


ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра внутренних болезней педиатрического  
и стоматологического факультетов

***Научно-исследовательская работа:***

«Хронически гепатиты. Этиология, патогенез,  
классификация. Клиническая картина активного и  
персистирующего, клинические симптомы. Диагностика,  
функциональное состояние печени. Варианты течения.  
Принципы лечения.»

4 - 

Выполнил студент  
педиатрического факультета  
4 курса 3 группы  
Гавриленко С.В.

## Содержание

Цель и задачи.....	2
Введение.....	3
Этиология и патогенез.....	4
Классификация.....	5
Клиническая картина.....	6
Критерии диагноза.....	8
Принцип лечения.....	9
Виды хронического гепатита:.....	10
Гепатит В.....	11
Гепатит С.....	15
Гепатит D.....	17
Профилактика.....	20
Литература.....	21

**Цель:** углубление и приобретение новых знаний, умений и навыков диагностики, дифференциальной диагностики, современных лабораторно-инструментальных метода исследования, формулировки клинического диагноза и выбора оптимальной тактики лечения хронического гепатита.

**Задачи:**

1. Изучить этиологию заболевания, определить роль экзо- и эндогенных факторов, приводящих к развитию хронического гепатита.
2. Рассмотреть международную классификацию хронического гепатита.
3. Ознакомиться с процессами, определяющими механизм возникновения и течения хронического гепатита.
4. Изучить особенности течения различных форм хронического гепатита.
5. Узнать методы диагностики для хронического гепатита
6. Изучить принципы лечения хронического гепатита
7. Сделать заключение

**Демонстрационный материал:** тематические больные; истории болезни; методические пособия; журнальные статьи; слайды; таблицы; наборы анализов крови и мочи.

## **Введение.**

Хронический гепатит – это воспалительное поражение паренхимы и стромы печени, развивающееся под действием различных причин и продолжающееся больше 6 месяцев. Патология представляет серьезную социально-экономическую и клиническую проблему в связи с неуклонным ростом заболеваемости. По данным статистики, в мире зафиксировано 400 млн. больных хроническим гепатитом В и 170 млн. пациентов с хроническим гепатитом С, при этом ежегодно добавляется более 50 млн. впервые выявленных гепатитов В и 100-200 млн. гепатитов С. Все хронические гепатиты занимают примерно 70% в общей структуре патологических процессов печени. Болезнь встречается с частотой 50-60 случаев на 100 000 населения, заболеваемости в большей степени подвержены мужчины.

За последние 20-25 лет накоплено немало важных сведений о хроническом гепатите, стал понятен механизм его развития, поэтому разработаны более эффективные способы терапии, которые постоянно совершенствуются. Изучением вопроса занимаются врачи инфекционисты, терапевты, гастроэнтерологи и другие специалисты. Исход и эффективность терапии напрямую зависят от формы гепатита, общего состояния и возраста пациента.

Хронические гепатиты (ХГ) — воспалительные заболевания печени различной этиологии (вирусы, алкоголь, аутоиммунные процессы, лекарства и др.) продолжительностью более 6 месяцев

### **Этиология и патогенез**

Наиболее часто хронический гепатит вызывается гепатотропными вирусами В, С, D и другими. Другими этиологическими факторами хронического гепатита являются алкоголь, гепатотоксические яды (четырёххлористый углерод, фосфор, хлороформ, бензол, свинец, ртуть, мышьяк и др.), лекарства (метилдофа, сульфаниламиды, тетрациклин, метотрексат, изониазид и др.), яд бледной поганки. Кроме того, существуют генетически обусловленные формы хронического гепатита (при болезни Вильсона, гемохроматозе, недостаточности  $\alpha$ 1-антитрипсина).

В развитии вирусных ХГ важную роль играет фаза инфекционного процесса, причем наиболее активно процесс протекает и прогрессирует при репликации вируса. Длительную репликацию вируса чаще наблюдают при различных дефектах иммунитета, может также поддерживаться хронической интоксикацией алкоголем (при суточных дозах 40—50 г и более этанола у мужчин и 25—35 г у женщин).

