на HBsAg проводится для исключения микст-гепатита и острого гепатита В (в случае ферментативного обострения)
РНК ВГС	1 раз в 12 мес (качественный анализ)*	*Количественный анализ не проводится, если результат качественного анализа отрицательный
УЗИ брюшной полости	1 раз в 12 мес	При появлении признаков портальной гипертензии кратность исследования определяется индивидуально
ЭГДС	Однократно (при выявлении клинических и биохимических признаков прогрессирования заболевания)	При выявлении варикозно расширенных вен пищевода кратность исследования определяется индивидуально
Пункционная биопсия печени	1 раз в 5–6 лет	При стабильных показателях – 1 раз в 5–6 лет

Лечение хронического гепатита С.

Показания для проведения противовирусной терапии.

Принятие решения о целесообразности ПВТ пациента с ХГС должно быть индивидуализировано и основано на степени поражения печени, потенциальных рисках побочных эффектов, наличии сопутствующих заболеваний, вероятности успеха терапии и готовности больного начать ее. Поскольку установить индивидуальный для пациента риск прогрессирования заболевания печени в настоящее время невозможно, то следует считать, что каждый больной ХГС с вирусемией является потенциальным кандидатом для проведения ПВТ.

Для определения показаний к противовирусной терапии сегодня используются результаты морфологического исследования печени. Пациентам с отсутствием или минимальным фиброзом (Ishak 0–1, METAVIR 0–1) ПВТ может быть отложена в связи с низким риском развития неблагоприятных исходов заболевания. В то же время, она показана пациентам с массивным фиброзом или компенсированным циррозом (при отсутствии противопоказаний к ее проведению).

Комбинированное противовирусное лечение.

Целью терапии является эрадикация инфекции ВГС для предотвращения прогрессирования поражения печени, включая некротическое воспаление, фиброз, цирроз, ГЦК и смертельный исход (EASL).

Показателем эффективности проведенной терапии является достижение УВО. Определение вирусной нагрузки на промежуточных этапах используют во время стандартного лечения для оценки вероятности УВО и подбора продолжительности терапии. Они включают определение РНК ВГС на 4, 12 и 24 неделях терапии, которые оценивают в сравнении с уровнем РНК ВГС перед лечением.

В качестве стандарта лечения для хронического гепатита С одобрена комбинация пегилированного ИФН- α и рибавирина.

В комбинации с рибавирином могут быть использованы Пег-ИФН- α -2a (пегасис) – 180 мкг/неделю и ПЭГ-ИФН- α -2b (пегинтрон) – 1,5 мкг/кг в неделю, зарегистрированные в России.

Ключевыми факторами успеха терапии являются оптимальная доза препаратов и достаточная продолжительность лечения.

Рибавирин необходимо назначать в дозе 15 мг/кг для лечения заболевания, вызванного генотипом 1 и 4-6, и в постоянной дозе 800 мг/день для лечения заболевания, вызванного генотипами 2 и 3.

Пациентам с заболеванием, вызванным генотипами 2 и 3, у которых исходные факторы предполагают низкую отвечаемость, следует назначать рибавирин в дозе 15 мг/кг.

Оптимальная продолжительность лечения зависит от генотипа вируса гепатита С: при инфицировании 1-м генотипом она составляет 48 нед, при 2-м и 3-м – 24 нед. По 4-му и 6-му генотипам рекомендуется 48-недельный курс, по генотипу 5 информация недостаточна для формулировки лечебных рекомендаций.

В России используется также комбинированная терапия ХГС стандартным интерфероном (3 млн МЕ 3 раза в неделю внутримышечно или подкожно) в сочетании с рибавирином (из расчета на массу тела: менее 65 кг – 800 мг/сут, 65–85 кг – 1000 мг/сут, 86–105 кг – 1200 мг/сут, более 105 кг – 1400 мг/сут.), однако эффективность такой схемы лечения ниже, чем при применении комбинации пегилированного интерферона и рибавирина.

Предикторы ответа на противовирусное лечение ХГС:

- генотип вируса не1;
- вирусная нагрузка менее 600 000 МЕ/мл;
- пол женский;
- возраст моложе 40 лет;
- раса европейская;
- масса тела менее 75 кг;
- отсутствие резистентности к инсулину;
- повышенная активность трансаминаз;
- отсутствие выраженного фиброза или цирроза по данным морфологического исследования печени.

Из недавно изученных предикторов ответа на противовирусную терапию ХГС следует назвать ***генетические вариации гена IL28B и гена LDL рецепторов.***

В 2009 году четыре независимые группы исследователей опубликовали результаты полногеномного анализа точечных мутаций, которые выявили связь генетического полиморфизма участка в 19 паре хромосом, прилежащего к гену интерлейкина 28В (*ген IL28B кодирует синтез интерферона-1, обладающего сильно выраженной противовирусной активностью; полагают также, что интерферон-1 - является многообещающим средством для лечения ГС*)

Было показано, что точечные нуклеотидные замены в позициях *rs12979860* и *rs8099917* связаны с частотой устойчивого вирусологического ответа (УВО) на лечение пегилированным интерфероном альфа и рибавирином. Распространенность вариантных аллелей (Т для *rs1297860* и G для *rs8099917*) значительно отличается в разных этнических группах. Это объясняет относительно низкую эффективность лечения у афроамериканцев.

В популяции европеоидов наиболее изучено значение полиморфизма *rs1297860* (генотипы: СС, СТ, ТТ). Частота УВО при генотипе 1 ВГС у пациентов с благоприятным генотипом (СС) была значительно выше (82%), чем у пациентов с неблагоприятными генотипами (СТ-42%, ТТ- 33%). Аналогичная закономерность была выявлена в группе пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ: 75% УВО – при генотипе СС и 38% - при генотипах СТ и ТТ.

У пациентов с генотипами ВГС 2 и 3 связь полиморфизма с УВО была не столь очевидна. Достоверные различия по частоте УВО были выявлены только для пациентов, не имевших быстрого вирусологического ответа (БВО): 29% - ТТ и 87% - СС. Значение генетического полиморфизма *rs1297860* было менее выраженным в исследованиях эффективности лечения с использованием прямых противовирусных препаратов (*боцепривир, теллапривир*), в особенности в группе пациентов, ранее не ответивших на предыдущий курс терапии ПЕГ-ИФН- α и рибавирином.

Таким образом, полиморфизм в области гена *IL28B* позволяет прогнозировать ответ на стандартную противовирус-

ную терапию у пациентов с генотипом 1 ВГС. Прогностическое значение при других генотипах и новых схемах лечения ограничено.

Варианты гена *LDL* (ЛПНП – липопротеины низкой плотности) рецепторов имеют прогностическое значение относительно ответа на лечение у пациентов с ГС вне зависимости от генотипа *IL28B*. Рецептор *LDL (LDLR)* используется ВГС для проникновения в гепатоцит. Было показано, что высокие уровни *LDL* в плазме, которые на конкурентной основе способны блокировать *LDLR*, могут быть предикторами устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Было также показано (Update. 18th Conference on retroviruses and opportunistic infections), что прогностическое значение комбинированного определения генотипов *LDLR* и *IL28B* значительно выше прогностического значения определения только генотипа *IL28B*.

Побочные эффекты лечения

Общая частота побочных эффектов, по поводу которых лечение должно быть прекращено, составляет 10–14%. Наиболее же распространены гриппоподобные симптомы (слабость, головная боль, подъем температуры тела) и психические нарушения (раздражительность, бессонница, депрессия), которые отмечаются у 22–31% пациентов. Среди лабораторных изменений наиболее часто обнаруживается нейтропения (18–20%). При выраженном снижении количества нейтрофилов инфекционные осложнения крайне редки, поэтому применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов показано лишь в отдельных случаях. При развитии психической симптоматики (депрессия и др.) рекомендуется консультация психиатра.

Пегилированные интерфероны могут индуцировать развитие аутоиммунных заболеваний (аутоиммунный тиреоидит) или ухудшать течение предсуществовавших аутоиммунных расстройств. Необходимо различать пациентов, у которых гепатит С протекает с признаками аутоиммунного

гепатита (показано противовирусное лечение), и пациентов с первичным аутоиммунным гепатитом, на который наслонился гепатит С (показана иммуносупрессивная терапия).

Самым частым побочным эффектом рибавирина является гемолитическая анемия. Модификация дозы препарата требуется у 9–15% пациентов.

Эритроцитарные факторы роста (эритропоэтин) несколько улучшают самочувствие больных и уменьшают необходимость снижения дозы, но их благоприятное влияние на частоту достижения УВО доказано не было и безопасность окончательно не установлена. Использование эритропоэтина, хотя и редко, может сопровождаться тромбоэмболией, эритроцитарной аплазией, прогрессированием ряда онкологических заболеваний и наступлением смертельного исхода. На сегодняшний день применение факторов роста на фоне комбинированной ПВТ гепатита С не может быть рекомендовано к широкому практическому использованию.

Предпочтительным методом коррекции цитопений остается модификация дозы соответствующих препаратов.

Вместе с тем, к настоящему времени установлено, что варианты полиморфизма гена *ITPA* защищают от рибаверин-индуцированной анемии у пациентов, получающих лечение по поводу хронического ГС. Так, J.Fellay с соавт. (2010) описали влияние вариантов гена инозинтрифосфатпирофосфатазы (*ITPA*) у больных хроническим ГС, страдающих анемией, индуцированной лечением рибавирином. Два варианта однонуклеотидного полиморфизма (SNP), *rs1127354* и *rs7270101*, способны повлиять на ферментативную активность *ITPA*. Снижение гемоглобина при назначении рибавирина больным ГС более выражено у носителей аллели *rs1127354 CC*. Снижение ферментативной активности *ITPA* способно предотвратить развитие анемии у больных ГС (Update. 18th Conference on retroviruses and opportunistic infections).

Поскольку рибавирин выводится через почки, следует соблюдать осторожность при назначении его пациентам с почечной патологией. Препарат обладает тератогенным дей-

ствием, поэтому на протяжении лечения и в течение 6 мес. после его завершения необходимо избегать наступления беременности; мужчинам, чьи партнерши беременны, лечение рибавирином также не проводится.

Рекомендации по коррекции дозы при возникновении серьезных нежелательных явлений.

При возникновении серьезных нежелательных явлений или отклонений в лабораторных показателях во время применения монотерапии Пег-ИФН или комбинированной терапии Пег-ИФН и рибавирином дозу следует скорректировать или приостановить прием препаратов до прекращения нежелательных явлений (табл.5 и 6).

Если после коррекции дозы переносимость терапии не улучшится, применение Пег-ИФН-а и/или рибавирина следует прекратить.

Возникновение серьезных аутоиммунных нарушений и депрессивных состояний требует индивидуального подхода при коррекции дозы ИФН и/или коллегиального решения вопроса о прекращении лечения.

Таблица 6

Коррекция схемы лечения при возникновении нежелательных явлений при монотерапии ХГС (Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. 2010)

Лабораторный показатель	Снижение дозы Пег-ИФН до половины терапевтической при значении показателя	Прекращение инъекций Пег-ИФН, если величина показателя
Нейтрофилы	$<0,75 \times 10^9/\text{л}$	$<0,5 \times 10^9/\text{л}$
Тромбоциты	$<50 \times 10^9/\text{л}$	$<25 \times 10^9/\text{л}$

Таблица 7

Коррекция схемы лечения при возникновении нежелательных явлений при комбинированной терапии ХГС
(Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. 2010)

Лабораторный показатель	Снижение только дозы рибавирина до 600 мг/день*, если значение показателя:	Снижение только дозы Пег-ИФН до половины терапевтической, если значение показателя:	Прекращение приема рибавирина и Пег-ИФН, если значение показателя:
Гемоглобин, г/дл	<10	–	<8,5 г/дл
Содержание Hb у больных с заболеваниями сердца в стадии компенсации	Уровень Hb снизился на ≥ 2 г/дл в течение любых 4 нед в ходе лечения (постоянное использование пониженной дозы препарата)		<12 г/дл через 4 нед после снижения дозы
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	–	<1,5	<1,0
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	–	<0,75	<0,5
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	–	<50	<25
Связанный билирубин, мг/дл	–	–	2,5×ВПН**
Свободный билирубин, мг/дл	>5	–	>4 мг/дл (более 4 нед)
Креатинин, мг/дл	–	–>2	
АлАТ/АсАТ	–	–	2×(базовое значение) и >10×ВПН**

*Пациенты, которым сократили дозу рибавирина до 600 мг/день, должны принимать 1 капсулу утром и 2 капсулы вечером.

**ВПН – верхний предел нормальных значений.

Лечение необходимо немедленно прекратить в случае обострения гепатита (повышение активности АлАТ в 10 раз по сравнению с нормой, или при развитии тяжелой бактериальной инфекции, независимо от числа нейтрофилов. Прекращение ПВТ необходимо и в других случаях возникновения опасных для жизни пациента осложнений, обусловленных действием входящих в ПВТ препаратов. Приводим одно из клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение.

У больного А., 25 лет, страдающего хроническим гастроудоденитом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) и многочисленной «функциональной» патологией (ДЖВП, СРК, мигрень и др.) в 2005 г. во время пребывания в больнице № 15 г. Санкт-Петербурга впервые выявлен хронический гепатит С. При обследовании на маркеры ХГС в поликлиническом отделении КИБ им. С.П.Боткина, куда пациент обратился 13.12.2006 г., установлено наличие в крови anti-HCV, положительной ПЦР-HCV, ПЦРколич.-HCV – 104000 МЕ/ml; генотипирование – 1a генотип HCV. Все иммунохимические маркеры ГВ и ПЦР-HBV были отрицательными. Биохимическое исследование сыворотки крови: АлАТ – 240 ед/л, АсАТ – 99 ед/л, билирубин – 5,0 мкмоль/л, тимоловая проба – 1,5 ед., протеинограмма: альбумины – 59,2%; глобулины: α_1 -2,5%, α_2 -7,7%, β -8,9%, γ -21,6%. УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы – без видимой патологии. Содержание сывороточного железа, гормонов щитовидной железы и антител к ТГ и ТПО в пределах нормы. Показатели гемограммы – в пределах нормы. ЭГДС – признаки хронического гастроудоденита, ассоциированного с *H. pylori*, недостаточность кардии желудка. Был установлен диагноз: Хронический вирусный гепатит С (anti-HCV +), репликативная фаза (ПЦР-HCV +, 1a-генотип), низкая степень активности. Больному с учетом длительной ремиссии ЯБДК назначена противовирусная терапия, включавшая стандартный интерферон- α (Реаферон ЕС) по 3,0 млн. МЕ 3 раза в неделю в/м, и рибавирин (ребетол) в суточной дозе 1 г под при-

крытием антацидных препаратов. На фоне проводимой терапии отмечался тяжелый гриппоподобный синдром, подавленное настроение до состояния депрессии. К концу первого месяца ПВТ стали возникать довольно сильные боли в эпигастрии, затем появился черного цвета стул. ПВТ была отменена. Пациент был экстренно госпитализирован в больницу № 3 г. Санкт-Петербурга, где ему произведена ЭГДС и установлен диагноз эрозивного пангастрита и желудочно-кровоотечения с легкой степенью кровопотери. К моменту выписки из больницы гемограмма: Hb 118 г/л, эритроциты $4,1 \cdot 10^{12}/л$, цв.пок. 0,83, лейкоциты $2,9 \cdot 10^9/л$, п.2, с.44, э.1, л.42, м.10, СОЭ 8 мм/час. После выписки – проведена эрадикация *H.pylori* и общеукрепляющая терапия. Гемограмма к концу этого периода: Hb 165 г/л, эритроциты $5,22 \cdot 10^{12}/л$, цв.пок. 0,95, тромбоциты $217 \cdot 10^9/л$, лейкоциты $5,7 \cdot 10^9/л$, п.2, с.62, б.1, л.23, м.12, СОЭ 3 мм/час. От повторного возвращения к ПВТ решено воздержаться. С 2007 г. больной каждые полгода проводит курс из 10 инъекций **Метропа ГП** в режиме подкожного введения один раз в 3 дня. До начала этой терапии: АлАТ – 188,3 Ед/л, АсАТ- 120,5 Ед/л. Через 1-3 мес. после каждого из проведенных курсов активность АлАТ составляла 35,1 – 50,5 Ед/л, а АсАТ 38 – 52,5 Ед/л. Через 5-6 мес., т.е к началу очередных курсов **Метропа ГП**, уровни активности АлАТ и АсАТ возрастали до 111-126 Ед/л и 63-66 Ед/л соответственно, но были существенно ниже исходного уровня, предшествовавшего началу использования препарата **Метроп ГП**. Уровень других биохимических показателей (билирубин, тимоловая проба, протеинограмма, глюкоза, мочевины и др.), гемо- и урограммы были в пределах нормы. УЗИ органов брюшной полости, почек от 05.02.2009 г.: печень не увеличена, диаметр сосудов (vv. porta, lienalis) и скорость кровотока в них – в пределах нормы; имеют место умеренные диффузные изменения поджелудочной железы; микролиты обеих почек. К весне 2011г. какого-либо ухудшения в состоянии здоровья пациента, ассоциированного с патологией печени, не наблюдалось. Бо-

лее того, значительно снизилась астенизация и возросла работоспособность. Уменьшилась частота мигреноидных болей. Обострений хронического гастродуоденита, язвенной болезни 12-перстной кишки не наблюдалось.

Таким образом, при возникновении тяжелых осложнений ПВТ хронического ГС и невозможности использования ее в дальнейшем, регулярно проводимая (2 курса в год) патогенетическая терапия препаратом «**Метрон ГП**», позволяет добиться снижения активности ХГС и на длительный период стабилизировать патологический процесс.

Отбор пациентов на противовирусное лечение.

При решении вопроса о противовирусном лечении конкретного больного необходимо учитывать соотношение потенциальной пользы и риска, связанного с терапией.

Пациенты, которым ПВТ показана

- Возраст более 18 лет
- Положительная ПЦР- HCV в крови.
- Хронический гепатит с выраженным фиброзом по данным морфологического исследования
- Компенсированное поражение печени.
- Приемлемые гематологические и биохимические показатели (гемоглобин 13,0 г/дл для мужчин и 12,0 г/дл для женщин, нейтрофилы в количестве не ниже 1500 в 1 мл, креатинин ниже 1,5 мг/дл).
- Желание лечиться.
- Отсутствие противопоказаний.

Пациенты, нуждающиеся в индивидуальном подходе

- Неэффективный курс лечения в анамнезе (отсутствие ответа, рецидив) с использованием «коротких» ИФН с/без рибавирина либо пегинтерферонов в качестве монотерапии.
- Мотивированные к лечению наркоманы и лица, злоупотребляющие алкоголем при абстиненции не менее 6 мес.
- Отсутствие или минимальный фиброз по данным морфологического исследования.
- Острый гепатит С.

- Коинфекция ВИЧ/ВГС.
- Возраст менее 18 лет.
- Хроническая почечная патология.
- Декомпенсированный цирроз.
- Пациенты после трансплантации печени.

Пациенты, которым ПВТ не показана

- Неконтролируемая депрессия.
- Трансплантация солидных органов (почка, сердце, легкое).
- Аутоиммунный гепатит или другое аутоиммунное заболевание, обостряющееся на фоне применения Пегинтерферона или рибавирина.
- Нелеченное заболевание щитовидной железы.
- Беременность или нежелание применять адекватную контрацепцию.

В связи с тем, что **существует немалое число больных, которым ПВТ не показана**, приводим одно клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение.

Больной М., 72 лет, научный работник, обратился в поликлиническое отделение КИБ им. С.П.Боткина 15.08.2008 г. в связи с впервые выявленным у него в мае того же года ХГС. Участник ликвидации аварии в Чернобыле в 1986 г. В последующие годы длительно обследовался и лечился по поводу «тяжелой лейкопении». Выполнялись многочисленные инвазивные диагностические (стерильная пункция) и лечебные процедуры (внутривенные инфузии). С 90-х годов страдает геморрагическим васкулитом. Из других сопутствующих заболеваний: ГБ-III ст., бронхиальная астма.

При обследовании: жалобы на ощущение «загруженности», тяжести в голове, быструю утомляемость, дискомфорт в эпигастрии, геморрагические высыпания, максимально выраженные на голенях. Состояние относительно удовлетворительное. Желтухи нет. На груди, голенях большое количество геморрагических элементов диаметром до 0,5 см. Периферические лимфатические узлы не увеличены. АД

130/90 мм Hг. Язык влажный, обложен. Живот мягкий безболезненный. Край печени на 2 см выступает из-под реберной дуги, плотноватая на ощупь. Край селезенки пальпируется у реберной дуги. Асцита нет.

Результаты лабораторных исследований: anti-HCV(+), ПЦР-HCV(+), ПЦРколич.-HCV – $7,21 \cdot 10^3$ МЕ/ml, генотипирование – 3a генотип HCV. Все иммунохимические маркеры ГВ и ПЦР-HBV - отрицательные. Биохимическое исследование сыворотки крови: АлАТ – 194 ед/л, АсАТ – 153 ед/л, билирубин – 21,1 мкмоль/л, ЛДГ – 458 ед/л, протеинограмма: альбумины – 50,2% (40,5%); глобулины: $\alpha 1$ -3,8% (4,2%), $\alpha 2$ -7,3% (9,8%), β -11,5% (15,3%), γ -26,5% (30,8%). УЗИ органов брюшной полости, почек, – Диффузная перестройка печени. Диффузные изменения поджелудочной железы. Хронический холецистит. Гепатоспленомегалия. Гемограмма: Hb 141 г/л, эритроциты $3,83 \cdot 10^{12}$ /л, тромбоциты $109 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $4,0 \cdot 10^9$ /л, п.5, с.87, л.30, м.9, СОЭ 9 мм/час. Был установлен диагноз: Хронический вирусный гепатит С (anti-HCV +), репликативная фаза (ПЦР-HCV +, 3a-генотип), низкая степень активности. Геморрагический васкулит. Тромбоцитопения.

В связи с наличием геморрагического васкулита, тромбоцитопении и бронхиальной астмы от ПВТ решено воздержаться. Назначено дообследование (для уточнения природы васкулита и тромбоцитопении) и симптоматическое лечение.

В процессе обследования у больного обнаружены антитромбоцитарные антитела+++ и антилейкоцитарные антитела: IgM ++ , IgG++. Антиэритроцитарные антитела не обнаружены. Скрининг аутоиммунного поражения печени позволил обнаружить: антитела к гладким мышцам (F-актину) – 1:160 (норма < 1:20), криоглобулины (криокрит) 0,5% (норма 0%), РФ (37 град.) - 1:320 (норма < 1:20), РФ (4 град.) – 1:160 (норма < 1:20). Результаты скрининга свидетельствовали в пользу смешанной криоглобулинемии 2 типа. Коагулограмма: индекс АПТВ – 1,0, фактор VIII – 213%, активность фактора Виллебранда – 220%, протромбиновый тест (по Квику) – 76,6%, концентрация фи-

бриногена – 2,6 г/л, тромбиновое время – 13,8 сек, антитромбин III – 59,6%, Хагеман-зависимый лизис эуглобулиновой фракции плазмы - 5'10". Показатели внутрисосудистой активации тромбоцитов выявили повышение суммы активных форм тромбоцитов – 28,5% (норма - до 25,3%), числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты – 12,4% (норма - до 8,5%) и числа малых – 6,0 (норма - до 4,3 на 100 свободных тромбоцитов), средних и больших агрегатов – 0,4 (норма - до 0,23). Все это – свидетельствовало о наличии у пациента коагулопатии.

Таким образом, у больного кроме патологии печени выявлены внепеченочные проявления ХГС: смешанная криоглобулинемия 2 типа и отчетливые признаки коагулопатии с повышением агрегационной активности тромбоцитов и тромбоцитопенией. Установлено наличие антитромбоцитарных и антилейкоцитарных антител. Все это в сочетании с бронхиальной астмой и возрастом пациента свидетельствовало о противопоказанности ему ПВТ.

08.04.2009 г. больному назначен **Метроп ГП** в режиме подкожного введения один раз в 3 дня, курсом 10 инъекций (2 курса в год). С этого времени до лета 2011 г. пациент получает данный вид терапии.

Биохимические показатели, в предшествующий назначению препарата период (2008-2009 гг): АлАТ/АсАТ: 194/153 – 172/124 – 154/116 – 172/151 – 115/92 – 177/139 – 196/178 (ед/л). Билирубин сыворотки крови: 21,2 – 20,7 – 21,4 – 16,8 – 21,8 – 19,2 мкмоль/л.

Биохимические показатели на фоне введения **Метропа ГП**: АлАТ/АсАТ: 177/124 (ед/л), билирубин – 35 мкмоль/л.

Биохимические показатели, после окончания первого курса препарата **Метроп ГП** и последующий период (16.06.09г. – 25.06.09г. – 09.09.09г. – 20.10.09г. – 10.11.09г. – 01.12.09г. – 22.12.09г. – 02.02.10г.-16.03.10г.): АлАТ/АсАТ: 111/92 – 102/97 – 76/73 – 94/79 – 85/68 – 104/81 – 84/76 – 92/80 – 91/86 (ед/л). Билирубин сыворотки крови: 14,5 – 14,0 – 24,8 – 27,5 – 24,8 – 25,3 – 25,2 – 23,8 – 24,2 мкмоль/л.

Вирусная нагрузка (ПЦРколич.-HCV – 1,24•10⁵ ME/ml

Наиболее выраженная динамика отмечена в клинических проявлениях заболевания. К 14.05.2009 г., т.е. сразу после окончания первого курса введения препарата **Метрон ГП исчезли геморрагические высыпания на коже (и не появляются до настоящего времени), прошло ощущение «загруженности», тяжести в голове, отчетливо повысилась работоспособность** (пациент – известный научный работник). К 25.06.2009г. размеры печени физикально и по данным УЗИ – нормализовались. Спленомегалия сохраняется. В гемограмме, по-прежнему, наблюдаются явления тромбоцитопении, требующей ежемесячного 10-дневного приема этамзилата, и появилась тенденция к лейкопении и эритро-гемоглобинопении. Несмотря на это общая самооценка состояния здоровья у пациента несоизмеримо выше в настоящее время, чем до начала лечения.

Таким образом, даже в случаях, когда ПВТ противопоказана больным ХГ, существуют терапевтические возможности снижения активности патологического процесса в печени и существенного уменьшения внепеченочных проявлений хронической вирусной инфекции.

Повторное лечение больных, не ответивших на противовирусную терапию.

Определение тактики лечения больных в случае неэффективного курса противовирусной терапии в анамнезе требует учета ряда факторов. Это разнородная группа больных – среди них те, кто не ответил на лечение, те, у кого репликация вируса гепатита С возобновилась на фоне терапии, и те, у кого после ее окончания развился рецидив гепатита. Необходимо учитывать характер предшествовавшего лечения – стандартный или пегилированный ИФН, монотерапия или комбинация с рибавирином.

Повторная терапия пациентов, не ответивших на комбинированное лечение Пег-интерферонами и рибавирином, приводит к достижению УВО менее чем у 5% больных. Эффективность применения невысоких доз пегинтерферонов с антифибриоти-

ческой целью заключается в снижении некрвоспалительной составляющей гепатита на фоне Пег-ИФН- α -2а (90 мкг/нед) .

Если первый курс состоял из «коротких» ИФН с/без рибавирина, то частота УВО при повторном курсе терапии Пег-интерферонами возрастает примерно на 20–40% и 8–10% соответственно у больных, которые не ответили на монотерапию «коротким» ИФН и им проведено комбинированное лечение «коротким» ИФН с рибавирином.

Чаще всего рецидивы отмечаются в течение первых 12 нед после прекращения лечения. Имеются данные об эффективности повторного курса с применением Пег-интерферонов и рибавирина – частота УВО 40–42% (при предшествующей терапии «коротким» интерфероном с/без рибавирина).

Убедительных сведений об эффективности повторного лечения (без применения ингибиторов полимеразы и протеазы) больных, у которых рецидив развился после курса комбинированной терапии Пег-интерфероном и рибавирином, нет.

Рекомендации в отношении больных, которые не ответили на терапию или у которых развился рецидив:

- Повторная терапия пациентов, получивших курс Пег-интерферона с рибавирином и не достигших УВО, не целесообразна.
- Повторное лечение Пег-ИФН и рибавирином возможно для пациентов, которые прежде лечились «коротким» интерфероном с/без рибавирина и не достигли УВО. Особенно это актуально для больных с выраженным фиброзом печени.
- Поддерживающая монотерапия препаратами интерферонового ряда в стандартных или уменьшенных дозах у пациентов с тяжелым фиброзом или циррозом, не ответивших на лечение Пег-ИФН с рибавирином, может рассматриваться индивидуально с целью снижения некрвоспалительной составляющей гепатита.

Специальные группы больных.

Пациенты с заболеванием почек.

- Все пациенты с почечной недостаточностью, которым планируются проведение гемодиализа или трансплантация почки, должны быть обследованы на предмет инфицирования ВГС.

- Больным, у которых необходимо оценить тяжесть поражения печени и принять решение о противовирусном лечении ХГС, проводят ПБП.

- Пациенты с ХГС и минимальным поражением почек могут получать стандартную комбинированную терапию, аналогичную той, которая проводится при отсутствии почечной патологии.

- Больным с тяжелым поражением почек, не получающим гемодиализ, следует назначать редуцированные дозы и Пег-интерферона (135 мкг/нед), и рибавирина (200–800 мг/день) с тщательным мониторингом побочных эффектов.

- Пациентам, находящимся на гемодиализе, может быть назначен или «короткий» интерферон в дозе 3 МЕ/день 3 раза в неделю или Пег-интерферон в уменьшенной дозе (135 мкг/нед). Рибавирин используется в значительно редуцированных дозах при тщательном контроле за развитием анемии и других побочных эффектов.

- Лечение не рекомендовано больным после трансплантации почки до тех пор, пока нет признаков развития прогрессирующего ХГС.

- Пациентам с криоглобулинемией, слабой протеинурией и медленно прогрессирующим заболеванием почек могут назначаться «короткие» интерфероны или редуцированные дозы Пег-ИФН- α с рибавирином.

- Больным с криоглобулинемией, выраженной протеинурией, прогрессирующим поражением почек или обострением криоглобулинемии следует назначать иммуносупрессивную терапию (цитостатики и кортикостероиды) и/или плазмаферез. При стихании острого почечного процесса в индивидуальном порядке можно рассматривать вопрос о противовирусной терапии ХГС.

Пациенты, употребляющие наркотические средства.

- Лечение этих больных проводится с учетом тяжести поражения печени и приверженности к терапии.

- Во время лечения целесообразно противовирусную терапию проводить с участием специалистов психиатрического профиля.

Больные с психическими заболеваниями.

Рассматривать лечение у данной категории больных целесообразно только в случаях тяжелого поражения печени, всестороннего анализа рисков, связанных с усугублением основного психического заболевания, при наличии условий для постоянного психиатрического мониторинга в течение всего курса ПВТ.

Противопоказания к противовирусной терапии ГС.

Противопоказания к лечению интерфероном.

Противопоказания к противовирусной терапии интерфероном обусловлены побочными действиями данного препарата и в основном сводятся к состояниям, при которых нельзя осуществлять интерферонотерапию:

– Нарушение функции щитовидной железы (как с гипо-, так и гиперфункцией). В случаях, когда не удастся поддерживать функцию на нормальном уровне путем медикаментозной терапии.

– Психическое заболевание или выраженные психические нарушения в анамнезе. Препарат абсолютно противопоказан при наличии депрессии, суицидальных мыслях или попытках к суициду.

– Декомпенсированные легочно-сердечные заболевания. Тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, нестабильное или неконтролируемое в течение предыдущих 6 мес.- противовирусная терапия противопоказана.

– Беременность и период лактации. Препарат противопоказан при беременности, можно применять у женщин репродуктивного возраста в том случае, если на протяжении всего лечения они пользуются эффективными методами контрацепции. Женщинам, кормящим грудью, следует прекратить лечение интерфероном.

– Аутоиммунный гепатит. Другие аутоиммунные заболевания (за исключением аутоиммунного тиреоидита, когда вопрос о возможности назначения интерферона рассматривается индивидуально в зависимости от течения тиреоидита)

– Декомпенсированный цирроз печени.

– Декомпенсированный сахарный диабет.

– Цитопении – лейкопения, тромбоцитопения (нейтрофи-

лы <1500 в 1 мм³, тромбоциты <100 000 в 1 мм³).

- Эпилепсия, эпилептический синдром в анамнезе.
- Состояние после трансплантации органов (исключая печень).
- Гиперчувствительность к препаратам интерферона или

компонентам препарата.

Противопоказания к рибавирину:

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- острые заболевания печени и почек;
- патология щитовидной железы;
- беременность, кормление грудью;
- тяжелые заболевания сердца;
- гемоглобинопатии;
- детский и юношеский возраст.

Мониторинг лечения.

У пациентов, получающих противовирусную терапию необходим ежемесячный контроль показателей общего анализа крови, билирубина, уровня АлАТ и АсАТ сыворотки (табл.7). Концентрацию РНК ВГС в сыворотке необходимо оценивать спустя 4,12, 24 и 48 недель после начала лечения, чтобы убедиться в наличии БВО, РВО, вирусологического ответа на момент окончания лечения и УВО (см.ниже).

Таблица 8

Мониторинг пациентов на фоне противовирусной терапии (Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. 2010)

Показатели	Кратность исследования	Примечания
Билирубин общий и фракции АсАТ АлАТ Общий анализ крови, включая тромбоциты	Ежемесячно	Кратность исследования может определяться индивидуально в зависимости от предшествующих показателей, течения заболевания, наличия цирроза и сопутствующих болезней.
Общий белок и фракции Железо Глюкоза Амилаза	До лечения	Кратность исследования определяется индивидуально в зависимости от предшествующих показателей.

Мочевина крови Креатинин	До лечения	То же.
Альфа-фетопротеин	1 раз в 6 мес	При повышении показателя назначаются УЗИ и КТ.
Аутоантитела	1 раз в 3 мес	При измененных показателях кратность исследования индивидуальная в зависимости от предшествующих показателей.
Гормоны щитовидной железы	1 раз в 3 мес	То же.
Анти-ВГС HBsAg	1 раз в 12 мес	Исследование на HBsAg проводится для исключения микст-гепатита и острого гепатита В (в случае ферментативного обострения).
РНК ВГС	До лечения – количественный анализ 4-я и 12-я недели – качественный анализ 12-я неделя – количественный анализ* 24-я и 48-я недели – качественный анализ 24-я неделя после окончания лечения – качественный анализ	*Количественный анализ не проводится, если результат качественного анализа отрицательный.
УЗИ брюшной полости	1 раз в 12 мес	При появлении признаков портальной гипертензии кратность исследования определяется индивидуально.
ЭГДС	Однократно (при появлении признаков портальной гипертензии)	При выявлении ВРВП кратность исследования определяется индивидуально.
Пункционная биопсия печени	До лечения	При отсутствии эффекта от лечения и стабильных показателях – 1 раз в 4–5 лет

Критерии ответа на противовирусное лечение.

- Биохимические (нормализация активности трансаминаз).
- Вирусологические (исчезновение РНК ВГС из крови).
- Гистологические (снижение некровоспалительной активности более чем на 2 балла при отсутствии нарастания фиброза).

Характеристика вирусологического ответа в зависимости от времени его наступления.

Быстрый вирусологический ответ (БВО): РНК ВГС исчезает через 4 нед от начала лечения. Имеет позитивное прогностическое значение в плане стабильного вирусологического ответа. Пациенты с 1-м и 4-м генотипами вируса, достигшие БВО, могут получать более короткий курс лечения – 24 нед. При 2-м и 3-м генотипах курс терапии также может быть сокращен (до 12–16 нед). При этом повышаются риски развития рецидива гепатита. Отсутствие БВО не должно служить основанием для прекращения лечения.

Ранний вирусологический ответ (РВО) Снижение уровня РНК ВГС на 2 и более десятичных логарифма (частичный РВО) или исчезновение РНК ВГС из крови через 12 нед от начала лечения (полный РВО). Предиктор устойчивого вирусологического ответа. Отсутствие РВО у больных с 1-м генотипом с высокой вероятностью свидетельствует о том, что такой пациент не достигнет устойчивого вирусологического ответа. Лечение может быть прекращено. Удлинение курса лечения до 72 нед оправдано у больных с частичным РВО. При инфицировании 2-м и 3-м генотипами значение РВО не существенно, поскольку у большинства пациентов вирус элиминируется к 12-й неделе.

Медленный вирусологический ответ (МВО): исчезновение РНК ВГС из крови через 24 нед от начала лечения.

Ответ на момент окончания лечения: РНК HCV не определяется через 24 или 48 нед лечения. Не используется для прогноза устойчивого ответа на лечение, но необходим для его достижения.

Вирусологическое обострение: повторное появление РНК HCV в крови до окончания лечения. Повторный курс тера-

пии Пег-ИФН с рибавирином рассматривается только для больных, которые прежде лечились «коротким» ИФН (с/без рибавирина).

Рецидив: повторное появление РНК HCV в крови после окончания лечения.

Вирусологический ответ отсутствует: продолжающееся выявление РНК HCV в сыворотке крови через 24 нед лечения или снижение уровня РНК HCV менее чем на 2 десятичных логарифма спустя 12 нед от начала лечения

Повторная терапия больных, получивших комбинированный курс Пег-ИФН с рибавирином, не рекомендуется. Повышение дозы Пег-ИФН (до 3мкг/кг/нед) не сопровождается значительным возрастанием эффективности лечения в сравнении со стандартной дозой (1,5 мкг/кг/нед). Применение высоких доз рибавирина (1600–3600 мг/сут) лимитируется развитием выраженных побочных эффектов (анемия) и не может быть рекомендовано.

Устойчивый вирусологический ответ (УВО): отсутствие РНК ВГС в течение 6-12 месяцев после окончания курса лечения.

Модификация терапии в зависимости от вирусологического ответа

Продолжительность лечения следует подбирать в соответствии с вирусологическим ответом на 4-й, 12-й и 24-й неделе лечения. Вероятность УВО находится в прямой зависимости от времени исчезновения РНК ВГС.

Лечение для пациентов с любым генотипом ВГС следует прекращать на 12-й неделе, если уровень РНК ВГС снижается менее чем на $2 \log_{10}$ МЕ/мл, и на 24-й неделе, если уровень РНК ВГС еще определяется (≥ 50 МЕ/мл).

Для пациентов с БВО и низкой вирусной нагрузкой перед лечением (< 400000 - 800000 МЕ/мл) следует рассмотреть возможность лечения в течение 24 недель (генотипы 1 и 4) и 12-16 недель (генотипы 2 и 3). При наличии негативных прогностических факторов (прогрессирующий фиброз/цирроз, метаболический синдром, инсулинорезистентность, жировая

дистрофия печени) лечение необходимо проводить в течение стандартного (в соответствии с генотипом) времени.

Пациенты с РВО, у которых РНК ВГС обнаруживают на 4-й неделе, но не выявляют на 12-й, следует лечить в течение 48 недель независимо от генотипа ВГС и уровня вирусной нагрузки перед лечением.

Пациентов с генотипом 1, с МВО следует лечить в течение 72 недель при условии, что на 24-й неделе РНК ВГС не обнаруживают. Такая же продолжительность лечения может быть и для других генотипов с МВО.

Латентная инфекция ВГС

Латентная инфекция ВГС представляет собой наличие РНК ВГС в ткани печени и мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК) в отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови. Для диагностики латентной инфекции ВГС необходимо применение высокочувствительных методов ПЦР и специальных методик обработки материала, в первую очередь ультрацентрифугирования сыворотки для концентрации вирусных частиц.

Латентная инфекция без иммунохимических маркеров ВГС встречается при хроническом гепатите не уточненной этиологии (“криптогенном гепатите”), у больных на гемодиализе и при гепатоцеллюлярной карциноме. Важность выявления латентной инфекции ВГС определяется возможностью передачи вируса при гемотрансфузиях от доноров с недиагностированной инфекцией ВГС.

Выделяют две формы латентной инфекции ВГС:

1-го типа – характеризующуюся выявлением РНК ВГС в ткани печени у больных хроническими заболеваниями печени (ХЗП) неуточненной этиологии в отсутствие анти-ВГС и РНК ВГС в сыворотке;

2-го типа – с обнаружением РНК ВГС в ткани печени у больных со спонтанной, или в результате противовирусной терапии, элиминацией РНК ВГС из сыворотки крови при сохраняющихся в ней анти-ВГС.

Истинная частота латентной инфекции ВГС в популяции не ясна, однако среди больных с поражением печени неизвестной этиологии может достигать 57-87%. Группами риска выявления латентной инфекции ВГС являются больные криптогенным гепатитом, эссенциальной смешанной криоглобулинемией II типа, ГЦК и больные на гемодиализе. Диагностика латентной инфекции ВГС основана на обнаружении РНК ВГС в ткани печени, а также МКПК; в ряде случаев РНК ВГС в низких количествах обнаруживают и в сыворотке крови после ее предварительного центрифугирования.

Поражение печени при латентной инфекции ВГС, как правило, характеризуется более легкими воспалительными изменениями и фиброзом, чем при хроническом гепатите С, однако в части случаев может привести к развитию цирроза печени. Сохранение латентной инфекции ВГС после успешной противовирусной терапии хронического гепатита С может объяснить поздние рецидивы заболевания, развитие ГЦК и, вероятно, В-клеточной лимфомы, особенно при наличии смешанной криоглобулинемии.

Хронический гепатит С и беременность

Проблема вирусного гепатита С у беременных является одной из самых актуальных в современной медицине. Инфекция вирусом гепатита С - наиболее частая причина развития хронического поражения печени, в том числе у женщин детородного возраста.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что наиболее значимыми факторами риска инфицирования ВГС становятся инъекционная наркомания, немедицинские манипуляции с повреждением кожных покровов (татуировки, пирсинг), инфицирование половым путем. Это обуславливает увеличение частоты инфекции ВГС среди лиц молодого репродуктивного возраста. В отсутствии специфических методов профилактики ГС передача ВГС от матери ребенку приобретает все большее значение в структуре факторов риска инфицирования и является в настоящее время основной причиной хронического гепатита С у детей.

Частота инфекции ВГС у беременных и женщин детородного возраста.

Частота выявления антител к ВГС (анти-ВГС) у беременных отражает распространенность инфекции ВГС в соответствующих регионах мира и колеблется от 1-2,5% (в странах Западной Европы, США, Японии и Австралии) до 10% и выше в некоторых странах Африки и Ближнего Востока. Более высокая частота ГС регистрируется среди беременных в группах риска. Так, среди инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) она составляет 17-54%.

Признано целесообразным проведение обязательного скрининга на анти-ВГС среди беременных в группах риска. К ним относят женщин, имеющих в анамнезе переливания крови и ее продуктов, внутривенное употребление наркотиков, татуировки, пирсинг, женщин, инфицированных ВИЧ или вирусом гепатита В, а также имеющих половых партнеров, инфицированных ВИЧ или вирусами гепатита. Кроме того, больных отделений гемодиализа и перенесших трансплантацию органов, женщин, у которых выявляется повышение активности сывороточных аминотрансфераз, медицинских работников, имеющих контакт с кровью.

Однако почти у половины беременных с инфекцией ВГС факторы риска инфицирования установить не удастся. Это свидетельствует о том, что при проведении скрининга только в группах риска у значительной части беременных, больных ГС, наличие инфекции ВГС остается не установленным.

Проведение скрининга среди беременных является важным в связи с высокой эффективностью современной противовирусной терапии, которая может быть рекомендована после родоразрешения, а также в связи с целесообразностью обследования и наблюдения (при необходимости – лечения) детей, родившихся от инфицированных ВГС матерей.

Даже в развитых странах лишь у 1/4-1/3 молодых женщин диагноз ГС устанавливается до беременности, у большинства – во время беременности или позже. Поэтому проведение скринингового тестирования молодых женщин, плани-

рующих беременность, является необходимой диагностической процедурой, которая позволит проводить противовирусное лечение до беременности и тем самым снижать частоту перинатальной инфекции ВГС у детей.

Влияние беременности на течение хронического гепатита С.

Беременность у больных хроническим ГС не оказывает неблагоприятного влияния на течение и прогноз заболевания печени. Уровень АЛТ обычно снижается или даже приходит к норме во втором и третьем триместрах беременности. В то же время, уровень вирусемии, как правило, повышается в третьем триместре. АЛТ и вирусная нагрузка возвращаются к уровням, имевшим место до беременности, в среднем через 3-6 месяцев после родов. Это связывают с физиологической иммуносупрессией у беременных. Свойственное беременности повышение уровня эстрогенов может провоцировать появление или вызывать обострение признаков холестаза у больных хроническим ГС. Признаки холестаза исчезают (или возвращаются к исходному уровню) в первые дни после родов.

Длительность течения ГС с формированием цирроза печени в среднем через 20-30 лет после инфицирования обуславливает редкость цирроза печени в исходе ГС у женщин детородного возраста. Тем не менее, заболевание на стадии цирроза может быть впервые диагностировано во время беременности.

Риск для матери, связанный с развитием таких осложнений как кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная недостаточность и энцефалопатия, зависит от исходной (до беременности) степени компенсации печеночного процесса и выраженности портальной гипертензии. В большинстве исследований показано, что в отсутствие признаков печеночно-клеточной недостаточности и выраженной портальной гипертензии, беременность не представляет риска для матери и не влияет на течение и прогноз заболевания. Наличие выраженной портальной гипертензии (ВРВП >2 степени, особенно на фоне воспалитель-

ных и трофических изменений слизистой пищевода) создает повышенный риск развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода. Он достигает 25% в конце II – начале III триместров беременности, что связывают с максимальным в этот период увеличением объема циркулирующей крови. Материнская смертность при развитии кровотечения из ВРВП достигает 20-50%.

Наличие признаков выраженной портальной гипертензии и/или печеночно-клеточной недостаточности является противопоказанием к вынашиванию беременности. Прерывание ее должно быть рекомендовано на ранних сроках (до 12 недель).

Учитывая особенности течения ГС у беременных, а также неблагоприятные эффекты интерферона и рибавирина на плод, проведение противовирусной терапии не рекомендуется во время беременности. В некоторых случаях может потребоваться медикаментозное лечение (назначение препаратов урсодезоксихолиевой кислоты), направленное на уменьшение признаков холестаза.

Принципы лечения кровотечения из вен пищевода, печеночно-клеточной недостаточности у беременных остаются в рамках общепринятых.

Влияние HCV-инфекции на течение и исходы беременности.

Наличие у матери инфекции ВГС не влияет на репродуктивную функцию и течение беременности, не увеличивает риск врожденных аномалий плода и мертворождений. В ряде исследований показано, что течение и исходы беременности зависят от степени тяжести поражения печени. Наличие признаков высокой активности печеночного процесса (и холестаза), а также стадии цирроза печени увеличивает частоту недонашивания беременности и гипотрофии плода. Высокий риск мертворождения связан с развитием таких осложнений цирроза печени у матери, как кровотечение из ВРВП, печеночная недостаточность.

Лечение ГС во время беременности может оказать неблагоприятное влияние на плод. В исследованиях на животных

показаны тератогенные эффекты рибавирина. Имеются единичные наблюдения применения рибавирина во время беременности (в том числе в первом триместре), а также в сроки менее 6 месяцев до зачатия без отрицательного влияния на плод. Тем не менее, в настоящее время клинических наблюдений по оценке безопасности применения ИФН и рибавирина у беременных недостаточно. Считают, что в случаях наступления беременности на фоне терапии ИФН не имеется абсолютных показаний к ее прерыванию, но лечение должно быть прекращено. Применение рибавирина противопоказано во время беременности, а зачатие рекомендуется не ранее, чем через полгода после курса лечения. Применение ИФН и рибавирина не рекомендовано и в третьем триместре беременности для профилактики инфицирования плода.

Передача HCV от матери ребенку в перинатальном периоде.

Частота перинатального инфицирования ребенка колеблется от 3% до 10%, составляя в среднем 5%. Передача вируса от матери ребенку может происходить во время беременности, во время родов и после родов (при уходе за ребенком, грудном вскармливании). Основное значение имеет инфицирование во время родов и внутриутробное инфицирование, тогда как роль инфицирования после родов крайне мала.

В пользу возможности внутриутробного инфицирования плода свидетельствует обнаружение РНК ВГС в сыворотке крови новорожденных в первые часы (или первые 3 суток) после родов. Вероятность внутриутробной инфекции ВГС обсуждается на основании различной степени гетерогенности и преобладания различных квазивидов при изучении изолятов ВГС у матери и новорожденного в первые часы после родов. В качестве косвенного подтверждения наличия внутриутробного инфицирования приводится факт отсутствия убедительных доказательств влияния способа родоразрешения (плановое кесарево сечение или роды через

естественные родовые пути) на частоту перинатального инфицирования.

В то же время, считают, что обнаруживаемая РНК ВГС в сыворотке крови в первые часы после рождения может отражать пассивное попадание материнского вируса в кровь плода во время родов, а не активность внутриутробно приобретенной инфекции ВГС. Показано, что вирусемия после рождения ребенка, как правило, имеет низкий уровень и нередко носит транзитный характер.

Основными механизмами инфицирования во время родов считают так называемые материнско-плодовые инфузии через пупочную вену в результате разрыва мелких сосудов плаценты, а также попадание крови матери на поверхностные ссадины плода во время его прохождения через родовые пути.

Предполагается, что материнские анти-ВГС могут предотвращать развитие хронической инфекции ВГС у ребенка, снижая количество инфицирующих вирусных частиц. Показано, что материнские анти-ВГС у новорожденных от матерей, имеющих РНК ВГС в сыворотке крови, исчезают в более поздние сроки, чем у детей, матери которых не имеют РНК ВГС.

Факторы риска инфицирования ребенка. Показана корреляция риска инфицирования ребенка с наличием и уровнем РНК ВГС у матери, хотя и не установлен такой уровень вирусемии, по которому можно было бы прогнозировать инфицирование ребенка или исключать его. Имеются редкие сообщения о развитии инфекции ВГС у детей, родившихся от матерей, имеющих анти-ВГС в сыворотке крови в отсутствии вирусемии. Подобные наблюдения объясняют колебаниями уровня вирусемии, который может быть ниже уровня чувствительности метода в различные сроки беременности.

Влияние генотипа ВГС на риск перинатального инфицирования ребенка не доказано. Не доказана корреляция риска инфицирования ребенка с длительностью хронического гепатита и уровнем АЛТ у матери.

У женщин, инфицированных ВГС и ВИЧ, риск инфицирования ребенка выше в 3-5 раз, чем при моноинфекции ВГС. Высокий риск инфицирования ВГС при наличии сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции у матери связывают с характерным для таких больных высоким уровнем вирусемии в условиях ВИЧ-обусловленной иммуносупрессии. Проведение антиретровирусной терапии во время беременности снижает активность ВИЧ-инфекции и опосредованно (через уменьшение выраженности иммуносупрессии) активность репликации ВГС.

Показана более высокая частота инфицирования детей от матерей, страдающих наркоманией (независимо от уровня вирусемии и в отсутствие ВИЧ-инфекции).

Известно, что женский пол плода ассоциируется с более высокой частотой перинатальной инфекции ВГС, чем мужской.

Не получено убедительных данных в отношении влияния длительности гестационного периода на риск перинатальной инфекции ВГС: у доношенных (>36 недель) и недоношенных (<36 недель) детей наблюдается одинаковая частота инфицирования.

Результаты исследований влияния способа родоразрешения (через естественные родовые пути или кесарево сечение) на частоту инфицирования ребенка разноречивы. В большинстве исследований не получено значимых различий в частоте инфицирования ребенка в зависимости от способа родоразрешения.

В то же время, установлено, что у матерей с коинфекцией ВГС и ВИЧ, плановое кесарево сечение снижает риск инфицирования ВГС и ВИЧ, в связи с чем у таких беременных выбор способа родоразрешения (только плановое кесарево сечение) основывается исключительно на ВИЧ-статусе.

Решение о проведении планового кесарева сечения беременных с гепатитом С основывается, главным образом, на акушерских показаниях, оценке сопутствующих заболеваний, хотя некоторые авторы рекомендуют учитывать наличие высокого уровня вирусемии ВГС и многоплодной беременности.

Инвазивные диагностические методы исследования во время беременности (амниоцентез, биопсия хориона и др.) могут быть причиной инфицирования ребенка. Известно, что риск развития инфекции ВГС после однократного укола контаминированной ВГС иглой составляет по разным данным от 2 до 10%. Имеются единичные наблюдения перинатальной передачи ВГС от матерей, подвергавшихся инвазивным пренатальным методам исследования.

Рекомендуют избегать инвазивных диагностических процедур у беременных с инфекцией ВГС. При необходимости проведения амниоцентеза важно исключить возможность прохождения иглы через плаценту.

Использование электродов на голове ребенка во время родов для мониторинга сердцебиения плода может повреждать кожу и повысить риск инфицирования ВГС.

Показано, что длительность течения безводного периода родов (более 6 часов с момента разрыва плодного пузыря до окончания второго периода родов) повышает риск инфицирования ребенка. Это может быть связано как с большей травматичностью родов, так и развитием материнско-плодовых инфузий через пупочную вену в результате происходящей отслойки плаценты. В пользу этого свидетельствуют наблюдения наиболее частого инфицирования второго плода при дуплодной беременности, которые обосновывают рекомендации проведения планового кесарева сечения при многоплодной беременности у инфицированных ВГС женщин.