Инфекционному процессу присущи иммунная нестабильность, в первую очередь развитие сероконверсии. Под сероконверсией обычно понимают резкое падение концентрации антигена и одновременный рост концентрации антител. Сероконверсии чаще протекают бессимптомно, но могут и бурно с картиной некрозов печени.

**Более детально изучены фазы развития хронического вирусного гепатита В [Marmos G., Naoumov N. V., Willjams R., 1996; Tibbs Ch., 1997].**

*Иммунотолерантная фаза.* Характерны толерантность к вирусу и малые иммунные реакции: высокая концентрация HBV сочетается с малым повреждением печени. Результаты исследования маркеров вирусов и функциональных проб печени: HBsAg+++; ДНК HBV+++; HBeAg+; anti-HBe-; anti-HBcore IgG+; anti-HBcore IgM+/-; anti-HBs-; АЛТ-N.

*Иммуноэлиминационная фаза.* Цитотоксические Т-клетки распознают инфицированные гепатоциты и элиминируют их. В этой фазе обычно фиксируют сероконверсию: снижается концентрация или исчезает HBeAg, образуется anti-HBe. При пролонгировании этой фазы длительное повреждение печени может относительно быстро приводить к развитию цирроза печени. Результаты исследования маркеров вирусов и функциональных проб печени: HBsAg+; ДНК HBV+; HBeAg+/-; anti-HBe+/-; anti-HBcore IgG+; anti-HBcore IgM+/-; anti-HBs-; АЛТ 100—150 Ед.

*Пострепликативная фаза.* Пораженные вирусами гепатоциты в предшествующие фазы стадии репликации в основном подвергались элиминации. Теперь поверхностный антиген гепатита В участвует в интеграции вируса гепатита В с гепатоцитом. Прогрессирование хронического гепатита замедляется. Результаты исследования маркеров вируса и функциональных проб печени: HBsAg+; ДНК HBV-; HBeAg-; anti-HBe+; anti-HBcore IgG+; anti-HBcore IgM-; АЛТ — менее 75.

В качестве своеобразного варианта ХГ В представляются профессиональные заболевания медицинских работников. Для сотрудников стационаров характерны повторные, но сравнительно редкие контакты с небольшим количеством инфицированной крови. По-видимому, именно этот вид заражения приводит к развитию частого, пятикратного по сравнению с популяцией, носительства HBsAg и нередко к возникновению вялотекущего ХГ В со сравнительно малым процентом стабильно репликативных форм и главное — сравнительно редким развитием в дальнейшем HBV циррозов печени [Хазанов А. И., Калинин А. В., Самоходская Л. М. и др., 1999].

Фазы развития HCV-хронического гепатита изучены хуже, в частности механизмы развития иммунитета. Его прогрессирование протекает, как правило, существенно медленнее, чем ХГ HBV. Более тяжелое течение ХГ HCV наблюдают у мужчин старше 40 лет, особенно употребляющих более 40—50 г этанола в день.

## Классификация хронических гепатитов

В 1994 г. на съезде гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе была предложена новая классификация ХГ. На первый план были поставлены этиологические факторы, которые определяют не только клинику заболевания, но и его прогноз.

Классификация хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994г.)

I. По этиологии и патогенезу:

1. Хронический вирусный гепатит В.
2. Хронический вирусный гепатит D (дельта).
3. Хронический вирусный гепатит С.
4. Неопределенный хронический вирусный гепатит (вирусы F, G).
5. Аутоиммунный гепатит.
6. Лекарственно-индуцированный хронический гепатит.
7. Криптогенный хронический гепатит (неустановленной этиологии).

II. По клинико-биохимическим и гистологическим критериям:

1. Степень активности (определяется тяжестью некровоспалительного процесса в печени):

- а) минимальная;
- б) слабо выраженная;
- в) умеренно выраженная;
- г) выраженная.

Активность некровоспалительного процесса в печени оценивается по уровню aminotransferases (АЛaТ и АСаТ). По этому показателю различают «мягкие» формы хронического гепатита (АЛaТ < 3 норм), умеренные (3-10) и тяжелые (> 10 норм). Однако нормальный уровень aminotransferases не может гарантировать отсутствие активности, в этих случаях необходимо длительное наблюдение.