Применение акушерских щипцов в родах ассоциируется со значительным (в 3 раза) повышением риска развития инфекции ВГС у ребенка, что связано как с повреждением кожи плода, так и более значительным кровотечением у матери (перинеотомия, разрывы промежности и повреждения влагалища). При наличии акушерских показаний к ускорению родоразрешения предпочтительнее проведение кесарева сечения, чем применение акушерских щипцов.

РНК ВГС может обнаруживаться в очень низких количествах в молозиве и грудном молоке инфицированных ВГС

матерей. В некоторых исследованиях высказано предположение, что наличие РНК ВГС в грудном молоке может ассоциироваться с повышением риска инфицирования детей. В то же время, в ряде работ показано, что грудное вскармливание не увеличивает риска инфицирования новорожденных.

Влияние на риск инфицирования таких факторов как длительность грудного вскармливания, уровень РНК ВГС и анти-ВГС в молозиве и грудном молоке, а также наличие кровотока трещин сосков недостаточно изучено. Несмотря на то, что риск инфицирования при грудном вскармливании не исключается, рекомендуют не запрещать грудное вскармливание. Однако у женщин с коинфекцией ВГС и ВИЧ, вскармливающих детей грудью, частота инфицирования ВГС новорожденных значимо выше, чем при искусственном вскармливании. Для таких женщин действуют рекомендации, разработанные для ВИЧ-инфицированных, запрещающие грудное вскармливание новорожденных.

Перинатальная инфекция ВГС у детей.

У всех новорожденных от инфицированных ВГС матерей в сыворотке крови обнаруживаются материнские анти-ВГС, проникающие через плаценту. Материнские антитела исчезают в течение первого года жизни, но могут обнаруживаться до 1,5 лет.

РНК ВГС обнаруживается примерно у 70% инфицированных новорожденных через месяц и у 90% новорожденных – через 3 месяца после рождения. Стойкая вирусемия сопровождается последующей продукцией собственных анти-ВГС.

Диагноз инфекции ВГС у новорожденных не может быть основан на обнаружении анти-ВГС в течение первых 1,5 лет жизни, а также на выявлении повышенной активности сывороточных аминотрансфераз.

Ранний диагноз инфекции ВГС у новорожденных может быть основан на выявлении РНК ВГС (первое исследование проводится в период от 3- до 6- месячного возраста), но он должен быть обязательно подтвержден повторным обнаружением РНК ВГС (в связи с возможностью транзитного

характера вирусемии), а также выявлением анти-ВГС в возрасте старше 18 месяцев.

У большинства инфицированных в перинатальном периоде детей развивается хронический гепатит, характеризующийся, как правило, латентным течением и низкой активностью при морфологическом исследовании; внепеченочные поражения наблюдаются редко. Проспективное исследование 266 детей, инфицированных перинатально и находившихся под наблюдением, максимально, в течение до 16 лет (в среднем 4,2 года), показало низкую частоту появления клинико-лабораторных признаков хронического гепатита С в первые 10-15 лет жизни. Примерно у 20% детей наблюдалось спонтанное исчезновение вирусемии, у 50% – признаки хронической бессимптомной инфекции, характеризующейся нормальным уровнем активности сывороточных аминотрансфераз и непостоянной вирусемией, и у 30% – признаки активной хронической инфекции – стойкая вирусемия, повышение активности аминотрансфераз. У большинства детей с наблюдавшимся самопроизвольным клиренсом РНК ВГС отмечено длительное сохранение анти-ВГС в сыворотке крови и лишь у незначительной их части – анти-ВГС переставали определяться.

Считается, что у инфицированных в перинатальном периоде детей не наблюдается развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы до достижения ими взрослого возраста.

В связи с тем, что суперинфекция вирусами гепатита А или В может ухудшить прогноз инфекции ВГС, у инфицированных ВГС детей должна быть проведена вакцинация от гепатита А и В.

Таким образом, показано, что инфекция ВГС не снижает репродуктивную функцию и не рассматривается в качестве противопоказания к зачатию и вынашиванию беременности.

Беременность может представлять риск для матери только в редких случаях ее развития на стадии цирроза печени с наличием печеночно-клеточной недостаточности и/или выраженной портальной гипертензии, когда рекомендуется пре-

рывание беременности на ранних ее сроках.

Основной риск для ребенка связан с возможностью инфицирования ВГС и развития хронического ГС. Риск инфицирования составляет в среднем около 5% и зависит от значительного числа факторов.

До настоящего времени способы лечения инфекции ВГС во время беременности и способы профилактики перинатального инфицирования плода не разработаны.

Наиболее целесообразным для снижения риска перинатального инфицирования и заболеваемости ГС у детей является скрининговое обследование на анти-ВГС женщин, планирующих беременность.

Женщины с инфекцией ВГС должны быть информированы о риске инфицирования ребенка и развития у него заболевания печени. Противовирусное лечение ГС должно быть им рекомендовано еще до планирования беременности.

Рекомендации по ведению беременных, инфицированных ВГС:

- обследование на анти-ВГС и биохимические показатели всех беременных в I и III триместрах беременности;
- исследование уровня вирусемии в III триместре беременности у всех беременных, имеющих анти-ВГС в сыворотке крови;
- не использовать инвазивные методы обследования плода.

Рекомендации по ведению родов у инфицированных ВГС:

- избегать длительного безводного периода во время родов, особенно у женщин с высоким уровнем вирусемии;
- не желательна применение акушерских щипцов;
- при обсуждении вопроса о родоразрешении путем кесарева сечения у пациенток с высоким уровнем вирусной нагрузки, возможно принятие решения в пользу кесарева сечения.

Рекомендации по ведению детей с перинатальным контактом по ГС:

- при рождении ребенка естественным путем, допустимо грудное вскармливание;

– при родоразрешении путем кесарева сечения, грудное вскармливание возможно через силиконовую накладку или может быть исключено.

Для женщин с коинфекцией ВГС и ВИЧ, действуют рекомендации, разработанные для ВИЧ-инфицированных – обязательное плановое кесарево сечение и запрещение грудного вскармливания.

Перинатальное инфицирование ВГС устанавливается на основании не менее чем двукратного обнаружения РНК ВГС при обследовании каждые 3 месяца в течение первого года жизни ребенка.

Все дети, у которых диагностирована перинатальная инфекция ВГС, подлежат наблюдению, в том числе дети с непостоянной вирусемией.

Дети, у которых не выявлена перинатальная инфекция в течение первого года жизни, в дальнейшем должны наблюдаться по контакту с ГС: на втором году жизни – обследуются раз в полгода, затем раз в год.

Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов

На основании клинико-морфологического обследования выделяют две группы механизмов развития внепеченочных поражений при хронических гепатитах В и С.

Первая группа включает в себя патологию, вызванную преимущественно реакциями гиперчувствительности замедленного типа: поражение суставов, скелетных мышц, сердца (миокардит, перикардит), легких (фиброзирующий альвеолит, гранулематоз), синдром Шегрена.

Вторая группа – патология преимущественно иммунокомплексного генеза, главным образом, обусловленная васкулитами, которые развиваются из-за повреждающего действия иммунных комплексов, содержащих антигены вируса и антитела к ним.

В последние годы большое значение в развитии системных проявлений хронической ВГВ и ВГС-инфекции прида-

ют также внепеченочной репликации вирусов гепатита и их прямому или опосредованному цитопатическому действию.

ВГВ-инфекция

Установление факта внепеченочной репликации ВГВ способствовало пониманию патогенеза многосистемности поражения при инфекции ВГВ и рассмотрению вирусного гепатита не только как инфекционного заболевания печени, но и как системной генерализованной вирусной инфекции. Имеются сообщения о репликации ВГВ в мононуклеарных клетках крови, лимфатических узлах, селезенке, костном мозге, в тканях нелимфоидного происхождения – половых железах, щитовидной железе, почках, надпочечниках, поджелудочной железе и др. По данным литературы, внепеченочные поражения при хронической HBV-инфекции наблюдаются в 25 – 35% случаев.

Одно из наиболее тяжелых по течению и прогнозу внепеченочных проявлений инфекции ВГВ представляет собой *узелковый полиартериит* (УП) – системный некротизирующий васкулит с преимущественным вовлечением артерий среднего и мелкого калибра, с образованием аневризм и вторичным поражением органов и систем. Показано, что более чем 30-50% случаев УП обусловлены инфекцией ВГВ, при этом обнаруживают фибриноидный некроз стенок артерий (мелкого и среднего калибра), отложения HBsAg, комплексов HBeAg/anti-HBe в стенках пораженных сосудов.

В большинстве случаев, когда установлено время инфицирования ВГВ, симптомы УП появляются уже менее чем через 6 мес после заражения. Для УП, сочетающегося с инфекцией ВГВ, по сравнению с HBsAg-отрицательным УП, характерен более тяжелый прогноз, в клинической картине чаще наблюдаются злокачественная гипертония, инфаркты почек и орхипидидимит. У трети больных вирусассоциированным УП в момент установления диагноза выявляется морфологическая картина хронического гепатита умеренной или высокой степени активности. После спонтанной или медикаментозно-индуцированной сероконвер-

сии HBeAg часто наблюдается ремиссия заболевания.

При инфицировании ВГВ может наблюдаться *хронический гломерулонефрит*, чаще – мембранозный или мезангиопролиферативный, реже – мезангиокапиллярный нефрит, IgA-нефропатия и нефрит в рамках смешанной криоглобулинемии. Индуцированный ВГВ нефрит встречается с разной частотой во многих регионах мира, особенно часто в районах эндемичных по гепатиту В. В патогенезе поражения почек основное значение придают отложению в клубочках почек иммунных комплексов, содержащих антигены вируса и антитела к ним. В ряде случаев ВГВ-индуцированного нефрита не находят повышенного количества иммунных комплексов в сыворотке крови, что свидетельствует о возможности их формирования *in situ* в клубочках почки. Иммуногистохимические методы подтверждают основную роль в повреждении почек иммунных комплексов, содержащих HBsAg/anti-HBs и HBeAg/anti-HBe. При этом отложения HBsAg чаще обнаруживают в мезангии, а HBeAg под эндотелием. Клиническая и морфологическая картина гломерулонефрита, индуцированного ВГВ, у детей и взрослых имеет существенные отличия. У детей, в основном, наблюдается мембранозный нефрит с развитием нефротического синдрома с минимальной микрогематурией. Протеинурия исчезает в течение года, нарушение азотовыделительной функции почек развивается редко. При этом поражение печени минимально и имеет благоприятный прогноз. У более 50% больных наступает спонтанная ремиссия процесса в течение 6 месяцев, а стойкая сероконверсия е-антигена ассоциируется с ремиссией почечного процесса и отсутствием рецидивов заболевания.

У взрослых патология почек чаще развивается на фоне длительно существующего активного поражения печени, и представлена мезангиокапиллярным вариантом нефрита, который имеет тенденцию к прогрессированию в хроническую почечную недостаточность. Описаны не многочисленные случаи HBV-индуцированного тубуло-интерстициального нефрита.

Поражение суставов представляет собой одно из наиболее частых внепеченочных проявлений инфекции ВГВ и наблюдается как при остром (в 20-35% случаев), так и хроническом (в 30% случаев) гепатите В. Артралгии или артриты, возникающие в продромальном периоде ОВГ, обычно исчезают при появлении желтухи. Суставной синдром характеризуется внезапным началом, протекает либо по типу симметричного поражения, захватывающего все новые суставы, либо носит мигрирующий характер с преимущественным вовлечением мелких суставов кистей и коленных суставов.

Отмечаются утренняя скованность и боли. Обычно, эти симптомы наблюдаются в течение 1-3 недель. При остром гепатите клинические проявления со стороны суставов исчезают самостоятельно, без их деформации. У больных хроническим гепатитом В артралгии и/или артриты могут наблюдаться постоянно или возникать через длительные промежутки времени, но при этом поражение суставов носит, как правило, доброкачественный и не прогрессирующий характер, с отсутствием эрозивно-деструктивных изменений. Тем не менее, известны случаи сочетания хронического гепатита В с типичными признаками ревматоидного артрита.

Поражения кожи, наблюдаемые при остром и хроническом гепатите В, весьма вариабельны и включают макулярные, папуловезикулярные высыпания, крапивницу, петехии, пурпуру, узловатую эритему и др. При биопсии, в участках кожи обнаруживают периваскулярные скопления лимфоцитарных и плазматических клеток с фокальным некрозом (лейкоцитокластический васкулит). При иммунофлюоресцентном исследовании в сосудистой стенке выявляют иммунные комплексы, содержащие IgM, С3, фибрин и антигены вируса (HBsAg, HBeAg).

Папулезный акродерматит детей (синдром Джанотти-Крости) характеризуется папулезной сыпью и генерализованной лимфаденопатией в сочетании с острым (чаще безжелтушным) или хроническим ГВ. Иммунофлюоресцентное исследование кожи позволяет предположить, что кожные высыпания обусловлены транзиторным отложением иммунных комплексов, содержащих

антигены и антитела к HBV в стенках мелких сосудов. Лимфоаденопатию связывают с прямым воздействием вируса.

Поражение экзокринных желез

У больных с хронической инфекцией ВГВ нередко выявляют хронический панкреатит. При этом в эпителиальных клетках желез обнаруживают HBsAg и HBeAg. Поражение поджелудочной железы связывают с персистенцией и репликацией ВГВ в ткани железы. У значительной части больных хроническим ГВ обнаруживали признаки синдрома Шегрена. Изменения слюнных желез (лимфоидно-макрофагальная и плазмоцитарная инфильтрация стромы) при синдроме Шегрена у больных хроническим ГВ рассматривают как иммунную патологию, индуцированную ВГВ. В пользу этого могут свидетельствовать данные об обнаружении HBsAg в слюне и ткани слюнных желез, а также признаки репликации вируса в эпителиальных клетках слюнных желез.

Поражение скелетных мышц

При острых и хронических заболеваниях печени в ряде случаев наблюдаются поражения скелетных мышц: миалгии, миопатии. Описаны полимиозит, дерматомиозит и ревматическая полимиалгия, сочетающиеся с инфекцией ВГВ. В патогенезе этих состояний рассматривают роль иммунных комплексов, содержащих антигены вируса и антитела к ним. Иммунные комплексы выявляют периваскулярно и на базальных пластинках, расположенных снаружи от сарколеммы как измененных, так и интактных мышечных волокон.

Поражение системы крови

Особую группу внепеченочных поражений при инфекции ВГВ составляет патология крови. В сочетании с поражением печени или без него описаны иммунные цитопении, аутоиммунная гемолитическая анемия, парциальная клеточная аплазия, моноклональная иммуноглобулинопатия, острые и хронические лейкозы, лимфосаркома.

Поражение нервной системы

В патогенезе поражений нервной системы, обусловленных ВГВ, ведущую роль отводят развитию васкулитов вследствие

отложения иммунных комплексов, содержащих антигены вируса. При синдроме Гийена-Барре, развивающемся у больных ГВ, в сыворотке крови и спинномозговой жидкости отмечают высокие уровни иммунных комплексов, содержащих HBsAg, те же комплексы обнаруживают в сосудах эндоневрия. Получены также доказательства иммунокомплексного механизма повреждения нервной ткани при хронической рецидивирующей полинейропатии у больных хроническим ГВ.

Поражение легких

При хроническом ГВ наблюдаются различные формы поражения легких. Они характеризуются преимущественным вовлечением в патологический процесс интерстиция легких: фиброзирующий альвеолит, при котором HBsAg обнаруживают в мазках осадка лаважной жидкости и в просвете альвеол, некротизирующий сакроидоподобный грануломатозный васкулит с фибриноидным некрозом гранулем в стенке артерий мелкого и среднего калибра и периваскулярной легочной ткани. Кроме того, у ряда больных хроническим ГВ наблюдался легочный и генерализованный гранулематоз, что позволяет предположить возможность индуцирования гранулематоза антигенами ВГВ.

ВГС-инфекция

Многочисленные исследования показали, что при инфекции ВГС на различных стадиях прогрессирования печеночного процесса у значительной части больных развиваются поражения других органов и систем. Инфекция ВГС характеризуется особенно высокой частотой внепеченочных поражений и своеобразием их спектра. Частота их, по данным разных авторов, составляет в странах Европы от 40% до 74%, в Северной Америке – 38%. Показано, что некоторые варианты поражения почек, кожи, системы крови достоверно чаще встречаются у больных, инфицированных ВГС, по сравнению с лицами без инфекции ВГС.

В настоящее время инфекция ВГС ассоциируется с целым рядом клинических синдромов и заболеваний, при этом ее

этиологическая роль в одних случаях считается достоверной, в других – вероятной или требующей дальнейших подтверждений.

Доказана роль ВГС как основного этиологического фактора:

- смешанная криоглобулинемия,
- мезангиокапиллярный гломерулонефрит.

Имеются доказательства роли ВГС как одного из этиологических факторов:

- узелковый полиартериит,
- В-клеточная лимфома,
- иммунная тромбоцитопения,
- синдром Шегрена,
- сахарный диабет II типа,
- аутоиммунный тиреоидит,
- поздняя кожная порфирия,
- красный плоский лишай.

Роль ВГС как одного из этиологических факторов вероятна, но требует дополнительных доказательств:

- синдром Бехчета,
- гигантоклеточный (височный) артериит,
- фиброзирующий альвеолит,
- полимиозит, дерматомиозит,
- миокардит,
- ревматоидный артрит,
- системная склеродермия, CREST-синдром,
- системная красная волчанка,
- синдром Гийена-Барре,
- миастения,
- роговичные язвы Мурена,
- витилиго,
- узловатая эритема,
- мультиформная эритема,
- саркоидоз,
- моноклональная иммуноглобулинопатия,
- макроглобулинемия Вальденстрема,
- множественная миелома,

- аутоиммунная гемолитическая анемия,
- апластическая анемия.

К настоящему времени получены клиничко-эпидемиологические и молекулярно-биологические доказательства роли ВГС в качестве основного этиологического фактора (более 80% случаев) *смешанной криоглобулинемии (СКГ)*, при этом у больных хроническим гепатитом С она выявляется почти в 40-50% случаев. У 5-10% больных хроническим гепатитом С с криоглобулинемией развиваются клинические проявления криоглобулинемического васкулита (поражения кожи, суставов, нервной системы, почек и др.). Индуцированная ВГС СКГ характеризуется широким спектром клиничко- лабораторных проявлений, которые выявляются с различной частотой.

Клинические проявления СКГ:

- общая слабость,
- кожная пурпура,
- артралгии,
- лихорадка,
- гломерулонефрит,
- синдром Рейно,
- полиневрит,
- синдром Шегрена,
- артрит,
- В-клеточная лимфома.

Лабораторные изменения:

- ревматоидный фактор,
- низкий С4 комплемент,
- низкий СН50 комплемент,
- ASMA, ANA, AMA.

Наиболее часто у больных наблюдается сочетание прогрессирующей общей слабости, кожной пурпуры и артрита или артралгий (триада Мельцера), очень часто в процесс вовлекаются почки, поражение которых и определяет, в целом, прогноз заболевания.

Этиологическая роль ВГС в развитии синдрома Шегре-

на (сухой кератоконъюнктивит), который представляет собой аутоиммунное поражение экзокринных (в первую очередь слюнных и слезных) желез, убедительно продемонстрирована в целом ряде исследований.

В последние годы на основании высокой частоты обнаружения инфекции ВГС при моноклональной иммуноглобулинопатии и, особенно, неходжкинской В-клеточной лимфоме (от 4% в Германии до 22% в Италии и США), обсуждается этиологическая роль ВГС в развитии лимфопролиферативных заболеваний. Эту концепцию поддерживает доказанная эффективность интерферона- α в лечении некоторых форм В-клеточной лимфомы – достижение полной ремиссии параллельно вирусологическому ответу на лечение (при отсутствии такого эффекта в отношении В-клеточных лимфом, не ассоциированных с ВГС). При этом ВГС-ассоциированная лимфома развивается, как правило, у больных со смешанной криоглобулинемией. Среди факторов риска трансформации доброкачественной лимфопролиферации (смешанная криоглобулинемия) в злокачественную (неходжкинская лимфома) выделяют длительное течение инфекции ВГС, коинфекцию с вирусом Эпштейна-Барр, формирование в ткани печени лимфоцитарных инфильтратов, напоминающих лимфоидные фолликулы.

Первично хронический вирусный гепатит В или С, как длительно протекающее медленно прогрессирующее заболевание, может клинически манифестировать с внепеченочных проявлений. Для выявления хронической ВГВ и ВГС инфекции необходимо обследование на их наличие не только лиц с признаками поражения печени, но и лиц с внепеченочными проявлениями, свойственными этим инфекциям: ревматическими, кожными, гематологическими, неврологическими, нефрологическими и др. При этом до назначения и при проведении лечения хронического гепатита В и С рекомендуется обследование на наличие внепеченочных поражений, которые могут:

- подвергаться обратному развитию на фоне противовирусной терапии;
- впервые появляться или приобретать более тяжелый ха-

рактер на фоне лечения интерфероном (аутоиммунный тиреоидит, полиартрит, периферическая нейропатия и др.);

– быть показанием для назначения кортикостероидов (миокардит, полимиозит, фиброзирующий альвеолит, легочный гранулематоз, синдром Шегрена, тубулоинтерстициальный нефрит и др) и использования экстракорпоральных (в частности, плазмафереза) методов лечения (узелковый полиартериит, криоглобулинемический васкулит).

Вирусные гепатиты у больных ВИЧ/СПИДом

Благодаря общим путям передачи сочетанное инфицирование ВИЧ и другими вирусами, передающимися половым и парентеральным путями отмечается часто. Хронический ГВ выявляют примерно у 10% ВИЧ-инфицированных, причем частота инфицирования неодинакова в разных регионах планеты. По данным когорты EuroSIDA, 9% ВИЧ инфицированных пациентов в Европе оказались коинфицированными ВГВ без географической гетерогенности. В 33% случаев коинфицирования ВГС наблюдали изменение этого показателя с севера на юг и с севера на восток: доля инфицированных менялась от 24% на севере до, более чем, 40% на юге и востоке Европы, что объясняют разной распространенностью внутривенного употребления наркотиков – фактора риска заражения ВИЧ. В Италии доля пациентов, коинфицированных ВГС, резко уменьшилась за последние 20 лет с 80% до 20% в связи с уменьшением употребления внутривенных наркотиков.

У 25% ВИЧ-инфицированных диагностируют хронический ГС. Наиболее высокие показатели частоты инфицирования ВГС у больных ВИЧ/СПИДом (75%) отмечают у внутривенных наркоманов, а также у лиц, инфицированных при контакте с зараженной кровью или при переливании зараженной крови. У пациентов с коинфекцией (гепатит-ВИЧ) наблюдают быстрое прогрессирующее поражение печени, заканчивающееся ранним развитием цирроза печени.

За последние годы были разработаны и внедрены в кли-

ническую практику новые препараты против ВГВ, однако и давно известные средства, применяемые при лечении ВИЧ-инфекции: ламивудин, тенофовир, эмтрицитабин – обладают достаточно высокой активностью и в отношении ВГВ. Принимая во внимание широкое использование этих препаратов в лечении больных ВИЧ-инфекцией (в России – первых двух из них), можно говорить о возможности замедления прогрессирования хронического ГВ, или даже улучшения состояния печеночной ткани на фоне терапии. Что касается лечения хронического ГС, комбинированное применение пегилированного интерферона и рибаверина в течение года позволяет добиться устойчивой элиминации РНК ВГС не более чем у 40% больных с ВИЧ/ВГС-коинфекцией.

Адекватное ведение больных ВИЧ/СПИДом должно включать в себя своевременную диагностику и мониторинг хронического вирусного гепатита, с использованием неинвазивных методик оценки фиброза печени, вирусной нагрузки и своевременным назначением противовирусного лечения. Благодаря этому можно предотвратить или отсрочить развитие терминальных стадий поражения печени.

Гепатит В и ВИЧ-инфекция

Из 35 млн. ныне живущих больных ВИЧ/СПИДом у 3 млн. диагностирован хронический гепатит В. Распространенность ВГВ/ВИЧ-коинфекции характеризуется географической вариабельностью и зависит главным образом от преобладающих путей заражения. У коинфицированных пациентов увеличивается риск прогрессирования поражения печени и риск летального исхода от заболевания печени. В странах Северной Америки и Западной Европы более чем у половины больных ВИЧ/СПИДом мужчин-гомосексуалистов в анамнезе отмечают гепатит В, причем у 5-10% диагностируют хронический прогрессирующий ГВ. Частота встречаемости ВГВ/ВИЧ-коинфекции несколько ниже у лиц, употребляющих внутривенные наркотики, и существенно ниже у

лиц, инфицированных в ходе гетеросексуальных контактов.

Обследование на маркеры ВГВ больных ВИЧ/СПИДом.

Одной из основных причин неадекватного лечения вирусного ГВ у больных ВИЧ/СПИДом является отсутствие предварительных данных о хронической инфекции ВГВ. Необходимо всех инфицированных ВИЧ обследовать на маркеры ВГВ: HBsAg, анти-HBs, анти-HBc. Если выявляется HBsAg, необходимо дополнительное обследование: HBeAg, ДНК ВГВ и анти-ВГД.

У части ВИЧ-инфицированных пациентов с изолированным выявлением анти-HBc может выявляться ДНК ВГВ, т.е. латентная инфекция ВГВ. По мере прогрессирования иммунодефицита или после отмены антиВГВ – нуклеозидных аналогов возможна реактивация латентной инфекции ВГВ. Таким образом, у пациентов с анти-HBc, рекомендуют определение ДНК ВГВ.

Всех больных ВИЧ/СПИДом с вирусным ГВ необходимо регулярно обследовать на ДНК ВГВ, а HBeAg-позитивных пациентов, на HBeAg и анти-HBe для мониторинга сероконверсии. Периодичность обследования – не реже 1 раза в год для пациентов, не получающих противовирусную терапию по ГВ, и не реже 1 раза в 6 мес. – на фоне проведения терапии по ГВ.

У пациентов с циррозом печени и коинфекцией ВИЧ каждые полгода рекомендуют определять альфа-фетопротеин крови и проводить УЗИ брюшной полости. Для исключения варикозного расширения вен пищевода целесообразно выполнение эзофагогастродуоденоскопии. При выявлении варикозно расширенных вен следует решить вопрос о назначении бета-адреноблокаторов или их лигировании.

При принятии решения о лечении хронического ГВ у пациентов с коинфекцией ВИЧ рекомендуют учитывать следующие факторы:

- темпы прогрессирования изменений в печеночной ткани,
- выраженность поражения печени на текущий момент,
- вероятность положительного ответа противовирусную терапию,
- вероятность возникновения побочных эффектов и нежелательных проявлений,

– необходимость проведения антиретровирусной терапии (АРВТ) ВИЧ.

Вопрос о назначении противовирусного лечения ГВ целесообразно решать у пациентов с коинфекцией ВИЧ в тех случаях, когда выявляют вирусемию ВГВ и повышенную активность АлАТ, так как в этих случаях обычно наблюдается достаточно выраженное воспаление печеночной ткани. На фоне ВИЧ/СПИДа отмечают быстрое прогрессирование хронического ГВ в цирроз. Кроме того, по мере прогрессирования иммунодефицита снижается вероятность ответа на противовирусную терапию.

Цели лечения пациентов хроническим ГВ (вне зависимости от наличия коинфекции ВИЧ):

- достижение HBeAg-сероконверсии у HBeAg-положительных пациентов,
- нормализация АлАТ,
- достижение устойчивого подавления репликации ВГВ,
- улучшение гистологического состояния печени,
- уменьшение выраженности декомпенсации состояния печени у пациентов на поздних стадиях цирроза печени,
- снижение риска развития ГЦК.

В настоящее время основным критерием, определяющим эффективность терапии ГВ является подавление репликации вируса. Известна взаимосвязь между уровнем вирусной нагрузки и риском развития цирроза печени и ГЦК вне зависимости от HBeAg и степени повышения АлАТ.

К факторам, способствующим улучшению эффективности противовирусной терапии относят:

- низкий уровень ДНК ВГВ в плазме крови,
- HBeAg-положительный ГВ,
- повышенный уровень АлАТ.

Показаниями к противовирусному лечению ГВ у коинфицированных ВИЧ являются:

- вирусная нагрузка больше 2000 мЕД/мл, независимо от HBeAg,
- повышение активности АлАТ.

Если уровень вирусной нагрузки ниже 2000 мЕД/мл и АлАТ в норме, то показанием к назначению лечения может являться наличие фиброза F>2.

На поздних стадиях фиброза или при циррозе печени показанием к лечению является любой определяемый уровень вирусной нагрузки.

Противовирусные препараты для лечения хронического ГВ у больных ВИЧ/СПИДом.

Препараты интерферона-альфа. На сегодняшний день для лечения хронического ГВ используют не стандартную, а пегилированную форму интерферона-альфа. Возможности терапии данными препаратами ограничены по причине частых побочных эффектов (гриппоподобный синдром, неврологические и психиатрические нарушения, угнетение функции костного мозга, дисфункция щитовидной железы и др.) и в связи с необходимостью инъекционного введения. Проведение терапии на основе ИФН у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ характеризуется меньшей вероятностью успеха и большей частотой токсических проявлений.

Таким образом, назначение ИФН целесообразно только:

- при отсутствии признаков декомпенсации цирроза печени,
- при отсутствии необходимости в проведении АРВТ,
- при достаточно высоких шансах на положительный терапевтический ответ на ИФН-альфа.

Показаниями к назначению препаратов ИФН-альфа, являются:

- HBeAg-положительный ГВ,
- повышенный уровень АлАТ,
- низкий уровень ДНК ВГВ в крови,
- выявление генотипов А и В вируса ГВ.

Продолжительность курса лечения обычно составляет 12 месяцев. Если на протяжении курса лечения не выявляют положительного ответа на проводимое лечение, то необходимо решить вопрос о назначении аналогов нуклеозидов.

Аналоги нуклеозидов назначают на длительное время

и сохраняют поддерживающие дозы препаратов при стойкой супрессии ВГВ. Больным гепатитом В с коинфекцией ВИЧ, не нуждающимся в АРВТ, в качестве монотерапии ГВ с осторожностью рекомендуют использовать *телбивудин*. Это единственный препарат, применяемый для лечения ГВ, не обладающий активностью в отношении ВИЧ. Однако, несмотря на то, что ВИЧ-специфическая активность телбивудина не подтверждена экспериментально, о наличии этого свойства говорится в недавно опубликованном клиническом отчете.

Препараты с двойным противовирусным эффектом и в отношении ВГВ, и ВИЧ: ламивудин, тенофовир, а также энтекавир (доказана возможность мутации M184V в геноме ВИЧ) никогда не следует использовать в виде *монотерапии* при лечении ГВ с коинфекцией ВИЧ, так как при этом имеется высокий риск развития лекарственной резистентности ВИЧ.

Более приемлемым вариантом проведения противовирусной терапии ГВ с коинфекцией ВИЧ считают раннее назначение АРВТ с включением *тенофовира* и *ламивудина* в качестве нуклеоз(т)идной основы, входящей в состав 3-компонентной схемы лечения. Подобная тактика лечения вполне оправдана в отношении пациентов с высокой вирусемией ВИЧ и/или при образе жизни, связанным с высоким риском, когда существенно увеличивается вероятность прогрессирования и/или передача ВИЧ другим субъектам.

Необходимо отметить, что при смене антиретровирусных препаратов, следует продолжать противовирусное лечение ГВ. В противном случае имеется риск внезапного и выраженного повышения уровня АлАТ, вследствие реактивации ВГВ. Кроме того, при лечении НВеАg-положительных коинфицированных пациентов целесообразно продолжение приема противовирусных препаратов на протяжении, как минимум 6 мес, после сероконверсии НВеАg перед решением вопроса об их отмене.

Гепатит С и ВИЧ инфекция

В последние годы все большее значение приобретает коинфекция вирусом гепатита С и вирусом иммунодефицита человека, в связи с высокой распространенностью заболеваний, вызванных этими вирусами и неблагоприятными клиническими последствиями. Частота развития СПИДа и смертность у ВИЧ-инфицированных продолжает снижаться в результате эффективной антиретровирусной терапии и профилактики оппортунистических инфекций. Одновременно в этой популяции отмечается рост частоты ВГС-инфекции и смертности от нее. О важности коинфекции свидетельствует ее распространенность и влияние на прогноз. Среди групп высокого риска следует выделить больных гемофилией и инъекционных наркоманов.

Из 35 млн ныне живущих с ВИЧ/СПИДом, примерно у 20% (7 млн) диагностирован хронический ГС.

По данным различных авторов, распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных пациентов варьирует от 33 до 59%, а у лиц, употребляющих внутривенно наркотические средства, может превышать 80%.

Как ВИЧ-инфекция для больных ВГС так и наоборот ВГС для ВИЧ-инфицированных, является серьезной клинической проблемой, в большой степени определяя характер течения заболевания и смертность больных.

Влияние ВИЧ-инфекции на ВГС. Исследования показали, что у коинфицированных пациентов наблюдается высокий уровень РНК ВГС, по сравнению с больными моноинфекцией ВГС. У больных с ВИЧ/ВГС коинфекцией сывороточные уровни РНК ВГС в 1,5 – 2 раза выше, чем у пациентов, инфицированных только ВГС, что отражает нарушение контроля репликации вируса в условиях иммунодефицита. Соответственно и концентрация РНК ВИЧ в печеночной ткани так же выше.

Наличие иммунодефицита сказывается на прогрессировании хронического гепатита С и развитии цирроза пече-

ни. Установлено, что низкое количество CD4 лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных увеличивает риск развития цирроза печени при наличии ХГС в 3-4 раза. При наблюдении в течение первых 10 лет цирроз печени развился у 14,9% больных с коинфекцией и только у 2,6% с ВГС моноинфекцией. Это связано с более выраженными воспалительными и фибротическими процессами в ткани печени и высокой скоростью фиброобразования. А также более высокой степенью развития апоптоза гепатоцитов. Причем у больных с генотипом 1 ВГС заболевание печени может прогрессировать быстрее, чем у пациентов с другими генотипами вируса.

В целом прогноз у больных циррозом печени, инфицированных ВГС и ВИЧ, плохой. У таких больных выше риск декомпенсации и смерти. Однако назначение в ранние сроки противовирусной терапии, может задержать декомпенсацию болезни.

ВИЧ-инфекция у больных ВГС может являться фактором риска для развития печеночной недостаточности, декомпенсации и связанной с ней гибелью больных.

Данные анализа причин смерти у коинфицированных ВИЧ/ВГС больных показали, что одной из лидирующих причин являются хроническая патология печени, ассоциированная с ВГС. Доля случаев смерти от терминального заболевания печени у ВИЧ-инфицированных возросла до 35-45%.

Конечная стадия заболевания печени как следствие ВГС-инфекции является лидирующей причиной смерти у ВИЧ-позитивных пациентов.

Доказано влияние ВИЧ-инфекции на течение ХГС с учетом возраста, употребления алкоголя, иммунного статуса и ассоциированных с вирусом гепатита С факторов. Коинфекция ВИЧ ухудшает исход ХГС, приводя к повышению уровня сывороточной РНК ВГС, усилению поражения печени и снижению устойчивого ответа на интерферонотерапию. Возраст и употребление алкоголя являются кофакторами, связанными с развитием цирроза печени и смертельным исходом. Риск возникновения цирроза печени выше у лиц, зло-

употребляющих алкоголем, и у ВИЧ-позитивных пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов ниже 200/мм³.

Полученные данные указывают на необходимость обследования всех ВИЧ-инфицированных на наличие и активность течения ГС для оценки возможности назначения противовирусной терапии с целью снижения риска развития цирроза печени и летального исхода от ГС. Кроме того, исследование активности гепатита и функций печени необходимо при назначении больному АРВТ.

Как известно, одним из путей передачи ВГС является перинатальный – от матери к ребенку. Частота перинатального инфицирования ВГС повышается среди женщин, коинфицированных вирусом иммунодефицита, по сравнению с женщинами без ВИЧ-инфекции: и составляет 22% - 25%, в то время как при наличии только ГС – 2-10%. На вероятность перинатального инфицирования ВГС скорее оказывает влияние не способ родоразрешения, а контакт с кровью матери плода во время родов. Существует зависимость между уровнем РНК ВГС у матери и вероятностью передачи вируса от матери ребенку.

Таким образом, среди факторов, увеличивающих вероятность перинатального инфицирования ВГС, можно выделить:

- коинфекцию ВИЧ в анамнезе,
- вирусемию ВГС более 10⁶ копий/мл.

Показана возможность получения ложноотрицательных результатов при исследовании анти-ВГС методом ИФА, у ВИЧ-инфицированных пациентов. Этому способствует состояние иммунодефицита, особенно при снижении CD4 клеток менее 100/мм³. Вследствие этого у ВИЧ-инфицированных при низких показателях CD4 лимфоцитов (<100/мм³), особенно, при наличии клинико-лабораторных или морфологических признаков воспалительного процесса в печени и отрицательном результате ИФА, необходимо осуществить ПЦР-диагностику ГС.

Влияние ВГС на ВИЧ-инфекцию. ГС также оказывает воздействие на течение ВИЧ-инфекции, что может сопрово-

ждаться развитием и прогрессированием СПИД-маркерных, оппортунистических заболеваний, снижением массы тела, снижением CD4 клеток менее 200/мм³ и соответственно приводить к прогрессированию ВИЧ-инфекции и возрастанию риска летального исхода вследствие развития СПИДа. Следовательно, ГС можно считать кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Получены данные о том, что у ВИЧ-инфицированных с коинфекцией ВГС концентрация РНК ВГС коррелирует с темпом прогрессирования ВИЧ-инфекции и смерти от СПИДа.

В случае применения АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов может развиваться гепатотоксичность. При этом наличие хронического гепатита С, а в особенности ГС и ГВ одновременно, может способствовать повышению риска гепатотоксичности во время лечения ВИЧ-инфекции, приводить к повышению активности трансаминаз, развитию обострения ХГ и печеночной недостаточности.

Острый гепатит С у ВИЧ-инфицированных. За последнее десятилетие в ряде крупных городов Европы и Северной Америки было зафиксировано несколько вспышек гепатита С у мужчин-гомосексуалистов. Вспышки заболеваемости отмечали прежде всего у лиц с беспорядочными половыми связями, при травматичных половых актах, а также у лиц с изъязвлениями, обусловленными заболеваниями, передающимися половым путем через дефекты слизистых оболочек (например, сифилис). Характерно, что у ВИЧ-инфицированных пациентов отмечают высокий уровень вирусемии ВГС, а хронический ГС формируется более чем в 80%. Таким пациентам рекомендуют раннее назначение противовирусной терапии ГС. У учетом возможности спонтанной элиминации ВГС, лечение целесообразно начинать через 12 недель с момента предполагаемого заражения. Однако значительное затягивание начала терапии снижает вероятность положительного терапевтического ответа. Учитывая то, что противовирусное действие ИФН может реализовать-

ся опосредовано через систему цитокинов, эффективность терапии может снижаться при иммунологических нарушениях у больных ВИЧ/СПИДом. С другой стороны, у этих пациентов вероятность элиминации ВГС в острую фазу значительно выше, чем при хроническом ГС. У пациентов с генотипами 2 и 3 ВГС наблюдают более высокую частоту положительного ответа на лечение, чем у пациентов с генотипами 1 и 4. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) более вероятен при повышенной активности АлАТ в острую фазу и при быстром ответе на фоне проводимой терапии. Вне зависимости от генотипа ВГС продолжительность лечения острого ГС у ВИЧ-инфицированных должна составлять 24 недели.

Лечение хронического гепатита С у больных ВИЧ/СПИДом.

Необходимость подобного лечения обусловлена двумя основными причинами:

- у ВИЧ-инфицированных пациентов быстрее прогрессируют патологические изменения в печеночной ткани вплоть до развития терминальной печеночной недостаточности;
- при наличии хронического гепатита С существенно снижается переносимость АРВТ, причем терапия сопряжена с более высоким риском гепатотоксичности.

Тем не менее, принципиально возможно предотвращение нежелательных исходов путем эффективного лечения хронического ГС. Так, подавление репликации ВГС позволяет добиться регрессии фиброза печени, а также снизить риск гепатотоксичности при проведении АРВТ.

Выделяют факторы, способствующие достижению УВО на специфическую терапию ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов. Данные факторы разделены на три категории.

Факторы организма:

- генетические факторы (принадлежность к европеоидной расе),
- более молодой возраст,
- минимальная выраженность фиброза печени,

- низкие значения индекса массы тела,
- отсутствие или минимальная выраженность инсулино-резистентности,
- отсутствие или минимальная выраженность стеатоза печени,
- высокое содержание CD4-лимфоцитов,
- отсутствие алкогольной и/или наркотической зависимости,
- отсутствие психиатрических заболеваний.

Свойства вируса:

- генотипы 2 и 3,
- низкий исходный уровень РНК ВГС,
- отсутствие РНК ВГС в крови через 4 недели лечения.

Лечение:

- адекватные дозы ПЭГ-ИФН
- расчет доз рибавирина с учетом массы тела,
- высокая приверженность пациентов к лечению,
- недопустимость комбинации с диданозином или зидовудином,
- при необходимости использование гемопоетических факторов роста (для коррекции побочных действий противовирусной терапии).

Вероятность положительного ответа на противовирусную терапию ГС во многом определяется характеристиками вируса. В частности генотипом ВГС и вирусной нагрузкой. Однако наиболее важными показаниями для противовирусного лечения считают степень выраженности фиброза печени, количество CD4 –лимфоцитов, а также мотивацию пациента.

Недавно было показано, что специфические генетические характеристики пациента также существенно влияют на успех лечения. При наличии полиморфизма гена ИЛ28В, кодирующего интерферон гамма-3 вероятность положительного терапевтического ответа на ПЭГ-ИФН в сочетании с рибавирином увеличивается. У европеоидов по сравнению с негроидной расой этот полиморфизм встречается несколько чаще, и этим объясняют неодинаковую вероятность ответа на лечение в данных этнических группах.

Наиболее важным фактором прогноза темпов прогрессирования заболевания у больных хроническим ГС считают *выраженность фиброза* печени. Именно степень выраженности фиброза необходимо оценивать перед назначением противовирусной терапии у пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ. У коинфицированных оценку выраженности фиброза рекомендуют проводить, используя неинвазивные методы: эластометрию и средства биохимической диагностики (Fibrotest). Указанные методы позволяют достаточно точно дифференцировать начальные и поздние стадии фиброза и с меньшей точностью – промежуточные стадии фиброза. В категории коинфицированных пациентов информативность диагностики с помощью биохимических тестов фиброза обычно невысока, учитывая частое назначение больным ВИЧ/СПИДом препаратов, которые могут повышать содержание в крови некоторых маркеров фиброза. Так известно, что на фоне приема атазанавира, возможно повышение уровня билирубина, повышение ГГТП при приеме ННИОТ, повышение холестерина при применении ИП, содержащих ритонавир.

Если фиброз печени не вызывает сомнений и у пациента выявляется РНК ВГС, то необходимости в выполнении биопсии печени для определения стадии фиброза перед назначением противовирусного лечения нет. Чем выше степень фиброза, тем более оправдано назначение ПЭГ-ИФН с рибавирином, по сравнению со стандартным интерфероном у коинфицированных лиц.

При наличии у коинфицированных пациентов цирроза печени в стадии декомпенсации (асцит, желудочно-кишечные кровотечения, печеночная энцефалопатия и др.) в состав терапии не рекомендуют включать ПЭГ-ИФН, учитывая высокий риск возникновения опасных для жизни побочных действий. Однако, при компенсированном циррозе печени, можно назначать ПЭГ-ИФН в сочетании с рибавирином, так как шанс положительного ответа на лечение составляет около 25%, и состояние пациентов улучшается после снижения репликации ВГС.

Известно, что эффективность терапии ГС зависит от исходного *количества CD4-лимфоцитов*. Вероятность терапевтического успеха тем ниже, чем меньше исходное содержание CD4-лимфоцитов. Противовирусное лечение ГС следует назначать пациентам, у которых содержание CD4-лимфоцитов превышает 350 клеток/мм³.

У коинфицированных пациентов с низким содержанием CD4-лимфоцитов, в первую очередь должна проводиться АРВТ.

При планировании лечения коинфицированных пациентов с высоким содержанием CD4-лимфоцитов, вначале следует проводить лечение ГС. Всех ВИЧ-инфицированных пациентов с ГС следует рассматривать в качестве кандидатов на противовирусную терапию, принимая во внимание более высокий (по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами) риск прогрессирования поражения печени и развития терминальной печеночной недостаточности, а также с учетом более высокого риска токсического поражения печени после начала АРВТ. Принятие решения относительно начала и продолжительности терапии ГС должно осуществляться в индивидуальном порядке.

Противовирусное лечение ГВ противопоказано при тяжелых нейropsychических заболеваниях, а также при алкогольной и наркотической зависимости.

Лечение пациентов с содержанием CD4-лимфоцитов ниже 200 клеток/мм³ менее эффективно и связано с потенциальными рисками тяжелых побочных действий, поэтому не рекомендуется.

Для максимального увеличения вероятности положительного ответа на противовирусную терапию ГС, особенно при лечении коинфицированных пациентов рекомендуют *подбор оптимальных доз препаратов*:

– ПЭГ-ИФНа-2а (Пегасис) – 180 мкг/нед.

– ПЭГ-ИФНа-2b (Пегинтрон) – 1,5 мкг/кг нед.

в сочетании с Рибавирином – 13-15 мг/кг в сут. не зависимо от генотипа вируса.

Согласно рекомендациям Международной экспертной группы по лечению ВГС/ВИЧ (2007г.) и Европейского общества клинических исследований СПИДа (2008г.) предложен алгоритм лечения ВГС у больных ВИЧ/СПИДом в зависимости от генотипа вируса и вирусологического ответа (рис.18).

У пациентов с БВО (РНК ВГВ достигает неопределяемого уровня в ПЦР через 4 недели от начала лечения) и генотипами 2 и 3 ВГС продолжительность лечения может составлять 24 недели, генотипом 1 и 4 – 48 недель. Следует подчеркнуть, что продолжительность терапии в течении 24 нед у больных с генотипами 2 и 3 ВГС с БВО возможна лишь при условии исходно низкой вирусной нагрузки, при высокой приверженности пациентов к лечению, при отсутствии выраженного фиброза печеночной ткани, а также при расчете дозы рибаверина с учетом массы тела. В отношении остальных пациентов с генотипами 2 и 3 ВГС рекомендуют проведение стандартного курса продолжительностью 48 недель.

Если через 12 недель от начала лечения, независимо от генотипа, вирусная нагрузка ВГС снизилась более чем на 2 log - лечение продолжают до 24 недели. Если через 12 недель вирусная нагрузка не снизилась больше чем на 2 log – лечение рекомендуют прекратить в связи с неэффективностью и возможностью развития побочных действий.

Если к 24 неделе от начала лечения, по-прежнему, в крови обнаруживается РНК ВГС, то лечение прекращают.

Если РНК ВГС к 24 неделе лечения не обнаруживается, то лечение у больных с 2 и 3 генотипами ВГС продолжают 48 недель, а у пациентов с 1 и 4 генотипами - до 72 недель. Увеличение продолжительности лечения свыше 48 недель у пациентов с генотипом 1 и 4 ВГС может быть оправданным при отсутствии БВО, а также при хорошей переносимости препаратов.

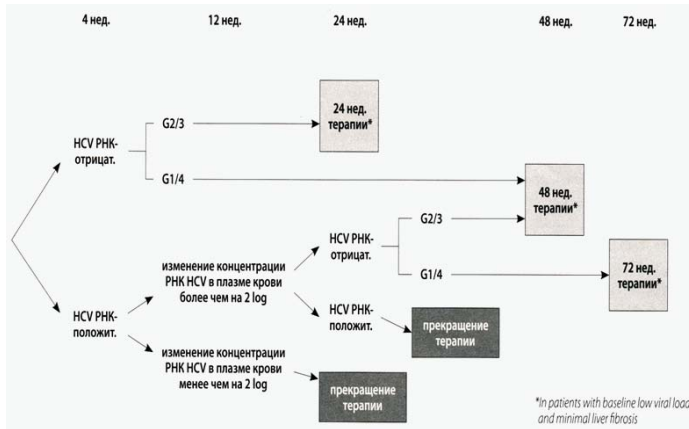


Рис.18. Определение оптимальной продолжительности HCV-специфической терапии у пациентов с HCV/ВИЧ-коинфекцией (по V.Soriano et al., 2010 г.).

Как известно, наличие ВИЧ инфекции может ускорять прогрессирование заболевания печени у пациентов с коинфекцией ВГС вследствие развития иммунодефицита, а также в результате предполагаемого прямого профибротического действия. Поэтому своевременное лечение ВИЧ инфекции путем подавления репликации вируса и восстановление уровня CD4-лимфоцитов (поддержания их количества на уровне >500 клеток/мм³) может играть существенную роль в замедлении прогрессирования поражения печени и, следовательно, в снижении смертности от печеночных заболеваний у пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГС. В большинстве современных рекомендаций оправдано начало АРВТ у пациентов с коинфекцией ВГС при уровне CD4-лимфоцитов < 500 клеток/мм³.

У пациентов, получающих противовирусное лечение ГС, сопутствующая АРВТ не должна отягощать лечение гепатита. Для этого:

- следует избегать назначения диданозина, зидовудина, ставудина, невирапина,

- учитывать отрицательный эффект взаимодействия абакавира и рибавирина,
- учитывать неврологическую токсичность эфавиренца,
- предполагать возможность развития гипербилирубинемии при приеме атазанавира.

Однако подобное потенциально отрицательное взаимодействие необходимо учитывать в индивидуальном порядке.

Показана связь между инсулиновой резистентностью и слабым ответом на противовирусное лечение. Следовательно, в ряде случаев необходимо модифицировать АРВТ до начала противовирусного лечения.

Вирусный гепатит D и ВИЧ-инфекция.

У ВИЧ-инфицированных пациентов течение инфекции ВГD характеризуется еще менее благоприятным прогнозом, чем без ВИЧ. Частота выявления анти-ВГD у ВИЧ-инфицированных HBsAg-положительных лиц составляет от 15% до 50% в зависимости от географической распространенности и категории групп риска. В странах Западной Европы и Северной Америки гепатит D чаще встречается у внутривенных наркоманов, чем у зараженных ВИЧ половым путем.

У большинства ВИЧ-инфицированных пациентов, серопозитивных по анти-ВГD, определяют РНК ВГD, что обычно связано с суперинфекцией.

Лечение хронического ГD интерфероном у ВИЧ-инфицированных пациентов редко оказывается эффективным. Высказывается предположение о том, что применение современных АРВ препаратов, таких как тенофовир, может быть в определенной мере эффективно и в отношении гепатита D, за счет угнетения репликации ВГD и замедления прогрессирования фиброза.

Хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома

Классификация хронических вирусных гепатитов

Классификация хронических гепатитов, принятая на Международном конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анжелесе (США) в 1994 г. учитывает четыре основных критерия оценки: этиологию, преимущественный патогенетический механизм, степень активности печеночно-клеточного воспаления и стадию фиброза (табл.9)

Таблица 9

Классификация хронических вирусных гепатитов

Этиология	Фаза	Степень активности	Стадия фиброза
Гепатит В	- репликативная - интегративная	Минимальная Низкая Умеренная Выраженная	0- без фиброза 1- слабо выраженный 2- умеренно выраженный 3- тяжелый фиброз 4- цирроз
Гепатит D	- репликативная - нерепликативная		
Гепатит С	- репликативная - нерепликативная		
Вирусный гепатит неverified	- обострения - ремиссии		

При хроническом гепатите В различают две фазы состояния вируса: *репликативную* и *интегративную*. Под фазой репликации понимают активную продукцию вируса в гепатоцитах, под фазой интеграции – встраивание вирусной ДНК в ядро клетки без активной репродукции вируса.

При гепатите С не происходит интеграции вирусного генома в клеточный, так как жизненный цикл этого вируса не включает промежуточную ДНК, следовательно интеграции не происходит и репликация принимает непрерывный характер. Однако при лабораторных исследованиях РНК ВГС в крови выявляется не всегда. Поэтому в течение хронического гепатита С выделяют репликативную фазу – когда РНК ВГС выявляется в крови и нерепликативную фазу – когда РНК ВГС не выявляется в крови.

Степень активности хронического гепатита устанавливают по результатам гистологического исследования ткани печени, а также по степени повышения уровня АлАТ (табл.10).

Степень выраженности печеночно-клеточного воспаления определяют, используя полуколичественные методы оценки гистологических критериев, т.е. индекс гистологической активности (ИГА) (табл.10).

Таблица 10

Индекс гистологической активности ХГ(по R.G.Knodell и соавт.,1981) в сопоставлении с клинической активностью с учетом шкалы METAVIR

Шкала METAVIR	ИГА в баллах	Степень активности ХГ
A0		отсутствует
A1	1-3	минимальная
A2	4-8	низкая
A3	9-12	умеренная
A4	13-18	выраженная

Таблица 11

Определение степени выраженности печеночно-клеточного воспаления по уровню повышения активности АЛАТ

Уровень АЛАТ выше нормы	Степень активности ХГ
в 1,5-2 раза	минимальная
в 2-5 раз	низкая
в 5-10 раз	умеренная
более чем в 10 раз	выраженная

Методы оценки фиброза печени.

Оценка выраженности фиброза печени традиционно осуществляется путем морфологического исследования ткани печени, полученной при пункционной биопсии. Полуколичественный (ранговый) метод для определения степени фиброза (индекс фиброза – ИФ) был впервые предложен R.G. Knodell в 1981 г. В настоящее время с помощью различных методик степень фиброза оценивают в баллах – от 0 до 4 (Knodell, METAVIR) или 6 (Ishak) баллов (табл. 11).

Таблица 12

Полуколичественные методы оценки фиброза печени

Стадия фиброза	Баллы	Knodell	METAVIR
F0	0	отсутствует	отсутствует
F1	1	расширение портальных трактов в результате фиброза	фиброз портальных трактов без образования септ
F2	2	-	фиброз портальных трактов с единичными септами
F3	3	мостовидный фиброз (порто-портальный или порто-центральный)	многочисленные септы
F4	4	цирроз	цирроз

Качественный анализ биоптата с использованием балльных систем оценки возможен при условии получения образца ткани печени длиной не менее 10-15 мм, который содержит как минимум 10 портальных трактов.

Биопсия печени имеет ряд ограничений:

- возможный риск осложнений при проведении биопсии печени (рефлекторная гипотония, кровотечение, в том числе массивное, подкапсульная гематома печени, повреждение соседних органов и др.), в том числе и с летальным исходом (в 0,01- 0,1% случаев);

- отсутствие, как правило, возможности оценки степени фиброза в динамике при длительном наблюдении (для этого необходимо частое повторное выполнение биопсии печени, что затруднительно в реальной клинической практике);

- недостаточная чувствительность метода в оценке степени фиброза вследствие малого объема исследуемой ткани печени (около 1/50000 части органа);

- возможность, как недооценки, так и переоценки тяжести поражения печени (наблюдается в 24-33% случаев);

- недостаточная воспроизводимость полученных результатов (один и тот же биоптат разные морфологи могут трактовать по-разному).

В настоящее время предлагается целый ряд неинвазивных методик оценки выраженности фиброза печени, среди которых наибольшее применение в клинической практике нашли эластометрия печени с помощью прибора Fibroscan (оценка фиброза на основании определения эластичности ткани печени) и Fibrotest (оценка фиброза печени на основании анализа нескольких сывороточных показателей).

Эластичность ткани печени (оценивается в килопаскалях [kPa]) определяется на основании скорости распространения в печени упругих волн, генерируемых прибором, и коррелирует с выраженностью фиброза. Объем ткани, подвергающийся исследованию, составляет до 6 см³, что значительно превосходит таковой при биопсии печени.

Fibrotest включает 5 биохимических показателей: альфа-

2-макроглобулин, гаптоглобин, аполиipoprotein A1, гамма-глутамилтранспептидаза и общий билирубин, на основании математического анализа которых определяется индекс, соответствующий определенной стадии фиброза.

В клинической практике часто для повышения достоверности и неинвазивной оценки выраженности фиброза печени сочетают проведение эластометрии печени и Fibrotest.

Стадия фиброза ориентировочно может быть установлена по результатам УЗИ: оценивают размеры печени, эхогенность, диаметр печеночных сосудов, размеры воротной, селезеночной вены и скорость кровотока в них, наличие спленомегалии.

При постановке клинического диагноза данные гистологического исследования сопоставляют с результатами клинического наблюдения и других методов исследования (биохимические показатели, серологические, молекулярно-биологические, УЗИ и т.д.).

Только на основании комплексного обследования возможно сформулировать клинический диагноз, который является руководством к действию по наблюдению и лечению больного.

Цирроз печени

Цирроз печени по определению ВОЗ – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры органа с образованием узлов. ЦП представляет собой финальную стадию ряда хронических заболеваний печени.

Диагностика.

Данные, позволяющие предположить диагноз цирроза печени:

Жалобы: на увеличение живота в объеме, периферические отеки, желтуху, общую слабость, тяжесть в правом подреберье, носовые кровотечения, повышение температуры тела, снижение массы тела, кожный зуд.

Осмотр: звездчатые телеангиэктазии, увеличение печени и селезенки, асцит, гидроторакс, отеки, геморрагические проявления, желтуха, пониженное питание, гинекомастия.

Лабораторные показатели: тромбоцитопения, макроцитоз, анемия, повышение уровня билирубина, активности печеночных ферментов (АсАТ, АлАТ, ЩФ, ГГТП), снижение содержания альбумина, ПТИ, положительные маркёры вирусов гепатитов.

Инструментальные данные: увеличение/уменьшение печени, изменение эхогенности паренхимы, увеличение селезенки, расширение сосудов портальной системы (vv. portae, lienalis) и замедление скорости кровотока в них, асцит, венозные коллатерали.

Исследования на амбулаторном этапе, позволяющие подтвердить ЦП:

- клинический анализ крови (с подсчетом тромбоцитов);
- биохимический анализ крови (альбумин, билирубин, АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ);
- коагулограмма;
- определение маркёров вирусных гепатитов (HBsAg, анти-ВГС);
- УЗИ органов брюшной полости;
- ЭГДС.

После получения результатов требуется решить, действительно ли это цирроз печени, если да, то установить его этиологию, тяжесть состояния (есть ли декомпенсация заболевания и осложнения), имеется ли необходимость в срочной госпитализации (для уточнения диагноза или лечения), трудоспособен ли пациент, какое лечение можно назначить на амбулаторном этапе.

Для оценки степени тяжести состояния больных ЦП применяется классификация печеночно-клеточной функции по Чайлду-Пью (табл.13).

Таблица 13

**Определение степени тяжести цирроза печени по
Чайлду-Пью**

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Энцефалопатия	0	I-II	III-IV
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо поддается лечению
Концентрация билирубина сыворотки крови, мкмоль/л (мг%)	Менее 34 (< 2,0)	34-51 (2,0-3,0)	Более 51 (> 3,0)
Уровень альбумина сыворотки крови, г	Более 35	28-35	Менее 28
Протромбиновое время (с), или протромбиновый индекс (%)	1 -3 (> 60)	4-6 (40-60)	Более 6 (< 40)
Питание	хорошее	среднее	сниженное

Каждый из показателей оценивают в баллах (1, 2 или 3). Интерпритацию осуществляют по следующим критериям:

- класс А (компенсированный) – 5-6 баллов;
- класс В (субкомпенсированный) – 7-9 баллов;
- класс С (декомпенсированный) – 10-15 баллов.

При сумме баллов менее 5 средняя продолжительность жизни пациентов составляет 6,4 года, при сумме 12 и более – 2 мес. К классу А относят амбулаторных больных, к классам В и С, как правило, госпитализируемых в стационар.

Прогноз жизни пациентов с ЦП во многом зависит от развития его осложнений, среди которых следующие.

- Печеночная энцефалопатия
- Кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка

- Асцит (с или без инфицирования асцитической жидкости)
- Гепаторенальный синдром
- Гипонатриемия разведения

Лечение

Цирроз печени в результате хронического инфицирования вирусом гепатита В.

Показания к противовирусной терапии.

Лечение больных циррозом, вызванным вирусом гепатита В, не зависит от уровня АлАТ, который может быть нормальным при декомпенсации заболевания.

Препараты интерферонового ряда могут назначаться пациентам с ЦП класса А, однако необходимо помнить о риске развития инфекционных осложнений и декомпенсации функции печени у этой группы больных.

Предпочтение следует отдавать аналогам нуклеот(з)идов. Наиболее мощной противовирусной активностью обладают телбивудин и энтекавир. Если в процессе терапии телбивудином на 24-й неделе получен отрицательный качественный тест на ДНК ВГВ, то риск развития резистентности к препарату в последующем минимален, следовательно, лечение им может быть продолжено.

Наблюдение за состоянием пациента, лабораторный контроль за показателями клинического, биохимического анализов крови и спектром вирусных маркёров, в том числе методом ПЦР, проводятся так же, как у больных ХГВ. В случае развития лекарственной резистентности изменение лечения осуществляется так же, как при ХГВ.

При нарушениях функции печени (ЦП классов В и С) назначаются аналоги нуклеот(з)идов; режим наблюдения и оценка эффективности лечения те же, что у пациентов с ХГВ.

Цирроз печени в результате хронического инфицирования вирусом гепатита С.

Показания к противовирусной терапии – стадия заболевания (цирроз печени) и определяемый уровень РНК ВГС.

Больные ЦП класса А могут получать лечение в стандарт-

ном режиме пегилированным или стандартным интерфероном и рибавирином, но требуется тщательный мониторинг побочных эффектов.

При декомпенсации цирроза пациенты должны находиться в Листе ожидания трансплантации печени.

Больным ЦП классов В и С препараты интерферона могут быть назначены в низких дозах, при развитии анемии и лейкопении, связанной с противовирусной терапией, возможно использование факторов роста.

Лечение и наблюдение за этими пациентами должны проводиться в специализированных лечебных учреждениях.

Цирроз печени в результате хронического инфицирования вирусом гепатита D.

Показания к противовирусной терапии – стадия заболевания (цирроз печени) и определяемый уровень РНК ВГD.

Больные ЦП класса А получают лечение в стандартном режиме пегилированным или стандартным интерфероном при тщательном мониторинге побочных эффектов. В случае декомпенсации ЦП пациенты должны находиться в Листе ожидания трансплантации печени.

Больным ЦП классов В и С препараты интерферона могут быть назначены в низких дозах, при развитии анемии и лейкопении, связанной с противовирусной терапией, возможно использование факторов роста.

Лечение и наблюдение за этими пациентами должно проводиться специализированных лечебных учреждениях.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Гепатоцеллюлярная карцинома во всем мире представляет собой важную проблему для системы здравоохранения по причине высокой заболеваемости, смертности (ежегодно в мире погибает более 1 250 000 человек) и быстрого прогрессирования. На сегодняшний день ГЦК по частоте встречаемости занимает 6-е место среди всех злокачественных опухолей у человека, и считается, что показатели заболеваемо-

сти продолжают повышаться в ближайшие десятилетия. К причинам повышения частоты ГЦК в популяции можно отнести в первую очередь увеличение числа больных ЦП, особенно с диагнозами вирусных гепатитов С и В, а также увеличение продолжительности жизни таких пациентов за счет широко внедренных и в некоторой степени эффективных методов патогенетической и симптоматической терапии.

Международное агентство по изучению рака в Лионе признало, что вирусы гепатитов В и С являются канцерогенными факторами. В разных странах у больных с ГЦК антитела к ВГС обнаруживаются в 20–75% случаев. Риск развития ГЦК у инфицированных вирусом гепатита С повышен более чем в 12 раз по сравнению со здоровыми людьми.

В последние годы благодаря программам активного наблюдения групп риска увеличивается частота выявления ГЦП на ранних стадиях. Несмотря на это, имеющиеся на сегодня методы радикального лечения немногочисленны, и большинство пациентов не восприимчивы к терапии на тех стадиях, когда опухоль уже обнаружена.

Скрининг. Факторами риска развития ГЦК являются наличие HBsAg и/или анти-ВГС, крупноузловой цирроз любой этиологии, мужской пол.

Больным из группы риска необходимо проводить скрининговое обследование: УЗИ и уровень АФП каждые 6 месяцев.

Стратегия предотвращения. Уменьшить заболеваемость больных ГЦК и увеличить их выживаемость можно только при применении методов первичной профилактики (вакцинация против гепатита В) и противовирусного лечения больных вирусными гепатитами В и С, а также при использовании активного скрининга в группах риска. Обнадёживают результаты исследований, свидетельствующие об уменьшении вероятности возникновения ГЦК, связанной с ВГС в группах больных, получающих современные препараты интерферона.

«Новые» вирусы гепатитов

Большинство гепатологов уверены, что существуют еще не открытые гепатотропные вирусы, с которыми ассоциировано не малое число случаев острого и хронического течения гепатита. Кроме того, клинически выраженное поражение печени могут вызывать и ряд хорошо изученных вирусов, не относящихся к гепатотропным (HSV, VZV, EBV, CMV и др.).

Согласно МКБ-10 подобные случаи острых и хронических гепатитов регистрируются под кодами:

V17 «Другие острые вирусные гепатиты»:

V17.8 – «Другие уточненные острые вирусные гепатиты».

V18.8 – «Другой хронический вирусный гепатит»:

V18.9 – «Хронический вирусный гепатит неуточненный».

V19 – «Вирусный гепатит неуточненный»:

V19.0 – «Неуточненный вирусный гепатит с комой»;

V19.9 – «Неуточненный вирусный гепатит без печеночной комы».

Среди кандидатов на роль гепатотропных вирусов за последние два десятилетия изучены представленные ниже вирусы.

Вирус гепатита G (ВГГ).

Вирус гепатита G, так же как и ВГС, относят к семейству Flaviviridae. Геном вируса представлен одноцепочечной молекулой РНК с позитивной полярностью. По своей организации он подобен РНК ВГС, т.е. структурные гены расположены у 5'области генома, а неструктурные – у 3'конца. Однако в отличие от РНК ВГС в РНК ВГГ отсутствует гипервариабельная область. Изоляты ВГГ удалось разделить на шесть генотипов.

Источники распространения вируса: больные острым, хроническим гепатитом G и его носители. ВГГ обнаружива-

ют в сыворотке, плазме, мононуклеарах и слюне. РНК ВГГ обнаружена в препаратах крови – факторах свертывания VIII и IX, иммуноглобулине для внутривенного введения. У доноров частота выявления РНК HGV – 1,4%.

Доказана парентеральная передача при переливании крови, в/в введении наркотиков (РНК ВГГ обнаружена у 88,9% лиц данной группы).

Предполагают половой путь инфицирования: у супругов, у мужчин гомо- и бисексуалов – зарегистрировано частое выявление РНК ВГГ. Показано, что частота выявления вируса увеличивается в зависимости от количества половых партнеров.

Перинатальное инфицирование ВГГ: у половины детей рожденных от матерей с наличием РНК HGV, также выявляют этот маркер.

Учитывая, что первое выделение вируса было осуществлено у больного острым гепатитом, было высказано предположение о гепатотропности ВГГ. Однако результаты последующих исследований установили отсутствие репликации ВГГ в гепатоцитах. Считается, что местом репродукции вируса является селезенка, клетки костного мозга и периферические мононуклеарные клетки крови (CD4+). Отсутствие клинически манифестной инфекции, вызываемой ВГГ, сделало правомочными следующие обозначения вируса: “случайный вирус-турист” или “безопасный вирус”.

Неожиданные результаты получены при изучении влияния ВГГ на течение ВИЧ-инфекции. Установлено, что коинфекция ВГГ у ВИЧ-инфицированных людей приводит к снижению смертности и улучшению клинических показателей инфекции. Кроме того, достоверно повышалась эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии. Позитивное действие ВГГ объясняют тем, что оболочечные белки этого вируса связывают молекулы CD81+ на Т-клетках и вызывают дозозависимую секрецию RANTES (естественного лиганда CCR5), который, в свою очередь, вызывает погружение CCR5 вглубь клетки-мишени, блокируя проникно-

вание ВИЧ. Выявлено, что количество отвечающих на интерферонотерапию больных гепатитом В и С коинфицированных ВГГ ниже, чем РНК ВГГ негативных. Коинфекция ВГГ при хроническом гепатите С служит маркером неэффективности лечения препаратами интерферона в течение 3 месяцев.

Интерес к этому вирусу связан с близостью свойств ВГГ и ВГС. Это открывает возможность использования вируса гепатита G и вызванной им экспериментальной инфекции в качестве модели изучения гепатита С. В отличие от гепатита С гепатит G можно моделировать на нечеловекообразных обезьянах, что значительно удешевляет проведение таких исследований, прежде всего востребованных при разработке вакцины против гепатита С.

ТТ вирусы, “Torque teno virusis”, или вирусы “тонкого ожерелья”, (TTV).

TTV – представляет собой частицу размером 30 -50 нм . Геном вируса представлен ДНК, имеющей кольцевую структуру протяженностью около 3800 нуклеотидов. Вирус ТТ называют первым членом нового семейства вирусов, которое могло быть обозначено *Circinoviridae*, род *Anellovirus*.

Сравнение штаммов ТТ вируса позволило выявить более 20 генотипов вируса. Кроме того, были дополнительно идентифицированы агенты, близкие к этому вирусу и имеющие общую систему организации генома.

Выявлены изоляты вируса, обозначенные YONBAN и SANBAN, отличающиеся по последовательностям ДНК от “прототипных” штаммов ТТV более, чем на 50%. Значительно большие различия зарегистрированы в изоляте вируса, обозначенном –“малый ТТ вирус”. Поиск вариантов ТТV позволил обнаружить несколько новых вирусов: TCHN-A, -B и TUS01, L01, L02, KAV. По структуре генома и свойствам эти вирусы близки к “прототипным” штаммам вируса ТТ.

Определение частоты выявления ДНК ТТV продемонстрировало повсеместное распространение этого вируса,

причем частота его обнаружения среди “здорового” населения может превышать 90%.

Циркуляция вирусов ТТ зарегистрирована у различных животных: обезьян, коров, свиней, цыплят. Удалось обнаружить ДНК ТТV в коровьем молоке.

Также как и при изучении ВГГ для ТТV окончательно не установлена его роль в развитии патологического процесса. Сегодня выдвинуто несколько предположений о возможной этиологической связи вирусов группы ТТ с развитием следующих патологических состояний человека:

– воспаление гепатоцитов. Описаны случаи развития клинически выраженного острого и хронического гепатита, которые с достаточно высокой долей достоверности можно связать с ТТ вирусом. Вероятно, такие случаи заболевания чаще должны регистрироваться у детей, так как подавляющее большинство взрослых ранее имели контакт с ТТ-вирусом;

– поражение эпителия желчных протоков – холангит. Не исключена триггерная роль ТТ вируса в развитии билиарного сладжа, холестероза и желчнокаменной болезни;

– заболевание легких. Более частое обнаружение ДНК ТТ вируса у больных идиопатическим легочным фиброзом позволило высказать предположение об этиологической связи вируса с этой патологией человека. В качестве косвенного подтверждения этого приводят данные по обнаружению ДНК ТТ вируса в носовых выделениях и эпителии слизистой носа;

– гематологические заболевания. Как известно, у некоторых больных возникновение апластической анемии пытаются связать с различными заболеваниями, этиологическим агентом которых являются вирусы гепатитов А, В и С, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус герпеса, парвовирусы и вирус иммунодефицита человека. Не стал исключением и ТТ вирус.

Сегодня не понятно, какие факторы определяют способность ТТ вируса вызывать эти заболевания. Не исключают, что

ведущее значение имеют определенные генотипы ТТ вируса или ТТ “подобные” вирусы. Возможно, что количественные характеристики вируса также влияют на этот процесс. Кроме того, мало информации о взаимном влиянии друг на друга ТТ вируса и других вирусов, в том числе вирусов гепатита.

SEN вирус (SENV).

Ранее неизвестный вирус был обнаружен в 1999 году в сыроворотке крови больного СПИД во время подъема активности сывороточных трансаминаз. При помощи одного из вариантов ПЦР были обнаружены последовательности ДНК, которые ранее у него не выявляли. Отсутствие в крови маркеров известных вирусов, способных вызвать гепатит, позволило расценить подъем активности ферментов как случай гепатита “ни А, ни G” и предположить, что выявленный агент представляет собой до сих пор неизвестный вирус, ответственный за развитие гепатита “ни А, ни G”. По инициалам первого больного, у которого был идентифицирован этот агент, вирусу присвоено обозначение SEN.

Молекулярно-вирусологические исследования SENV установили, что это небольшой безоболочечный вирус, содержащий одноцепочечную кольцевую ДНК (приблизительно 3800 нуклеотидов). По физико-химическим и структурным характеристикам этот вирус близок к TTV и может быть классифицирован как член семейства *Circinoviridae*. Исследования изолятов SEN вируса продемонстрировали существование как минимум восьми генотипов: А, В, С, D, E, F, G и H.

Несмотря на накопление информации о SEN вирусе и широте его распространения, главный вопрос о его этиологической роли в возникновении гепатита остается открытым. Повышенная частота выявления ДНК SENV среди больных острым гепатитом “ни А, ни G” может косвенно свидетельствовать о роли этого вируса в развитии гепатита. Однако большинство исследователей считает, что имеющихся данных недостаточно для такого заключения.

NF вирус.

Сообщение об обнаружении нового вируса, вызывающего гепатит, обозначенного “NF вирус”, появилось в апреле 2006 года после обнаружения ДНК-фрагментов ранее неизвестного вирусного агента у больных гепатитом “ни А, ни Е”.

Частота обнаружения у этих пациентов ДНК NF вируса составила 24,6%, в то время как у “здоровых” доноров крови – всего 2,8%. Исследование сывороток крови больных гепатитами С и В на наличие этого маркера вируса установило более частую регистрацию ДНК NF вируса у больных гепатитом С (24,0% и 13,6% соответственно).

NF вирус содержит одноцепочечную, переплетенную, вирусную ДНК. Предполагают, что размер частиц этого вируса менее 0,2 мкм, так как он проходит через фильтр с порами этой величины. Предполагают наличие двух форм вируса, содержащих нуклеокапсид с наружной оболочкой и без нее. Сравнение последовательностей фрагментов ДНК NF вируса с известными к сегодняшнему дню ДНК-содержащими вирусами позволяет предположить, что вновь идентифицированный вирус близок к Parvo- или Circo-вирусам. Возможно NF вирус является первым представителем нового вирусного семейства.

Ведение реконвалесцентов вирусных гепатитов в амбулаторно-поликлинических условиях

Независимо от этиологии ВГ после выписки из стационара проводится долечивание реконвалесцентов в амбулаторно-поликлинических условиях.

В течение первого месяца амбулаторного лечения следует предостерегать больных от выполнения тяжелой домашней работы и любых физических перегрузок. Разрешают прогулки, посещение поликлиники. Переход от щадящего режима к обычному образу жизни должен быть постепенным и продолжительность его зависит от этиологии вирусных гепатитов и особенностей течения реконвалесценции.

Рекомендуется употребление натурального меда, растворенного (1 чайная ложка) в стакане воды или отвара (утром пить воду комнатной температуры, вечером – в подогретом виде). Диету (5 стол) постепенно расширяют и через 1-3 месяца с учетом клинико-лабораторных показателей разрешают больному обычную пищу за исключением алкоголя, который запрещается употреблять в течение года. Реконвалесцентам, имеющим повышенную трансаминазную активность, целесообразно назначение препарата, содержащего мед, — «Метроп ГП». Данный мембранотропный, антиоксидантный препарат способствует более быстрой обратной динамике активности трансаминаз - маркера воспаления печени и, тем самым сокращает сроки реконвалесценции. Метроп ГП назначается подкожно в режиме – одна инъекция в три дня, курсом 10 инъекций.

В зимне-весенний период времени реконвалесцентам в качестве средств базисной терапии назначают комплексные витаминные препараты типа "Компливит", "Гептавит", "Ундевит", "Ревит" и др. Показаны минеральные воды типа Эссентуки, Смирновская, Арзни, Боржоми по 1/2 стакана 3 раза в день за 40 минут до еды в теплом виде, без газа.

Медикаментозная терапия проводится дифференцированно в зависимости от этиологии гепатита и характера остаточных явлений.

Вирусный гепатит А

Как правило, можно не использовать гепатопротекторы и ограничиться базисной терапией (режим, диета, витамины). Однако необходимо учитывать рекомендации врача стационара о продолжении проводимой там терапии.

При значительной и длительно сохраняющейся гипертрансаминаземии назначают дополнительное лечение: Метроп ГП, гептрал, мед, отвар шиповника, аскорутин, иногда карсил, силибор.

Наличие диспепсических явлений (урчание в животе, ощущение дискомфорта в эпигастрии и околопупочной области, нарушение стула) является показанием для назначения ферментных препаратов (фестал, энзистал, панзинорм и пр.).

Если пациента беспокоит чувство тяжести, боли в правом подреберье показано 5-фракционное дуоденальное зондирование для решения вопроса о типе дискинезии желчевыводящих путей и назначения, в зависимости от этого, соответствующей терапии.

Так, при *гипотонической* форме дискинезии рекомендуется специальная диета, включающая продукты с холекинетическим действием: растительное и животное масло, сметану, неострый сыр, яйца всмятку (2-3 раза в нед), овощные салаты, фрукты, соки, употребление минеральных вод с высокой минерализацией. Хороший эффект можно получить от употребления желчегонных растительных сборов. Хорошим желчегонным и слабительным действием обладает растительное масло, особенно тыквеол, (1 чайная ложка 3 раза в день за 30 мин до еды). Используют тюбажи с ксилитом, сорбитом или изюмом. Можно рекомендовать ФТЛ—10-15 сеансов амплипульса на область желчного пузыря.

При *гипертоническом* типе дискинезии больным назначают седативные средства, обладающие миорелаксацией (препараты из группы diaзепамов), отвары трав, применяемых в виде сборов (зверобой, мята, цветы липы, тысячелистник, лист березы, плоды шиповника). В полученный отвар добавляют 1 чайную ложку меда на 1 стакан, принимают в теплом виде перед сном. При этом типе дискинезии показаны спазмолитики в сочетании с холинолитиками и холеретики (холензим, аллохол и др.). Из гидрохолеретиков — минеральные воды с низкой минерализацией в теплом виде, без газа. Из ФТЛ— диатермия, электрофорез, тепловые процедуры на область желчного пузыря.

Вирусные гепатиты В, D, С.

Вирусные гепатиты В, D и С нередко приобретают затяжное течение с переходом в хронические формы. Долечивание этих больных должно проводиться с особой тщательностью. Кроме витаминов и минеральных вод, больному рекомендуется фитотерапия, ферменты и продолжение проводимой в стационаре терапии по рекомендации лечащего врача. В качестве естественных иммуномодуляторов отдают пред-

почтение натуральным продуктам, содержащим аскорбиновую кислоту (лимон, киви). Целесообразна медотерапия.

Лицам, имеющим сочетание вирусного и токсического поражения печени (алкоголизм, наркомания), предпочтительнее всего использование в патогенетической терапии Метропа ГП – 10 подкожных инъекций в режиме одна инъекция в три дня. Возможно применение гептрала по 400 мг 3 раза в день, эссенциале по 1-2 капсуле 3 раза в день, силибора по 1 таблетке 3 раза в день, левомина по 1 таблетке 3 раза в день.

Умеренно выраженный синдром цитолиза, биохимическим эквивалентом которого является гиперферментемия, служит показанием для назначения: Метропа ГП, гептрала, карсила (силибора), рибоксина (перорально и парентерально), липосомального витамина Е в сочетании с -каротином и аскорбиновой кислотой.

При длительной гиперферментемии и нарушении клеточного звена иммунитета (по данным иммунограммы) показано назначение иммуноориентированной терапии, которая должна проводиться под наблюдением врача-иммунолога.

Лечение остаточных явлений (дискинезии желчевыводящих путей, гипербилирубинемия) – см. гепатит А.

Астенический синдром, имеющийся у некоторых больных, является показанием для назначения адаптогенов растительного происхождения: настойки элеутерококка, левзеи, лохеина, пантокрина и др. Еще более эффективно назначение Метропа ГП или гептрала.

При отсутствии положительной динамики и нарастающих интоксикации, желтухи, гиперферментемии, билирубинемии показана повторная госпитализация в инфекционный стационар.

Ведение больных ХГ в амбулаторно-поликлинических условиях

Терапия больных ХГ установленной и не установленной этиологии, в т.ч. больных с циррозом печени должна учитывать степень активности патологического процесса, ведущий

синдром болезни, наличие признаков цирротической стадии и фазы вирусной инфекции (интеграции или репликации).

Базисная терапия.

- Диета – стол 5 с индивидуальными модификациями, комплекс витаминов, в особенности С, Р, Е, В6, В12, а также и другими в разумных терапевтических дозах, минеральные воды.

- Средства, нормализующие деятельность желудочно-кишечного тракта, препятствующие дисбактериозу, накоплению кишечных эндотоксинов, эндотоксинемии. К числу таких средств можно отнести эубиотики (бифиформ, линекс, лактобактерин, бифидумбактерин и др). Целесообразен прием лактулозы, при необходимости – ферментов (панкреатин, фестал, энзистал и др), кишечных антисептиков или плохо всасывающихся антибиотиков.

- Гепатопротекторы: Метроп ГП, ремаксол, гептрал, альфа-липоевая кислота, эссенциале, карсил и др.

- Лекарственные травы, обладающие противовирусным (зверобой, солодка, календула, чистотел и др.), слабовыраженным желчегонным и преимущественно спазмолитическим действием (расторопша, мята, спорыш и др.).

- Физиотерапевтические мероприятия, лечебная физкультура.

- Психологические (психотерапия, гипноз и т.п.), социально-профессиональные аспекты терапии и реабилитации (освобождение от тяжелой физической нагрузки, психосоциальная и социальная поддержка);

- Лечение сопутствующих заболеваний и состояний, симптоматические средства.

Синдромальная терапия, включающая специальные методы лечения.

Цитолитический синдром, выявляемый при ХГ, предполагает назначение мембраностабилизирующих препаратов (Метроп ГП, Ремаксол) и коррекцию диспротеинемии путем введения белкосодержащих препаратов (плазма, альбумин).

Холестатический синдром купируется путем назначения энтеросорбентов (полифепан, лактофильтрум, фильтрум, холестирамин, билигнин), а также, как показано в последние

годы, препаратов ненасыщенных жирных кислот (урсосан, урсофальк, урдокса, хенофальк и им подобные).

Аутоиммунный синдром требует назначения иммуноориентированной терапии: азатиоприм (имуран), делагил, кортикостероиды, системные энзимы (вобэнзим), плазмасорбция (дневной стационар).

При ХГ с бактериальной наслойкой показано назначение антимикробных средств (трихопол, ампициллин, аугментин и др.).

Характеризуя основные направления терапии хронических вирусных гепатитов, следует отметить целесообразность комплексной терапии, включающей комбинированную противовирусную терапию, в том числе интерфероны, на фоне базисной и синдромальной терапии.

Критерием назначения противовирусных препаратов является фаза репликации.

Этиотропная (противовирусная) терапия

Проводится в соответствии с показаниями и принципами рассмотренными ранее. При хроническом неverified вирусном гепатите показаниями к назначению ИФН может служить активность АлАТ, как показатель обострения болезни, в совокупности с клиническими данными.

В иммуноориентированной терапии ХГ, проводимой под наблюдением врача-иммунолога, используются индукторы интерферона (циклоферон, амиксин и др.), интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-2), препараты группы тиопозтинов (глутоксим, моликсан и др.).

Диспансерное наблюдение осуществляется пожизненно в кабинетах инфекционных заболеваний или специализированных гепатологических центрах.

Рекомендации по практическому использованию результатов определения маркеров вирусных гепатитов

В начале рассмотрим используемые в диагностической практике маркеры вирусных гепатитов и их клиническое значение (см. табл.13)

Таблица 14

Диагностические маркеры ВГ

Нозология	Маркер	Характеристика маркера	Клиническое значение
Гепатит А	IgM анти-HAV	антитела класса М к вирусу гепатита А	указывают на острую инфекцию
	IgG анти-HAV	антитела класса G к вирусу гепатита А	свидетельствуют о перенесенной инфекции или HAV-пастификации, сохраняются в крови пожизненно
Гепатит Е	IgM анти-HEV	антитела класса М к вирусу гепатита Е	указывают на острую инфекцию
	IgG анти-HEV	антитела класса G к вирусу гепатита Е	свидетельствуют о перенесенной инфекции или HEV-пастификации
Гепатит В	HBsAg	поверхностный антиген HBV	маркирует инфицированность HBV
	HBeAg	ядерный «е»-антиген HBV	указывает на репликацию HBV в гепатоцитах, высокую инфекциозность крови и высокий риск перинатальной передачи вируса
	HBcAg	ядерный «core» антиген HBV	маркирует репликацию HBV в гепатоцитах, обнаруживается только при морфологическом исследовании биоптатов печени и на аутопсии, в крови в свободном виде не выявляется
	анти-HBc (total) (HBcAb)	суммарные антитела к HBcAg	важный диагностический маркер, особенно при отрицательных результатах индикации HBsAg, используется для ретроспективной диагностики ГВ и латентного ГВ, при неverifiedированных гепатитах, определяют HBcAb без разделения на классы

	IgM анти-НВс (НВсAb IgM)	антитела класса IgM к ядерному антигену	один из наиболее ранних сывороточных маркеров ГВ, наличие его в крови указывает на острую инфекцию (фазу болезни), при хроническом ГВ маркирует репликацию HBV
	анти-НВе (НВеAb)	антитела к «е» антигену	может указывать на начало стадии реконвалесценции (исключение – мутантная форма HBV), маркер сероконверсии
	анти-НВс (НВсAb)	протективные антитела к поверхностному антигену HBV	указывают на перенесенную инфекцию или наличие поствакцинальных антител (их защитный титр от HBV-инфекции ≥ 10 МЕ/л); обнаружение же антител в первые недели ГВ прогнозирует развитие гипериммунного варианта фульминантного ГВ
	HBV-DNA	ДНК вируса ГВ	маркер наличия и репликации HBV
Гепатит D	IgM анти-HDV	антитела класса М к вирусу гепатита D	маркируют репликацию HDV в организме
	IgG анти-HDV	антитела класса G к вирусу гепатита D	свидетельствуют о возможной инфицированности HDV или перенесенной инфекции
	HDAg	антиген вируса GD	маркер наличия HDV в организме
	HDV-RNA	РНК вируса GD	маркер наличия и репликации HDV
Гепатит С	анти-HCV IgG	антитела класса G к вирусу гепатита С	свидетельствуют о возможной инфицированности HCV или перенесенной инфекции (определяются в скрининговых исследованиях)

	анти- HCV core IgM	антитела клас- са М к ядерным белкам HCV	указывают на текущую ин- фекцию (острая или хро- ническая в фазе реакти- вации)
	анти- HCV core IgG	антитела клас- са G к ядерным белкам HCV	свидетельствуют об инфициро-ванности HCV или перенесенной инфек- ции
	анти- HCV NS	антитела к не- структурным белкам HCV	обычно обнаруживаются в хронической стадии ГС, указывают на репликацию в настоящее время или в не- давнем прошлом
	HCV- RNA	РНК вируса ГС	маркер наличия и реплика- ции HCV
Гепатит G	HGV- RNA	РНК вируса ГG	маркер наличия и реплика- ции HGV

Примечание: При отсутствии в лаборатории тест-систем для отдельного определения антител класса IgM и IgG, исследуются суммарные антитела (анти-HBc, анти-HDV, анти-HCV). Клиническая интерпретация суммарных антител производится индивидуально с учетом эпидемиологического анамнеза и клинико-лабораторных показателей.

Далее рассмотрим интерпретацию результатов обследования некоторых категорий лиц (больных, реконвалесцентов, здоровых) на маркеры вирусных гепатитов. В таблице представлен ряд достаточно часто обнаруживаемых при исследовании сочетаний маркеров вирусных гепатитов, вызывающих затруднения у практических врачей при верификации диагноза (табл.14).

Таблица 15

Ориентировочные диагностические системы интерпретации данных при выявлении маркеров вирусных гепатитов.

Выявленные маркеры	Диагноз	Примечание
IgM анти-HAV и HBsAg	Вирусный гепатит А. Соп.: «носительство HBsAg».	При типичных признаках острого ГА. Необходимо тщательное клинико-лабораторное исследование для исключения ОГВ и ХГВ.
IgM анти-HAV, HBsAg, анти-HBc (total), IgG анти-HBc	Вирусный гепатит А. Соп.: хронический гепатит В (нерепликативная фаза).	При выявлении признаков хронического гепатита у больных острым ГА и отсутствии маркеров репликации (HBV-DNA, HBeAg, IgM анти-HBc).
IgM анти-HAV, HBsAg, анти-HBc (total), IgG анти-HBc, IgM анти-HBc HBeAg, HBV-DNA	Вирусный гепатит А. Соп.: хронический гепатит В (репликативная фаза).	При выявлении признаков хронического гепатита у больных острым ГА.
HBsAg, HBeAg, IgM анти-HBc, IgM анти-HDV,	Острая коинфекция ВГВ и ВГД.	При отсутствии IgG анти-HBc и клинико-анамнестических признаков обострения ХГВ
HDV-RNA, IgM анти-HDV, HBsAg	Острая суперинфекция ВГД.	При отрицательных результатах обследования на IgM анти-HBV (или низких титрах этих антител).

<p>Анти-HCV IgG</p>	<p>Реконвалесцент ВГС (или ВГС-пастификация) - при отрицательных результатах исследования на: IgM анти HCV и HCV-RNA. При невозможности подобного исследования</p>	<p>Только у практически здоровых при отсутствии эпидемиологических данных и клинико-лабораторных признаков поражения печени. Диспансерное наблюдение такое же, как при диагнозе «носительство HBsAg»</p>
<p>Анти-HCV IgG, анти-HCVcore IgM, HCV-RNA</p>	<p>Острый вирусный гепатит С.</p>	<p>При наличии эпидемиологических и клинико-лабораторных признаков острого гепатита и отсутствии маркеров других ВГ. Диспансерное наблюдение такое же, как и при ОГВ.</p>
<p>Анти-HCV IgG, анти-HCVcore IgM, анти-HCV NS, HCV-RNA</p>	<p>Хронический вирусный гепатит С (фаза реактивации).</p>	<p>При наличии клинико-биохимических признаков хронического поражения печени. Диспансерное наблюдение такое же, как при ХГВ.</p>
<p>Анти-HCV IgG анти-HCVcore IgG, анти-HCV NS</p>	<p>Хронический вирусный гепатит С (латентная фаза).</p>	<p>При отсутствии в крови HCV-RNA, анти-HCV core IgM и признаков клинико-биохимического обострения ХГС.</p>
<p>HBsAg, IgM анти-HBc, HBeAg, анти-HCV IgG, анти-HCVcore IgM, анти-HCVcore IgG, анти-HCV NS, HCV-RNA</p>	<p>Острый вирусный гепатит В Соп.: хронический вирусный гепатит С (фаза реактивации)</p>	<p>При наличии клинико-лабораторных признаков ОГВ. Сопутствующий диагноз является следствием детального клинико-лабораторного обследования на ГС.</p>

<p>HBsAg, IgM анти-НВс, HBeAg, анти-HCV IgG, анти-HCVcore IgG, анти-HCV NS</p>	<p>Острый вирусный гепатит В Соп.: хронический вирусный гепатит С (латентная фаза)</p>	<p>При наличии клинико-лабораторных признаков ОГВ. Сопутствующий диагноз является следствием детального клинико-лабораторного обследования на ГС.</p>
<p>HBsAg, IgM анти-НВс, HBeAg, Анти-HCV (total), анти-HCV core IgM, HCV-RNA</p>	<p>Острая коинфекция ВГВ/ВГС</p>	<p>При наличии лишь клинико-лабораторных и эпидемиологических признаков, характерных для острых вирусных гепатитов.</p>
<p>Анти-HCV IgG, анти-HCVcore IgM, HCV-RNA, HBsAg, анти-НВс (total), IgG анти-НВс</p>	<p>Острый вирусный гепатит С. Соп.: хронический гепатит В (интегративная фаза).</p>	<p>При наличии эпидемиологических и клинико-лабораторных признаков острого ГС.</p>
<p>Анти-HCV IgG, анти-HCVcore IgM, HCV-RNA, HBsAg, анти-НВс (total), IgG анти-НВс, IgM анти-НВс HBeAg, HBV-DNA</p>	<p>Острый вирусный гепатит С. Соп.: хронический гепатит В (репликативная фаза).</p>	<p>При наличии эпидемиологических и клинико-лабораторных признаков острого ГС и хронического ГВ.</p>

Список использованной литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Специфическая профилактика инфекции вируса гепатита В // Клиническая гепатология. – 2010. - №6(1). – С. 33-37.
2. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.- 288 с.
3. ВИЧ-инфекция и СПИД / под ред. В.В. Покровского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.
4. Десмет В., Гербер М., Хуфнегл Дж. Г. и др. Классификация хронического гепатита: Диагностика, определение степени тяжести и стадии течения // Росс. журн. Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 1995.- Т.5, № 2. – С. 38-45.
5. Ивашкин В.Т. Лечение и профилактика хронического гепатита В в России // Российские Медицинские Вести. – 2010. - № 1. – С. 65-70.
6. Игнатова Т.М. Хронический гепатит С и беременность // Клиническая гепатология. – 2009. - №5(1). – С. 32-38.
7. Избранные вопросы терапии инфекционных больных. Руководство для врачей / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб: Фолиант, 2005.- 912 с.
8. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова/ Вирусные гепатиты – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- С. 601- 670.
9. Исаков В.А. Современная терапия хронического вирусного гепатита С: какая длительность комбинированной терапии оптимальна и почему? // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2009. – Т.2, №1. – С. 9-12.
10. Лопаткина Т.Н. Латентная HCV-инфекция // Клиническая гепатология. – 2009. - №5(4). – С. 19-23.
11. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук.: Пер. с нем. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.- 720 с.
12. Михайлов М.И. Вирусы гепатита // Клиническая гепа-

тология. – 2009. - №5(1). – С. 15-24.

13. Мухин Н.А., Лопаткина Т.Н., Игнатова Т.М. и др. Внепеченочные проявления хронических заболеваний печени // Клиническая гепатология. – 2008. - №4(4). – С. 34-39.

14. Руководство по инфекционным болезням /Под ред. Ю.В. Лобзина. СПб: Фолиант, 2003.- 1034с.

15. Сюткин В.Е. Хронический гепатит В: выбор стратегии лечения (интерферон- α или аналоги нуклеозидов?) // Клиническая гепатология. – 2008. - №4(4). – С. 11-13.

16. Рахманова А.Г., Неверов В.А., Пригожина В.К. Инфекционные болезни: руководство для врачей общей практики (2-е изд.) – СПб: Питер, 2001. – 576 с.

17. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Росс. журн. Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2010.- Т.20, № 6. – С. 4-60.

18. Срахі А. Клинические рекомендации EASL: ведение больных инфекцией, вызванной вирусом гепатита С // Best Clinical Practice (Russian edition) – 2011, вып.1 – С. 13-37.

19. Dalton H.R., Bendall R., Ijaz S., Banks M. Гепатит Е в развитых странах // The Lancet Infectious Diseases. Russian edition – V.1. – I.1. – 2010. – P. 66-77.

20. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50. – P. 227–242.

21. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 973–977.

22. Fellay J, Thompson AJ, Ge D, et al. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C // Nature. – 2010. – 464 (7287). – P.405-408.

23. Ikeda K., Arase Y., Kobayashi M. et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients // Dig. Dis. Sci. – 2006. – Vol. 51. – P. 603–609.

Kuntz E., Kuntz H. Hepatology: Principles and Practice. Spinger-Verlag.-2006.-906 p.

24. Lok A.S., McMahon B.J. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45, N 2. – P. 507–539.

25. Lok A.S., McMahon B.J. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B: Update 2009 // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50. – P. 661–662.

26. Soriano V., Vispo E., Labarga P., Medrano J., Barreiro P. Viral hepatitis and HIV co-infection. Review Article. *Antiviral Research*, 2010.-v. 85.- 1.- p. 303-315

27. Webster D.P., Klenerman P., Collier J., Jeffery K.J.M. Разработка новых методов лечения гепатита С // *The Lancet Infectious Diseases*. Russian edition – V.1. – I.1. – 2010. – P. 45-54.

28. Yuen M-F., Fung J., Ka-HoWong D., Lai C-L. Профилактика и преодоление резистентности к препаратам для лечения гепатита В // *The Lancet Infectious Diseases*. Russian edition – V.1. – I.1. – 2010. – P. 55-65.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Утверждаю
Главный государственный
санитарный врач
Российской Федерации,
Первый заместитель
Министра здравоохранения
Российской Федерации
Г.Г.ОНИЩЕНКО
1 февраля 2000 года

Дата введения - 1 июля 2000 года

Санитарные правила «Профилактика вирусных гепатитов» СП 3.1.958-00

3.1. Профилактика инфекционных заболеваний

Профилактика вирусных гепатитов.

Общие требования к эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами.

Санитарно - эпидемиологические правила СП 3.1.958-00

1. Утверждены Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 29 февраля 2000 г., введены в действие 1 июля 2000 г.

2. Введены впервые.

3. Регистрации не подлежат, т.к. носят организационно - технический характер (письмо Минюста России от 16.03.00 N 1796-ЭР).

Федеральный закон «О санитарно - эпидемиологическом благополучии населения» N 52-ФЗ от 30.03.99 г. "Государственные санитарно - эпидемиологические правила и нормативы (далее - санитарные правила) - нормативные правовые акты, устанавливающие санитарно - эпидемиологические требования (в том числе критерии безопасности и (или) безвредности факторов среды обитания для человека, гигиенические и иные нормативы), несоблюдение которых создает угрозу жизни или здоровью человека, а также угрозу возникновения и распространения заболеваний" (статья 1).

"Соблюдение санитарных правил является обязательным для граждан, индивидуальных предпринимателей и юридических лиц" (статья 39).

"За нарушение санитарного законодательства устанавливается дисциплинарная, административная и уголовная ответственность" (статья 55).

Содержание:

1. Область применения
2. Нормативные ссылки
3. Общие положения
4. Первичные мероприятия, проводимые в очагах вирусных гепатитов (ВГ)
5. Противоэпидемические и профилактические мероприятия при вирусных гепатитах с фекально-оральным механизмом передачи возбудителей
 - 5.1. Гепатит А (ГА)
 - 5.2. Гепатит Е (ГЕ)
6. Противоэпидемические и профилактические мероприятия при парентеральных вирусных гепатитах
 - 6.1. Гепатит В (ГВ)
 - 6.2. Гепатит D (ГD)
 - 6.3. Гепатит С (ГC)
 - 6.4. Контингенты, подлежащие обязательному обследованию на HBsAg и анти-ВГC в крови методом ИФА

6.5. Гепатит G (ГГ)

7. Вирусные гепатиты сочетанной этиологии (микст-ВГ)

8. Вакцинопрофилактика гепатита В

1. Область применения

1.1. Настоящие санитарно - эпидемиологические правила (далее - санитарные правила) разработаны в соответствии с Федеральным законом "О санитарно - эпидемиологическом благополучии населения" (30.03.99 N 52-ФЗ), Федеральным законом "Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний" (17.09.98 N 157-ФЗ), "Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан" (22.07.93 N 5487-1) и Положением о государственном санитарно - эпидемиологическом нормировании, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 05.06.94 N 625, и изменениями и дополнениями, внесенными Постановлением Правительства Российской Федерации от 30.06.98 N 680.

1.2. Санитарные правила устанавливают основные требования к комплексу организационных, лечебно - профилактических, гигиенических и противоэпидемических мероприятий, проведение которых обеспечивает предупреждение распространения заболеваний вирусными гепатитами.

1.3. Соблюдение санитарных правил является обязательным для граждан, индивидуальных предпринимателей и юридических лиц.

1.4. Контроль за выполнением настоящих санитарных правил осуществляют органы и учреждения госсанэпидслужбы России.

2. Нормативные ссылки

2.1. Федеральный закон от 30 марта 1999 г. N 52-ФЗ "О санитарно - эпидемиологическом благополучии населения".

2.2. "Основы законодательства Российской Федерации об

охране здоровья граждан", принятые Верховным Советом Российской Федерации и подписанные Президентом Российской Федерации 22.07.93 N 5487-1.

2.3. Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. N 157-ФЗ "Об иммунопрофилактике инфекционных болезней".

2.4. Положение о государственном санитарно - эпидемиологическом нормировании, утвержденное Постановлением Правительства Российской Федерации от 5 июня 1994 г. N 625, и изменения и дополнения, внесенные Постановлением Правительства Российской Федерации от 30 июня 1998 г. N 680.

3. Общие положения

3.1. Вирусные гепатиты (ВГ) - особая группа антропонозных инфекций, вызываемых возбудителями с выраженными гепатотропными свойствами.

По этиологической структуре, патогенезу, эпидемиологии, клинике и исходам эти заболевания крайне неоднородны. Различают 6 самостоятельных нозологических форм с известными возбудителями, обозначаемыми как вирусы гепатитов А, В, С, D, Е, G, а также другие гепатиты, этиология которых слабо изучена или не установлена.

3.2. В целях предупреждения возникновения и распространения вирусных гепатитов необходимо своевременно и в полном объеме проводить комплексные организационные, лечебно - профилактические, гигиенические и противоэпидемические мероприятия.

3.3. Для профилактики внутрибольничного заражения парентеральными вирусными гепатитами первостепенное значение имеют меры, направленные на предупреждение заражения вирусами гепатитов В, D, С и G при использовании изделий медицинского назначения: в т.ч. инструментов, загрязненных кровью и другими биологическими жидкостями, а также при переливании крови и/или ее компонентов.

После использования все изделия медицинского назначе-

ния подлежат дезинфекции с последующей предстерилизационной очисткой и стерилизацией.

Проведение таких мероприятий регламентируется соответствующими нормативными правовыми документами, а также организационно - распорядительными документами Минздрава России.

4. Первичные мероприятия, проводимые в очагах вирусных гепатитов (ВГ)

4.1. Первичные мероприятия, направленные на локализацию и ликвидацию очага, осуществляет врач лечебно - профилактического учреждения (ЛПУ) или другой медицинский работник, выявивший больного.

4.2. Выявление больных вирусными гепатитами осуществляют медицинские работники учреждений здравоохранения независимо от форм собственности и ведомственной принадлежности при амбулаторном приеме, посещении больного на дому, устройстве на работу и периодических медицинских осмотрах определенных групп населения, наблюдении за детьми в коллективах, при обследовании контактных в очагах инфекции, а также лабораторном обследовании лиц из групп высокого риска заражения вирусом гепатитов А, В, С, D, G (медицинские работники, пациенты отделений гемодиализа, доноры, персонал учреждений службы крови и др.).

4.3. Этиологическая расшифровка случаев гепатита в инфекционных стационарах и других лечебно - профилактических учреждениях, как правило, осуществляется в течение 5 дней. Более поздние сроки установления окончательного диагноза допускаются при наличии микст - инфекции, хронических форм гепатита В (ГВ) и гепатита С (ГС), сочетании ВГ с другими заболеваниями.

4.4. Больные острой и впервые выявленной хронической формами вирусных гепатитов подлежат обязательной регистрации в центрах государственного санитарно - эпидемио-

логического надзора (ЦГСЭН) и, как правило, госпитализации в инфекционные стационары.

4.5. При установлении диагноза гепатита А (лабораторно подтвержденного обнаружением в крови анти-ВГА IgM) допускается лечение на дому при обеспечении динамического клинического врачебного наблюдения и лабораторного обследования, проживании больного в отдельной благоустроенной квартире, отсутствии контактов с работниками лечебных, детских, пищевых и приравняемых к ним учреждений, а также детей, посещающих коллективы, обеспечении ухода за больным и выполнении всех мер противоэпидемического режима.

4.6. При выявлении больного вирусным гепатитом медицинский работник лечебно - профилактического учреждения (семейный врач, врач участка, детского учреждения, госпитальный эпидемиолог, др.) организует и осуществляет комплекс первичных противоэпидемических мероприятий, направленных на предупреждение заражения окружающих. Выявляются лица, имевшие контакт с больным в период его заразительности. Контактные подлежат учету, обследованию и наблюдению. Сведения о них фиксируются в листе медицинского наблюдения.

4.7. В очагах ВГ необходимо выявить детей, посещающих организованные коллективы, лиц, участвующих в приготовлении пищи и реализации пищевых продуктов, персонал интернатных учреждений, доноров крови и других биологических материалов, беременных, подростков, работников детских учреждений, персонал службы крови и других медицинских работников. С контактными проводят беседы о мерах профилактики вирусных гепатитов, о симптомах этих заболеваний, осуществляют клиническое и лабораторное обследование для выявления больных и носителей вирусов.

4.8. Медицинский работник лечебно - профилактического учреждения (ЛПУ), независимо от формы собственности и ведомственной принадлежности, выявивший больного ВГ, подает экстренное извещение установленной формы в территориальный ЦГСЭН. Каждый случай ВГ вносится в жур-

нал регистрации инфекционных заболеваний.

4.9. Врач - эпидемиолог ЦГСЭН проводит эпидемиологическое обследование каждого случая острого и хронического вирусного гепатита в детском учреждении, стационаре, санатории, в производственных условиях. Необходимость проведения эпидемиологического обследования очага по месту жительства определяется эпидемиологом.

По результатам эпидемиологического обследования заполняется карта обследования или составляется акт. В зависимости от результатов обследования эпидемиолог конкретизирует, дополняет или расширяет объем и характер санитарно - противоэпидемических (профилактических) мероприятий и назначает дополнительные обследования контактных: определение IgM антител к вирусам гепатита А, В, С (анти-ВГА, анти-НВсog IgM, анти-ВГС), антигена вируса ГА в фекалиях и HBsAg в крови.

4.10. После госпитализации больного в очаге организуют заключительную дезинфекцию, объем и содержание которой зависят от характеристики очага. Дезинфекционные мероприятия осуществляют в границах очага, определяемых эпидемиологом.

4.11. Расследование групповых заболеваний ВГ, связанных с общим водопользованием, питанием, медицинскими и немедицинскими манипуляциями, проводят комплексно, под руководством врача - эпидемиолога с участием специалистов санитарно - гигиенических и лабораторных подразделений ЦГСЭН, а также заинтересованных служб и ведомств.

5. Противоэпидемические и профилактические мероприятия при вирусных гепатитах с фекально - оральным механизмом передачи возбудителей

5.1. Гепатит А (ГА)

5.1.1. При проведении мероприятий в очагах (прежде всего в детских коллективах) необходимо обеспечить раннее выявление среди контактных больных этой инфекцией (осо-

бенно со стертой и безжелтушной формами), организовать их регулярное клиническое обследование (наблюдение за цветом склер, окраской мочи, размером печени и селезенки).

5.1.2. Эпидемиологический надзор за гепатитом А обеспечивает целенаправленность, содержание, объем и время проведения мер по профилактике ГА. Надзор включает в себя 3 части: информационную, диагностическую и управленческую.

5.1.3. Сбор всей первичной информации, ее оценку, обработку, анализ (эпидемиологическую диагностику) осуществляют эпидемиологи и другие специалисты ЦГСЭН в оперативном порядке или в процессе проведения ретроспективного эпидемиологического анализа. Результаты оперативного анализа являются основой для принятия экстренных управленческих решений. Выводы ретроспективного анализа используются для определения прогноза заболеваемости и разработки перспективных целевых программ по снижению заболеваемости.

При проведении оперативного анализа должна приниматься во внимание следующая информация: ежедневные сведения по поступившим "экстренным извещениям" о всех больных вирусными гепатитами и особо о больных сотрудниках эпидемически значимых объектов, о каждом значимом для ГА отклонении от нормы результатов исследования воды, пищевых продуктов, аварийных ситуациях, ремонтных работах, случаях нарушения технологии и санитарно - противоэпидемического режима на объектах надзора, вводе в действие новых таких объектов; поступление сведений о качестве проводимых профилактических мероприятий и результатах проводимых с определенной периодичностью санитарно - бактериологических, санитарно - вирусологических исследований (определение колифагов, энтеровирусов, антигена вируса ГА и др.).

Интенсивность и динамику заболеваемости следует оценивать с периодичностью не более 3 - 7 дней, сопоставляя с "контрольными" уровнями, характерными для своей территории в соответствующий период и в условиях благопо-

лучной по ГА ситуации. Оперативно оценивается уровень и динамика заболеваемости отдельных возрастных и социальных групп населения, а также очаговость в детских и при необходимости в других учреждениях.

Ретроспективный эпидемиологический анализ ГА осуществляется на основе информации, поступающей в течение каждого года, сведений устойчивого характера, отражающих санитарно - гигиенические, демографические особенности территории, ее отдельных частей и конкретных эпидемиологически значимых объектов. Этот анализ направлен на выявление основных закономерностей проявления ГА на конкретных территориях и на основании многолетних данных, характеризующих эти особенности, разработку комплексных программ, направленных на снижение заболеваемости ГА.

В процессе анализа оценивается качество специфической диагностики ГА, интенсивность эпидемического процесса в целом на обслуживаемой территории и особо на отдельных ее участках с определением территорий риска. Многолетнюю динамику заболеваемости оценивают в течение 15 - 20 лет и определяют ее тенденции.

Оценивается помесечная динамика заболеваемости, в основу которой берутся даты заболевания. Оценивается заболеваемость отдельных возрастных, социальных, профессиональных групп населения и отдельных коллективов, выявляются группы и коллективы риска.

Анализируется качество и эффективность профилактических (качество питьевой воды, санитарно - противоэпидемический режим на объектах надзора, специфическая профилактика и др.) и противоэпидемических мероприятий (полнота и своевременность выявления больных, качество специфической диагностики, доля зарегистрированных безжелтушных форм ГА, полнота госпитализации, очаговость ГА в семьях и коллективах и др.).

5.1.4. Меры профилактики в отношении источников ВГА (активное и раннее выявление) имеют вспомогательное значение. Они наиболее важны в коллективах детей, среди ра-

ботников организаций общественного питания, торговли пищевыми продуктами и других организаций.

Лица, подозреваемые как источник инфекции, подвергаются углубленному клинико - лабораторному обследованию (с определением активности аланин - аминотрансферазы и обследованию на наличие маркеров ГА, прежде всего выявление анти-ВГА IgM в крови).

5.1.5. В комплекс мер по профилактике ГА входит как пассивная (введение иммуноглобулина человеческого нормального), так и активная иммунизация - вакцинация.

5.1.6. Для активной иммунизации против ГА применяют инактивированные вакцины отечественного и зарубежного производства, которые вводят дважды с интервалом в 6 - 12 месяцев.

Вакцинация показана прежде всего детям, проживающим на территориях с высоким уровнем заболеваемости этой инфекцией (возрастные группы определяются данными эпиднадзора), медицинским работникам, воспитателям и персоналу детских дошкольных учреждений, работникам сферы обслуживания населения и, прежде всего, занятым в организациях общественного питания, водопроводных и канализационных сооружениях. Прививки также показаны лицам, выезжающим в гиперэндемичные по гепатиту А регионы и страны (туристы, лица, работающие по контракту, военнослужащие), а также контактным лицам в очагах по эпидпоказаниям.

Массовую вакцинацию против гепатита А не проводят.

5.1.7. При отсутствии условий оставления больных ГА на дому их госпитализируют в инфекционные отделения. Проводится заключительная дезинфекция, которую организует врач - эпидемиолог ЦГСЭН.

5.1.8. Эпидемиологическое обследование в очагах ГА проводится врачом - эпидемиологом ЦГСЭН или, по его усмотрению, помощником эпидемиолога.

Эпидемиолог уточняет границы очага, разрабатывает и реализует меры по его ликвидации. В границы очага вклю-

чаются детские и трудовые коллективы, стационары, санатории и др., в которых больной был в конце инкубации и в первые дни болезни. Об этом эпидемиолог ЦГСЭН ставит в известность руководителей указанных учреждений.

5.1.9. Всех лиц, проживающих в границах очага, подвергают осмотру в день регистрации больного и медицинскому наблюдению в течение 35 дней со дня разобщения с источником. Лица, подозреваемые как источник инфекции, подвергаются клиничко - лабораторному обследованию, включая определение маркеров ГА (анти-ВГА IgM в крови, антиген вируса ГА в фекалиях). Определяют активность аминоксифераз в крови.

О контактных детях, воспитывающихся и обучающихся в коллективах, ставят в известность медицинский персонал этих учреждений. Детей допускают в коллективы с разрешения педиатра и эпидемиолога при условии их полного здоровья, при указаниях на перенесенный ранее ГА, введении иммуноглобулина или вакцинации против ГА. За ними устанавливают регулярное наблюдение в течение 35 дней. При наличии показаний в кратчайший срок (до 10 дня от начала контакта с больным) детям, находившимся в контакте, проводят экстренную иммуноглобулинопрофилактику, которую назначает врач поликлиники (амбулатории) по согласованию с эпидемиологом. Иммуноглобулин не назначают при наличии ГА в анамнезе, при обнаружении защитного уровня антител в сыворотке контактного, при наличии медицинских противопоказаний и в тех случаях, когда не прошло 6 месяцев после предыдущего введения такого же препарата. Дозы титрованных серий иммуноглобулина не отличаются от тех, которые назначают при предсезонной профилактике.

О взрослых лицах, общавшихся с больным ГА по месту жительства, занятых приготовлением пищи и реализацией пищевых продуктов (организации общественного питания и т.п.), уходом за больными в ЛПУ, воспитанием и обслуживанием детей, обслуживанием взрослого населения (проводники, стюардессы и т.п.), сообщается руководителям этих

учреждений, в соответствующие здравпункты (медико - санитарные части) и центры госсанэпиднадзора.

Руководители этих учреждений обеспечивают контроль за соблюдением контактными правил личной и общественной гигиены, обеспечивают медицинское наблюдение и отстраняют их от работы при появлении первых признаков заболевания. Содержание наблюдения за взрослыми эпидемиологически значимых профессий не отличается от такового в отношении детей.

За детьми, не посещающими детские учреждения, и взрослыми, не относящимися к указанным выше профессиональным группам, наблюдение и клиническое обследование в течение 35 дней осуществляет медицинский персонал поликлиники (амбулатории, фельдшерско - акушерского пункта). Осмотр этих лиц проводят не реже 1 раза в неделю, по показаниям осуществляют лабораторные исследования и иммуноглобулинопрофилактику.

Каждый медицинский работник, осуществляющий наблюдение за контактными, систематически проводит работу по гигиеническому воспитанию. Все меры, направленные на ликвидацию очага, отражаются в карте эпидемиологического обследования и в амбулаторной карте больного ГА, в которую клеивается особый лист наблюдения за контактными. В этих же документах фиксируется окончание мероприятий в очаге и результаты наблюдения за контактными.

5.1.10. Содержание, объем и продолжительность проведения мер по ликвидации очагов ГА в учреждениях и коллективах (детские коллективы, учебные заведения, санатории, стационары и др.) определяет врач - эпидемиолог на основании результатов эпидемиологического обследования, с учетом данных обследования очагов по месту жительства. Они согласуются с руководителем и медицинским персоналом учреждения. В учреждении выясняют число заболевших желтушными стертыми формами ГА и подозрительных по этой инфекции, определяют связь между ними, анализируют распределение их по группам, классам (отделениям и т.п.);

устанавливают вероятный источник и пути передачи вируса, обязательно анализируют санитарно - техническое состояние, санитарно - противоэпидемический режим учреждения и вероятность дальнейшего распространения инфекции.

С учетом выводов эпидемиологического обследования определяют границы очага и разрабатывают план мероприятий по его ликвидации.

5.1.11. Больных с любой установленной клинической формой ГА регистрируют в ЦГСЭН и из учреждений закрытого типа госпитализируют в инфекционные отделения. Больных с неясными симптомами госпитализируют в боксированное отделение, при благоприятных санитарно - коммунальных условиях, легком течении заболевания и обеспечении индивидуального ухода их изолируют на 2 - 3 дня в изоляторе учреждения для медицинского наблюдения, лабораторного обследования в целях уточнения диагноза. В очаге проводят заключительную дезинфекцию и определяют меры текущей дезинфекции. Лица, подозреваемые как источник инфекции для зарегистрированных больных ГА, подвергаются углубленному клинико - лабораторному обследованию, включая определение маркеров ГА. Пораженные группы (классы, больные отделений или палат) максимально изолируют от других групп, подразделений учреждения. Они не принимают участия в мероприятиях, проводимых с другими членами коллектива. В карантинной группе, классе, палате и т.п. отменяют систему самообслуживания, проводят беседы по гигиеническому воспитанию и мерам профилактики ГА.

В период наблюдения (в течение 35 дней с момента изоляции последнего больного ГА) не допускается перевод контактных детей, персонала детских и иных учреждений в другие группы, классы, палаты и в другие учреждения, за исключением особых случаев с разрешения эпидемиолога. Прием в карантинные коллективы (группы дошкольных учреждений, палаты и т.п.) новых лиц допускается по согласованию с эпидемиологом в случаях, если поступающий ранее перенес ГА, или предварительно получил высокотитрован-

ный иммуноглобулин, или вакцинирован против ГА. Дети и взрослые лица эпидемиологически значимых профессий, бывшие в контакте с больным ГА, в стационаре (санатории и др.), ранее переболевшие ГА, допускаются в коллективы и учреждения.

В случае госпитализации контактного лица по другим причинам в соматическое, хирургическое и др. отделения медицинский персонал или руководитель карантинного коллектива обязаны сообщить администрации этого лечебного учреждения о пребывании госпитализированного в эпидемиологическом очаге гепатита А.

За лицами, бывшими в контакте с больными ГА, устанавливают медицинское наблюдение. Детей и персонал дошкольных учреждений, школьников начальных классов, больных стационаров, санаториев и т.п. осматривают ежедневно (опрос, осмотр кожи, склер и слизистых, термометрия, в дошкольных учреждениях дополнительно оценивается цвет мочи и фекалий) и 1 раз в неделю проводят углубленный осмотр с обязательным определением размеров печени и селезенки. Контактных других категорий (студенты, рабочие и др.) осматривают еженедельно.

По решению эпидемиолога, в зависимости от характеристики очага, назначаются однократные или повторные (с интервалом 15 - 20 дней) лабораторные обследования контактных. Они могут касаться всех лиц в границах очага или проводиться выборочно, включать биохимические исследования крови (определение активности аланин - аминотрансферазы) и определение маркеров ГА (анти-ВГА класса IgM в крови, антиген вируса в фекалиях). Лабораторное обследование лиц, общавшихся с больными ГА (определение в крови аланин - аминотрансферазы и специфических маркеров ГА), при наличии показаний проводят в детских дошкольных и других учреждениях по назначению педиатра и эпидемиолога.

Экстренную иммуноглобулинопрофилактику (ИГП) проводят препаратом с высоким титром антител по решению

эпидемиолога и согласованию с врачом учреждения. Контингент, подлежащий ИГП, определяют с учетом конкретной эпидемической ситуации, времени, прошедшего от регистрации случая ГА и от предшествовавших введений этого препарата, перенесения в прошлом ГА, состояния здоровья контактных детского учреждения, стационара, санатория и других коллективов. Беременные, находившиеся в контакте с больным ГА, получают титрованный иммуноглобулин, за исключением женщин, иммунных к ГА.

В течение всего периода карантина контактным не проводят плановые прививки.

Персонал карантинных учреждений обучают правилам противоэпидемического режима, при этом обязательно мотивируют каждое из мероприятий, инструктируют о первых симптомах ГА и мерах при выявлении лиц с такими симптомами. Эту работу проводят с родителями детей из пораженного инфекцией коллектива, с детьми и взрослыми лицами, оказавшимися в контакте с больными ГА в стационаре, санатории и др.

5.1.12. При появлении одновременных групповых заболеваний ГА в разных группах, классах, отделениях стационара и т.п. условиях проводится комплекс мер в связи с возможностью пищевого или водного пути передачи возбудителя. По представлению эпидемиолога главный врач ЦГСЭН формирует группу специалистов гигиенического, клинического и других необходимых профилей, распределяет между ними обязанности по проведению эпидемиологического обследования и реализации мер по ликвидации очага.

5.2. Гепатит Е (ГЕ)

5.2.1. Эпидемиологический надзор за ГЕ должен быть направлен на своевременное выявление больных ГЕ. Настороженность в отношении ГЕ должна проявляться при обращении за медицинской помощью больных ВГ на территориях, близких к эндемичным. Верификация диагноза возможна с помо-

щью определения специфических антител (по состоянию на октябрь 1999 г. в России зарегистрированных тест - систем нет). Специфичным для ГЕ сигналом должно служить появление тяжелых случаев вирусных гепатитов с отсутствием маркеров ГА, ГВ, ГС у беременных. Эпидемиологические данные и исключение маркеров гепатитов А, В, С и D у больного острым гепатитом может оказать помощь в распознавании ГЕ.

5.2.2. Эпидемиологический надзор за ГЕ принципиально не отличается от такового при ГА. Необходима четкая информация о состоянии водоснабжения и качестве питьевой воды, миграционных процессах с эндемичных территорий.

5.2.3. Больные ГЕ подлежат регистрации в ЦГСЭН в установленном порядке. При появлении больных ГЕ, не связанных с заражением на эндемичных территориях, проводят углубленную ретроспективную оценку всех показателей качества питьевой воды за 1,5 месяца до регистрации больных, при необходимости осуществляют полную ревизию водоснабжения.

6. Противоэпидемические и профилактические мероприятия при парентеральных вирусных гепатитах

6.1. Гепатит В (ГВ)

6.1.1. Эпидемиологический надзор включает в себя:

- динамическую оценку регистрируемой заболеваемости, постоянный контроль за полнотой обследования доноров, беременных, всех групп высокого риска заражения и качеством их лабораторного обследования, своевременным и полным выявлением больных острыми и хроническими формами инфекции, контроль за полнотой и качеством клинико - лабораторной расшифровки "носительства" вируса ГВ, качеством диспансерного наблюдения за реконвалесцентами и больными всеми формами хронической инфекции;

- систематический контроль за оснащенностью оборудованием, обеспечением медицинским и лабораторным инструментарием и соблюдением санитарно - противоэпиде-

мического режима на объектах надзора: учреждениях службы крови, стационарах, родильных домах, диспансерах, амбулаторно - поликлинических учреждениях. Специального внимания требуют отделения с высоким риском заражения (центры гемодиализа, трансплантации органов и тканей, сердечно - сосудистой хирургии, гематологии, ожоговые центры и т.п.), а также учреждения закрытого типа для детей и взрослого населения;

- систематическую оценку тенденций развития заболеваемости наркоманиями;

- контроль за санитарно - противоэпидемическим режимом в учреждениях немедицинского профиля, независимо от форм собственности, осуществляющих вмешательства, при которых может передаваться вирус ГВ (косметические, маникюрные и педикюрные кабинеты, парикмахерские и т.п.);

- контроль за реализацией Федерального закона "Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний".

6.1.2. Руководители лечебно - профилактических учреждений несут персональную ответственность за организацию и проведение мероприятий по предупреждению инфицирования вирусами - возбудителями парентеральных вирусных гепатитов.

6.1.3. Профилактика ГВ должна проводиться комплексно, т.е. касаться источников вируса, путей и факторов его передачи и, прежде всего, восприимчивого к инфекции населения.

В связи с особенностями современной эпидемической обстановки с ГВ главную роль в предупреждении этой инфекции играет специфическая профилактика.

6.1.4. Эпидемиологи ЦГСЭН и госпитальные эпидемиологи проводят постоянную оценку и контроль состояния противоэпидемического режима в ЛПУ.

6.1.5. Дезотделы (дезотделения) ЦГСЭН, дезинфекционные станции осуществляют методическое руководство и систематический контроль за качеством дезинфекции, предстерилизационной очистки и стерилизации всех изделий ме-

дицинского назначения во всех ЛПУ, независимо от форм собственности.

6.1.6. Каждый случай внутрибольничного инфицирования парентеральным гепатитом подлежит обязательному расследованию с привлечением виновных к дисциплинарной или административной ответственности.

6.1.7. Не допускается использовать для трансфузии кровь и ее компоненты от доноров, не обследованных на наличие HBsAg, анти-ВГС и без определения активности АлАТ.

6.1.8. В учреждениях службы крови должны строго соблюдаться режимы дезинфекции, предстерилизационной очистки и стерилизации изделий медицинского назначения в соответствии с требованиями, предъявляемыми к дезинфекции, предстерилизационной очистке и стерилизации изделий медицинского назначения.

6.1.9. Персонал учреждений службы крови, медицинские работники, имеющие по роду своей профессиональной деятельности контакт с кровью и ее компонентами при выполнении лечебно - диагностических парентеральных и других манипуляций, обследуются на наличие HBsAg и анти-ВГС при поступлении на работу и далее не реже одного раза в год.

6.1.10. В учреждениях бытового обслуживания (парикмахерские, маникюрные кабинеты и др.) должны подвергаться обеззараживанию, очистке и стерилизации все инструменты и предметы, которые могут быть возможным фактором передачи вируса. К обработке этих предметов и использованию растворов предъявляются такие же требования, как и в медицинских учреждениях.

6.1.11. При возникновении острого ГВ, выявлении больного хроническим ГВ в детских коллективах и учебных заведениях их регистрируют и обязательно госпитализируют. Вопрос о госпитализации выявленных "носителей" HBsAg решается по результатам предварительного обследования у специалистов - гепатологов.

6.1.12. Меры по ликвидации очага включают:

- заключительную и текущую дезинфекцию, строгий контроль режима обработки медицинских инструментов, применение одноразового инструментария;

- усиление санитарно - противоэпидемического режима с особым контролем за индивидуальным использованием предметов личной гигиены (зубные щетки, полотенца, носовые платки и т.д.). Игрушки, которые дети берут в рот, закрепляют индивидуально и ежедневно дезинфицируют;

- прекращение проведения профилактических прививок и постановки биологических проб на срок, определенный эпидемиологом и медицинским работником учреждения;

- медицинское наблюдение за контактными детьми и персоналом в границах очага в течение 6 месяцев с врачебным осмотром детей сразу после изоляции источника, а затем ежемесячно или в сроки по усмотрению эпидемиолога;

- лабораторное обследование детей и персонала в границах очага на наличие HBsAg и активность АлАТ сразу после регистрации больного, далее в сроки, определенные эпидемиологом на основании результатов обследования. Обследование организует и проводит территориальная поликлиника при консультации эпидемиолога;

- сообщение в поликлинику по месту жительства о детях, изолированных из группы с подозрением на ГВ, а также "носителях" вируса;

- обеспечение приема в группу детей, перенесших в период карантина какие-либо острые заболевания или обострения хронических заболеваний, при предъявлении справки от врача о состоянии здоровья и отрицательного результата обследования на HBsAg и активность АлАТ;

- решение эпидемиологом совместно с врачом учреждения вопроса о проведении вакцинации против ГВ;

- возможные решения вопроса о формировании специализированных групп для детей - "носителей" вируса и больных хроническими формами ГВ.

6.2. Гепатит D (ГД)

6.2.1. Развитие дельта - инфекции возможно только в присутствии вируса ГВ.

6.2.2. Профилактические и противоэпидемические мероприятия те же, что и при ГВ. Вакцинопрофилактика ГВ предупреждает и развитие ко-инфекции.

6.3. Гепатит С (ГС)

6.3.1. Ведущее значение в профилактике ГС имеет полное и своевременное выявление источников инфекции и проведение мероприятий, направленных на прерывание путей передачи возбудителя этой инфекции.

6.3.2. Профилактические и противоэпидемические мероприятия при ГС проводят в соответствии с мероприятиями при ГВ.

6.4. Контингенты, подлежащие обязательному обследованию на HBsAg и анти-ВГС в крови методом ИФА

(ст. 34 Федерального закона "О санитарно - эпидемиологическом благополучии населения")

№	Группы людей	Период обследования
1	Доноры	При каждой кроводаче
2	Беременные	В III триместре беременности
3	Реципиенты крови и ее компонентов - дети первого - года жизни и др.	При подозрении на заболевание ГВ и ГС в течение 6 месяцев с момента последней трансфузии

4	Новорожденные у женщин, больных острым (в III триместре беременности) и хроническим ГВ и ГС, а также с бессимптомной инфекцией ("носительство" HBsAg и анти-ВГС)	При рождении, в возрасте 3 и 6 месяцев и далее до 3-х лет 1 раз в год, затем см. п. 15 таблицы. Новорожденных, привитых - против ГВ, обследуют после окончания курса вакцинации (с определением анти-HBs)
5	Персонал учреждений службы крови	При приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно – по эпидемиологическим показаниям
6	Персонал отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно - сосудистой и легочной хирургии, гематологии	То же
7	Персонал клиничко -диагностических и биохимических лабораторий	То же
8	Персонал хирургических, урологических, акушерско-гинекологических, анестезиологических, реаниматологических, стоматологических, инфекционных, гастроэнтерологических стационаров, отделений и кабинетов поликлиник, персонал станций и отделений скорой помощи	То же
9	Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии	При поступлении в стационар и далее - по эпидпоказаниям
10	Больные с любой хронической патологией (туберкулез, онкология, психоневрология и др.)	В процессе первичного клинико-лабораторного обследования и далее - по показаниям
11	Больные с хроническим поражением печени (хронический гепатит, циррозы печени, гепатокарцинома и другие хронические заболевания гепатобилиарной системы), а также при подозрении на эти заболевания	В процессе первичного клинико-лабораторного обследования и далее - по показаниям

12	Пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров	При взятии на учет и далее не реже 1 раза в год, дополнительно - по показаниям
13	Пациенты, поступающие в стационары для плановых оперативных вмешательств	Перед поступлением в стационар
14	Дети домов ребенка, детских домов, специнтернатов	При поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно - по показаниям
15	Контактные в очагах ГВ и ГС (острых и хронических форм и "носительства" вирусов, маркируемых HBsAg и анти-ВГС	При выявлении очага и далее не реже 1 раза в год для хронических очагов

Доноров резерва из числа медицинских работников обследуют при кроводаче и в плановом порядке 1 раз в год.

Доноров костного мозга, спермы и других тканей обследуют перед каждой кроводачей биоматериала.

Обследование групп, указанных в п. п. 2 - 15, проводят в вирусологических (серологических) лабораториях на базе ЛПУ.

6.5. Гепатит G (ГГ)

Вирус пока не классифицирован. Основные группы риска заражения оказались те же, что при ГВ и ГС. Это дает основание отнести гепатит G к группе парентеральных инфекций. Общие для этой группы инфекций меры профилактики должны быть эффективными и при ГГ.

7. Вирусные гепатиты сочетанной этиологии (микст-ВГ)

7.1. Эпидемиологический надзор за вирусными гепатитами сочетанной этиологии должен быть согласован с надзо-

ром за каждым из ВГ, особенно ГВ и ГС, и нацелен на комплексную диагностику, при которой гарантируется выявление микст-ВГ. Обнаружение маркеров одного из ВГ, особенно в группах высокого риска заражения, не исключает других одновременно или последовательно развивающихся инфекций.

7.2. Предупреждение микст-ВГ осуществляется мерами, обеспечивающими профилактику заражения каждым из возбудителей ВГ. Микст-ВГ могут быть распознаны только при полном, преимущественно стационарном обследовании больных, поэтому больные микст-ВГ подлежат обязательной госпитализации.

7.3. Санитарно - противоэпидемические (профилактические) мероприятия в очагах микст-ВГ в ЛПУ, детских коллективах, учебных заведениях, трудовых коллективах и др. проводят в соответствии с мероприятиями, предусмотренными для каждой из диагностированных инфекций.

8. Вакцинопрофилактика гепатита В

8.1. Вакцину против гепатита В можно сочетать со всеми вакцинами Национального календаря прививок.

8.2. Вакцинации проводят с согласия граждан, родителей или иных законных представителей несовершеннолетних и граждан, признанных недееспособными в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, следующим контингентам:

8.2.1. Детям первого года жизни. В первую очередь новорожденные, родившиеся у матерей - носителей вируса или больных ГВ в III триместре беременности.

8.2.2. Детям, в семьях которых есть носитель вируса или больной хроническим вирусным гепатитом.

8.2.3. Детям, находящимся в домах ребенка и интернатах.

8.2.4. Детям, регулярно получающим кровь и ее препараты, а также находящимся на хроническом гемодиализе.

8.2.5. Подросткам в возрасте 12 - 14 лет.

8.2.6. Больным, получающим повторные гемотрансфузии или находящимся на хроническом гемодиализе.

8.2.7. Членам семей в окружении больных хроническим ГВ и носителей вируса.

8.2.8. Больным наркоманией, употребляющим наркотики инъекционным путем.

8.2.9. Лицам, у которых произошел контакт с материалом, инфицированным вирусом ГВ (применение специфического иммуноглобулина совместно с введением вакцин повышает протективный эффект).

8.3. В соответствии с перечнем работ, утвержденным Постановлением Правительства Российской Федерации от 15.07.99 N 825, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями, обязательной вакцинации подлежат:

8.3.1. Медицинские работники, в первую очередь те, кто имеет контакт с кровью больных.

8.3.2. Лица, занятые в производстве иммунобиологических препаратов из донорской и плацентарной крови.

8.3.3. Студенты медицинских институтов и учащиеся средних медицинских учебных заведений (в первую очередь - выпускники).

8.4. Вакцинация против гепатита В рекомендуется всем гражданам, не имеющим медицинских противопоказаний к проведению прививки.

Приложение 2

Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 февраля 2008 г. N 14 г. Москва «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.1.2341-08»

**Зарегистрировано в Минюсте РФ 26 марта 2008 г.
Регистрационный N 11411**

В соответствии с Федеральным законом от 30.03.1999 N 52-ФЗ "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, N 14, ст. 1650; 2002, N 1 (ч. 1), ст. 1; 2003, N 2, ст. 167; N 27 (ч. 1), ст. 2700; 2004, N 35, ст. 3607; 2005, N 19, ст. 1752; 2006, N 1, ст. 10; N 52 (ч. 1), ст. 5498; 2007, N 1 (ч. 1), ст. 21, ст. 29; N. 27, ст. 3213; N 46, ст. 5554; N 49, ст. 6070) и постановлением Правительства Российской Федерации от 24.07.2000 N 554 "Об утверждении Положения о государственной санитарно-эпидемиологической службе Российской Федерации и Положения о государственном санитарно-эпидемиологическом нормировании (Собрание законодательства Российской Федерации, 2000, N 31, ст. 3295, 2005, N 39, ст. 3953) **постановляю:**

1. Утвердить санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 - "Профилактика вирусного гепатита В" (приложение).

2. Ввести в действие СП 3.1.1.2341-08 с 1 июня 2008 года.

Г.Г. Онищенко

Приложение

Профилактика вирусного гепатита В

Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08

I. Область применения

1.1. Настоящие санитарно-эпидемиологические правила (далее - санитарные правила) устанавливают основ-

ные требования к комплексу организационных, лечебно-профилактических, санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, проведение которых обеспечивает предупреждение возникновения и распространения заболевания гепатитом В.

1.2. Настоящие санитарные правила разработаны в соответствии с Федеральным законом от 30 марта 1999 года N 52-ФЗ "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения" (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, N 14, ст. 1650; 2002, N 1 (ч. 1), ст. 2; 2003, N 2, ст. 167; N 27 (ч. 1), ст. 2700; 2004, N 35, ст. 3607; 2005, N 19, ст. 1752; 2006, N 1, ст. 10; 2007, N 1 (ч. 1), ст. 21, 29; N 27, ст. 3213; N 46, ст. 5554; N 49, ст. 6070); Федеральным законом от 17 сентября 1998 года N 157-ФЗ "Об иммунопрофилактике инфекционных болезней" (Собрание законодательства Российской Федерации, 1998, N 38, ст. 4736; 2000, N 33, ст. 3348; 2004, N 35, ст. 3607; 2005, N 1 (ч. 1), ст. 25); "Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан" от 22 июня 1993 года N 5487-1 (Собрание законодательства Российской Федерации, 1998, N 10, ст. 1143; 20.12.1999, N 51; 04.12.2000 N 49; 13.01.2003 N 2, ст. 167; 03.03.2003, N 9; 07.07.2003, N 27 (ч. 1), ст. 2700; 05.07.2004, N 27, ст. 2711; 30.08.2004, N 35, ст. 3607; 06.12.2004, N 49; 07.03.2005, N 10; 26.12.2005, N 52 (ч. 1), ст. 5583; 02.01.2006, N 1, ст. 10; 06.02.2006, N 6, ст. 640; 01.01.2007, N 1 (ч. 1), ст. 21; 30.07.2007, N 31; 22.10.2007, N 43, ст. 5084).

1.3. Соблюдение санитарных правил является обязательным для граждан, индивидуальных предпринимателей и юридических лиц.

1.4. Контроль за выполнением настоящих санитарных правил возлагается на территориальный орган, осуществляющий государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

II. Используемые сокращения

АлАТ - аланинаминотрансфераза

ГВ - гепатит В

ВГВ - вирус гепатита В
ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОУ - детские образовательные учреждения
ИФА - иммуноферментный анализ
КИЗ - кабинет инфекционных заболеваний
ЛПУ - лечебно-профилактические учреждения
"Носители" HBsAg - лица с длительной, не менее 6 месяцев, персистенцией HBsAg в крови
ОГВ - острый гепатит В
ПТГВ - посттрансфузионный гепатит В
ПЦР - полимеразная цепная реакция
ХГВ - хронический гепатит В
HBsAg - поверхностный антиген ВГВ
HBeAg - конформационно измененный ядерный антиген ВГВ

III. Общие положения

3.1. Стандартное определение случая заболевания гепатитом В.

3.1.1. Острый гепатит В (ОГВ) - широко распространенная инфекция человека, вызываемая вирусом гепатита В; в клинически выраженных случаях характеризуется симптомами острого поражения печени и интоксикации (с желтухой или без нее), отличается многообразием клинических проявлений и исходов заболевания.

3.1.2. Хронический гепатит В (ХГВ) - длительное воспалительное поражение печени, которое может переходить в более тяжелое заболевание - цирроз и первичный рак печени, оставаться без изменений или регрессировать под влиянием лечения или спонтанно. Основным критерием для причисления заболевания к хроническому гепатиту является сохранение диффузного воспаления печени более 6 месяцев.

3.2. Окончательный диагноз острого и хронического гепатита В устанавливается при комплексном учете эпидемиологических, клинических, биохимических и серологических данных.

3.3. Основными источниками ВГВ являются больные хроническими формами, носители вируса и больные ОГВ. Наи-

большую эпидемиологическую опасность представляют "носители" ВГВ (HBsAg, особенно при наличии HBeAg в крови).

3.4. Инкубационный период при ГВ в среднем составляет от 45 до 180 дней. Заражение ВГВ от острых больных имеет место лишь в 4-6% случаях, в остальных - источниками являются больные ХВГ, "носители" HBsAg.

3.5. Период заразительности источника.

В крови больного вирус появляется до проявления болезни в инкубационный период до возникновения клинических симптомов и биохимических сдвигов в крови. Кровь остается заразной в течение всего острого периода болезни, а также при хронических формах заболевания и носительстве, которые формируются в 5-10% случаев после перенесенного заболевания. ВГВ также может содержаться в различных выделениях организма (половых секретах, слюне и др.) Инфицирующая доза составляет 0,0000001мл сыворотки, содержащей ВГВ.

3.6. Пути и факторы передачи ГВ.

ГВ может передаваться как естественными, так и искусственными путями.

3.6.1. Реализация естественных путей передачи ВГВ осуществляется при проникновении возбудителя через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки. К естественным путям передачи ВГВ относятся:

- перинатальное инфицирование (пренатально, интранатально, постнатально) ребенка от матерей-носителей HBsAg или больных ОГВ в третьем триместре беременности, а чаще ХГВ, риск которого особенно велик при наличии HBeAg в крови у женщин с персистирующей HBs-антигемией; в подавляющем большинстве случаев заражение происходит при прохождении родовых путей матери (интранатально);

- инфицирование во время половых контактов;

- передача вируса от источника инфекции (больной острой, хронической формой ГВ и носитель HbsAg) к восприимчивым к инфекции лицам в семьях, ближайшем окружении, ор-

ганизованных коллективах за счет реализации контактов в быту посредством контаминированных вирусом различных предметов гигиены (бритвенных и маникюрных принадлежностей, зубных щеток, полотенец, ножниц и т.д.).

Основными факторами передачи возбудителя являются кровь, биологические секреты, сперма, вагинальное отделяемое, слюна, желчь и др.

3.6.2. Реализация искусственных путей передачи ГВ может происходить в лечебно-профилактических учреждениях во время проведения лечебно-диагностических парентеральных манипуляций.

При этом инфицирование ВГВ осуществляется через медицинский, лабораторный инструментарий и изделия медицинского назначения, контаминированные ВГВ. Заражение ВГВ может происходить также при трансфузиях крови и/или ее компонентов при наличии в них ВГВ.

В передаче ВГВ значительное место занимают немедицинские инвазивные процедуры. Среди таких манипуляций доминирующее положение занимает парентеральное введение психоактивных препаратов. Возможно заражение при нанесении татуировок, выполнении ритуальных обрядов и других процедур (бритье, маникюр, педикюр, проколы мочки уха, косметические процедуры и др.).

IV. Лабораторная диагностика гепатита В

4.1. Для постановки диагноза следует выявлять серологические маркеры инфицирования вирусом ГВ (HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBc, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe) и ДНК вируса ГВ.

4.2. В организме зараженных вирусом ГВ людей с разной частотой и на разных этапах могут быть выявлены поверхностный HBsAg, Е-антиген-(HBeAg) и антитела к этим антигенам, вирусоспецифическая ДНК.

Все антигены вируса и соответствующие им антитела могут служить индикаторами инфекционного процесса, при этом вирусоспецифическая ДНК, HBsAg, анти-HBc класса IgM появляются первыми и свидетельствуют об активно те-

кушей инфекции. Появление анти-НВс в сочетании с анти-НВс в периоде реконвалесценции может служить признаком завершившейся инфекции. НВеAg, сопутствующий полноценным вирусным частицам, появляется после НbsAg, является прямым показателем активной репродукции вируса и отражает степень инфекциозности. Длительное, возможно пожизненное, носительство вируса является особенностью ГВ.

4.3. Лабораторные исследования на наличие серологических маркеров инфицирования вирусом ГВ осуществляются лабораториями независимо от организационно-правовых форм и форм собственности на основании санитарно-эпидемиологического заключения в соответствии с Федеральным законом "О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения".

4.4. Обнаружение маркеров инфицирования вирусом ГВ возможно только при использовании сертифицированных стандартизованных диагностических наборов, разрешенных к использованию на территории Российской Федерации в установленном порядке.

4.5. Этиологическая расшифровка случаев гепатита в инфекционных стационарах и других ЛПУ должна проводиться в максимально ранние сроки для обеспечения адекватной терапии и своевременного проведения противоэпидемических мероприятий.

V. Выявление больных гепатитом В

5.1. Врачи всех специальностей, средние медицинские работники лечебно-профилактических учреждений независимо от форм собственности и ведомственной принадлежности, а также детских, подростковых и оздоровительных учреждений выявляют больных острыми и хроническими формами ГВ, носителей ВГВ на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных при оказании всех видов медицинской помощи.

5.2. Выявление, учет и регистрация больных острым, хроническим ГВ, "носителей" НВsAg проводится в соответ-

ствии с установленными требованиями.

5.3. Методом выявления источников ГВ является серологический скрининг групп людей с высоким риском заражения (приложение).

5.4. Доноров резерва обследуют на HBsAg при каждой сдаче крови и ее компонентов и в плановом порядке не реже 1 раза в год.

5.5. Доноров костного мозга, спермы и других тканей обследуют на HBsAg перед каждым забором биоматериала.

VI. Государственный санитарно-эпидемиологический надзор за гепатитом В

6.1. Государственный санитарно-эпидемиологический надзор за ГВ представляет собой постоянное наблюдение за эпидемическим процессом, включая мониторинг заболеваемости, слежение за охватом иммунизацией населения, выборочный серологический контроль за состоянием иммунитета, распространение возбудителя, эффективность проводимых мероприятий и прогнозирование.

6.2. Целью государственного санитарно-эпидемиологического надзора за ГВ является оценка эпидемиологической ситуации, тенденций развития эпидемического процесса для принятия управленческих решений и разработки адекватных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, направленных на снижение заболеваемости ГВ, предупреждение формирования групповых заболеваний ГВ, тяжелых форм и летальных исходов ГВ.

6.3. Государственный санитарно-эпидемиологический надзор за ГВ проводится органами, осуществляющими государственный санитарно-эпидемиологический надзор, в соответствии с установленными требованиями.

VII. Профилактические и противоэпидемические мероприятия при гепатите В

Профилактика ГВ должна проводиться комплексно в отношении источников вируса, путей и факторов передачи, а также восприимчивого населения, включая лиц групп риска.

7.1. Мероприятия в эпидемических очагах ГВ

7.1.1. Меры в отношении источника возбудителя инфекции

7.1.1.1. Больные с установленным диагнозом ОГВ, микст-гепатитами, а также больные ХГВ в период обострения подлежат госпитализации в инфекционные отделения.

7.1.1.2. При выявлении инфицированных ВГВ в ЛПУ больной направляется медицинским работником в течение 3 дней к врачу-инфекционисту по месту жительства для уточнения диагноза, решения вопроса о госпитализации и постановке на диспансерный учет. При выявлении инфицированных ВГВ больных, находящихся на стационарном лечении, необходимо обеспечить проведение им консультации врача-инфекциониста для постановки диагноза, решения вопроса о переводе в инфекционный стационар или назначения необходимой терапии.

7.1.1.3. Все переболевшие острыми формами ГВ и больные хроническими вирусными гепатитами подлежат обязательному диспансерному наблюдению в ЛПУ по месту жительства или в территориальном гепатологическом центре. Первый контрольный осмотр проводят не позднее чем через месяц после выписки из стационара. В случае если больной был выписан со значительным повышением аминотрансфераз, осмотр проводят через 10-14 дней после выписки.

Переболевшие ОГВ возвращаются к производственной деятельности и учебе не ранее чем через месяц после выписки при условии нормализации лабораторных показателей. При этом сроки освобождения от тяжелой физической работы и спортивных занятий должны составлять 6-12 месяцев.

Лица, перенесшие ОГВ, должны находиться под диспансерным наблюдением в течение 6 месяцев. Клинический осмотр, биохимические, иммунологические и вирусологические тесты проводят через 1, 3, 6 месяцев после выписки из стационара. При сохранении клинико-лабораторных признаков заболевания наблюдение за пациентом должно быть продолжено.

"Носители" HBsAg находятся на диспансерном наблюдении до получения отрицательных результатов исследований на HBsAg и обнаружения анти-HBs. Объем обследований определяется, врачом-инфекционистом (участковым врачом) в зависимости от выявленных маркеров, но не реже одного раза в 6 месяцев.

7.1.2. Меры в отношении путей и факторов передачи

7.1.2.1. Заключительная дезинфекция в очагах вирусного гепатита В (острых, латентных и хронических форм) проводится в случае госпитализации больного в стационар, его смерти, переезде на другое место жительства, выздоровлении.

Заключительная дезинфекция (в квартирах, в общежитиях, в детских образовательных учреждениях (ДОУ), гостиницах, казармах и др.) проводится населением под руководством медицинских работников ЛПУ.

7.1.2.2. Текущая дезинфекция в очагах острого вирусного гепатита В осуществляется с момента выявления больного до его госпитализации. В очагах ХГВ вне зависимости от выраженности клинических проявлений проводится постоянно. Текущую дезинфекцию осуществляет лицо, ухаживающее за больным, или сам больной под руководством медицинского работника ЛПУ.

7.1.2.3. Дезинфекции подвергаются все предметы личной гигиены и вещи, непосредственно соприкасающиеся с кровью, слюной и другими биологическими жидкостями больного.

7.1.2.4. Обработка проводится дезинфицирующими средствами, обладающими вирулицидным, активным в отношении ВГВ действием, и разрешенными к применению в установленном порядке.

7.1.3. Меры в отношении контактных с больными гепатитом В лиц

7.1.3.1. Контактными лицами в очаге ГВ считаются лица, находящиеся в тесном общении с больным ГВ (носителем HBsAg), при котором возможна реализация путей передачи

возбудителя.

7.1.3.2. В очагах ОГВ за лицами, общавшимися с больным, устанавливается медицинское наблюдение сроком на 6 месяцев с момента госпитализации больного. Осмотр врачом проводится 1 раз в 2 месяца с определением активности АлАТ и выявлением HBsAg, анти-HBs. Лица, у которых при первом обследовании выявлены анти-HBs в защитной концентрации, дальнейшему обследованию не подлежат. Результаты медицинского наблюдения вносятся в амбулаторную карту больного.

7.1.3.3. Контактные лица в очагах ХГВ подлежат медицинскому осмотру и выявлению HBsAg и анти-HBs. Лица, у которых при первом обследовании выявлены анти-HBs в защитной концентрации, дальнейшему обследованию не подлежат. За очагом проводится динамическое наблюдение в течение всего срока наличия источника инфекции.

7.1.3.4. Проведение иммунизации против ГВ контактных лиц с больным острой или хронической формой ГВ, "носителем" HBsAg, не привитых ранее или с неизвестным прививочным анамнезом.

VIII. Профилактика внутрибольничного инфицирования гепатитом В

8.1. Основой профилактики внутрибольничного инфицирования ВГВ является соблюдение противоэпидемического режима в лечебно-профилактических учреждениях в соответствии с установленными требованиями.

8.2. Контроль и оценка состояния противоэпидемического режима в ЛПУ проводятся органами, осуществляющими государственный санитарно-эпидемиологический надзор, а также врачом-эпидемиологом ЛПУ.

8.3. С целью профилактики внутрибольничного инфицирования проводятся:

8.3.1. обследование пациентов, поступающих в стационар, и медицинских работников проводится в сроки, согласно приложению;

8.3.2. обеспечение соблюдения установленных требова-

ний к дезинфекции, предстерилизационной очистке, стерилизации изделий медицинского назначения, а также к сбору, обеззараживанию, временному хранению и транспортированию медицинских отходов, образующихся в ЛПУ;

8.3.3. обеспечение необходимым медицинским и санитарно-техническим оборудованием, инструментарием, средствами дезинфекции, стерилизации и индивидуальной защиты (специальная одежда, перчатки и т.д.) в соответствии с нормативно-методическими документами;

8.3.4. обязательное санитарно-эпидемиологическое расследование и разбор каждого случая внутрибольничного инфицирования ВГВ с выяснением возможных причин его возникновения и определения мер по предупреждению распространения в ЛПУ; обеспечение проведения комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий при выявлении лиц с HBsAg в ЛПУ;

8.4. С целью профилактики профессиональных заражений ГВ проводится:

8.4.1. выявление лиц, инфицированных ВГВ, среди медицинского персонала в ходе проведения первичных и периодических медицинских осмотров;

8.4.2. вакцинация против ГВ медицинских работников при поступлении на работу;

8.4.3. учет случаев получения микротравм персоналом ЛПУ, аварийных ситуаций с попаданием крови и биологических жидкостей на кожу и слизистые, экстренная профилактика ГВ.

IX. Профилактика посттрансфузионного гепатита В

9.1. Основой профилактики посттрансфузионного гепатита В (ПТГВ) являются своевременное выявление источников инфекции и соблюдение противоэпидемического режима в организациях, осуществляющих заготовку, переработку, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов в соответствии с установленными требованиями.

9.2. Профилактика ПТГВ включает следующие мероприятия:

9.2.1. обследование персонала организаций, осуществляющих заготовку, переработку, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов на наличие HBsAg при поступлении на работу и далее 1 раз в год;

9.2.2. проведение врачебного, серологического и биохимического обследования всех категорий доноров (в том числе активных и доноров резерва) перед каждой сдачей крови и ее компонентов с обязательным исследованием крови на наличие HBsAg с использованием высокочувствительных методов, а также с определением активности АлАТ - в соответствии с нормативно-методическими документами;

9.2.3. запрещение использования для трансфузии крови и ее компонентов от доноров, не обследованных на HBsAg и активность АлАТ;

9.2.4. внедрение системы карантинизации донорской плазмы в течение 6 месяцев;

9.2.5. немедленное информирование территориальных органов, осуществляющих санитарно-эпидемиологический надзор независимо от ведомственной принадлежности, о каждом случае ПТГВ для проведения эпидемиологического расследования.

9.3. Не допускаются к донорству лица:

9.3.1. перенесшие в прошлом ГВ независимо от давности заболевания и этиологии;

9.3.2. с наличием маркеров вируса ГВ в сыворотке крови;

9.3.3. с хроническими заболеваниями печени, в том числе токсической природы и неясной этиологии;

9.3.4. с клиническими и лабораторными признаками патологии печени;

9.3.5. лица, считающиеся контактными с больными ОГВ, ХГВ, "носителями" HBsAg;

9.3.6. имеющие за последние 6 месяцев переливания крови и ее компонентов;

9.3.7. перенесшие оперативные вмешательства, в том чис-

ле аборты, в период до 6 месяцев со дня оперативного вмешательства;

9.3.8. наносившие татуировки или лечившиеся иглоукалыванием в течение 6 месяцев с момента окончания процедуры.

9.4. Для выявления доноров-источников ПТГВ в организациях, осуществляющих заготовку, переработку, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов, проводятся:

9.4.1. ведение картотеки доноров с учетом всех выявленных доноров - "носителей" HBsAg;

9.4.2. пожизненное отстранение донора от сдачи крови и ее компонентов при установлении заболевания ПТГВ у двух или более его реципиентов, передача информации о нем в поликлинику по месту жительства для обследования;

9.4.3. диспансерное наблюдение реципиентов крови и ее компонентов в течение 6 месяцев с момента последней трансфузии.

Х. Профилактика заражения гепатитом В среди новорожденных и беременных - носителей вирусного гепатита В

10.1. Обследование беременных проводится в периоды, указанные в приложении.

10.2. Беременные с ОГВ подлежат обязательной госпитализации в инфекционные стационары, а роженицы, больные ХГВ и носители ВГВ - в областные (городские) перинатальные центры, специализированные отделения (палаты) роддомов с обеспечением строгого противоэпидемического режима.

10.3. Новорожденным, родившимся от матерей - носителей HBsAg, больных ГВ или перенесших ГВ в третьем триместре беременности, вакцинация против ГВ проводится в соответствии с национальным календарем профилактических прививок.

10.4. Все дети, родившиеся от женщин с ВГВ и ХГВ и носителей ВГВ, подлежат диспансерному наблюдению врачом-

педиатром совместно с инфекционистом в детской поликлинике по месту жительства в течение одного года с биохимическим определением активности АлАТ и исследованием на HBsAg в 3, 6 и 12 месяцев.

10.5. При выявлении у ребенка HBsAg проводится маркировка амбулаторной карты и организуются противоэпидемические мероприятия в соответствии с главой VII.

10.6. С целью предупреждения заражения ОГВ от беременных женщин - "носителей" HBsAg, а также больных ХГВ в женских консультациях, родильных домах проводятся: маркировка обменной карты, направлений к специалистам, в лабораторию, процедурный кабинет, пробирок с кровью, взятой для анализа.

XI. Профилактика гепатита В в организациях бытового обслуживания

11.1 Профилактика ГВ в организациях бытового обслуживания (парикмахерских, маникюрных, педикюрных, косметологических) независимо от ведомственной принадлежности и форм собственности обеспечивается соблюдением требований санитарно-противоэпидемического режима, профессиональной, санитарно-гигиенической и противоэпидемической подготовкой персонала.

11.2. Устройство помещений, оборудование и санитарно-противоэпидемический режим работы кабинетов татуировки, пирсинга и прочих инвазивных процедур, заведомо ведущих к нарушению целостности кожных покровов и слизистых оболочек, должны соответствовать установленным требованиям.

11.3. Организация и проведение производственного, в том числе лабораторного контроля, возлагается на руководителя организации бытового обслуживания.

XII. Специфическая профилактика гепатита В

12.1. Ведущим мероприятием в профилактике гепатита В является вакцинопрофилактика.

12.2. Вакцинация населения против гепатита В проводится в соответствии с Национальным календарем профилакти-

ческих прививок, календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям и инструкциями по применению медицинских иммунобиологических препаратов.

Приложение

ГРУППЫ ЛЮДЕЙ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ЗАРАЖЕНИЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В, ПОДЛЕЖАЩИЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ НА HBsAg В КРОВИ МЕТОДОМ ИФА

	Группы людей	Период обследования
1.	Доноры	При каждой крово-, плазмодаче
2.	Беременные	В I, III триместре беременности
3.	Реципиенты крови и ее компонентов	При подозрении на заболевание ГВ и в течение 6 месяцев с момента последней трансфузии
4.	Новорожденные у женщин, больных острым (в III триместре беременности) и хроническим ГВ, а также бессимптомной инфекцией ("носительство" HBsAg)	При рождении, в возрасте 3, 6 и 12 месяцев и далее до 3-х лет 1 раз в год, затем см. п. 15 таблицы. Новорожденных, привитых против ГВ, обследуют после получения курса вакцинации (с определением анти- HBsAg, но не ранее чем через месяц)
5.	Персонал организаций, осуществляющих заготовку, переработку, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов	При приеме на работу и далее 1 раз в год, дополнительно - по клиническим и эпидемиологическим показаниям
6.	Персонал отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии	то же
7.	Персонал клинико-диагностических и биохимических лабораторий	то же

8.	Персонал хирургических, урологических, акушерско-гинекологических, офтальмологических, отоларингологических, анестезиологических, реаниматологических, стоматологических, инфекционных, гастроэнтерологических стационаров, отделений и кабинетов поликлиник (в том числе процедурных, прививочных), персонал станций и отделений скорой помощи	то же
9.	Пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и легочной хирургии, гематологии	При поступлении в стационар и далее - по эпидемиологическим показаниям
10.	Больные с хроническими заболеваниями, в том числе с поражением печени	В процессе первичного клинико-лабораторного обследования и далее - по показаниям
11.	Пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров, кабинетов, стационаров, исключая дерматомикозы и чесотку	При взятии на учет и далее не реже 1 раза в год, дополнительно - по показаниям
12.	Пациенты, поступающие в стационары для плановых оперативных вмешательств	Перед поступлением в стационар
13.	Опекаемые и персонал закрытых детских учреждений (дома ребенка, детских домов, специнтернатов, школ-интернатов и др.)	При поступлении и далее не реже 1 раза в год, дополнительно - по показаниям
14.	Контактные в очагах ГВ (острых и хронических форм и "носительства" вируса, маркируемых HBsAg)	При выявлении очага и далее не реже 1 раза в год для очагов хронических инфекций

Подписано в печать 12.07.2011. Бумага офсетная. Печать
офсетная.
Формат 60х90/16. Объем 10 п.л. Тираж 500 экз. Заказ №

Отпечатано в ООО «типография», адрес...

ISBN 978-5-905469-01-5



9 785905 469015