2. Стадия хронического гепатита определяется распространенностью фиброза и развитием цирроза печени):

0 - фиброз отсутствует,

1 - слабо выраженный перипортальный фиброз,

2 - умеренный фиброз с портопортальными септами,

3 - выраженный фиброз с портально-центральными септами,

4 - цирроз печени (степени тяжести и стадии цирроза печени определяются выраженностью портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности).

*Примечание: при вирусных гепатитах нужно установить фазу вирусной инфекции:*

- а) фаза репликации;
- б) фаза интеграции.

По степени выраженности:

- Неактивный;
- Активный (слабо выраженная, умеренно выраженная, выраженная степень активности).

Достоверным методом определения степени активности является гистологическая оценка, основывающаяся на тяжести некроза и воспалительного процесса в печени. Наиболее широко используется градация с определением индекса гистологической активности (НАI-индекс) по R. G. Knodell, приведенная в таблице.

Таблица

**Корреляция индекса гистологической и степени активности, отражаемой в диагнозе**

Индекс гистологической активности	Степень активности
1-3	Минимальная
4-8	Низкая
9-12	Умеренная

*По стадиям процесса:*

- 0 – без фиброза;
- 1 – слабо выраженный перипортальный фиброз;
- 2 – умеренный фиброз с портопортальными септами;
- 3 – выраженный фиброз с портоцентрными септами;
- 4 – цирроз печени.

*При вирусных гепатитах выделяются также две фазы:*

- А – фаза репликации;
- Б – фаза интеграции.

К вирусным ХГ отнесены случаи заболевания, где были обнаружены маркеры вирусов гепатита. В основном имеются в виду антигены, а также РНК и ДНК вирусов В, С, D. Уже после Лос-Анджелеса к ним были добавлены вирусы G, TT и SEN. Среди аутоиммунных форм ХГ выделены 3 типа заболевания, для которых характерно присутствие различных типов антител.

В данную классификацию не вошла алкогольная этиология поражения печени, так как в настоящее время отдельно выделяется *алкогольная болезнь печени*, в которую входят:

- Алкогольная жировая дистрофия печени;
- Алкогольный гепатит (острый и хронический);
- Алкогольный цирроз печени.

#### **Клиническая картина хронического гепатита.**

Клиническая картина обусловлена этиологией, степенью активности и гистологической стадией гепатита. Более 70% хронических гепатитов протекают клинически бессимптомно или с минимальной симптоматикой, особенно в период ремиссии. В связи с этим чаще всего заболевание впервые обнаруживают случайно при диспансеризации, обследовании по поводу других заболеваний, а также при обследовании лиц, перенесших в прошлом вирусный гепатит, наркоманов или страдающих алкоголизмом.

Симптоматика хронических гепатитов слабо выражена и неспецифична, что создает определенные трудности для клинициста в постановке диагноза и в оценке тяжести болезни. Нередко явные клинические признаки обнаруживаются лишь на далеко зашедшей стадии ХГ или даже на стадии декомпенсации уже сформировавшегося цирроза печени.

Чаще всего при хроническом гепатите имеет место астеновегетативный синдром, включающий недомогание, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, нарушение сна, эмоциональную лабильность. Больные отмечают снижение толерантности к физической нагрузке. Данный синдром неспецифичен, так как может встречаться практически при всех заболеваниях.

Нередко больные хроническим гепатитом предъявляют жалобы диспепсического характера — тяжесть в правом подреберье и эпигастрии, дискомфорт и боли в животе, вздутие и урчание в животе, тошноту, отрыжку, снижение аппетита, расстройства стула. Однако эти симптомы могут быть обусловлены как основным процессом, так и сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта.

Желтуха не относится к числу частых симптомов, однако нередко именно желтуха заставляет пациента обратиться к врачу и направляет диагностический поиск в нужном направлении. Желтуха может иметь различную степень выраженности – от легкой субиктеричности склер до яркой желтухи при тяжелом хроническом гепатите с переходом в цирроз печени. При наличии холестаза желтуха более выражена, также типичен кожный зуд.

Объективно определяется гепатомегалия. Как правило, печень слегка уплотнена, имеет гладкую поверхность, возможна умеренная болезненность при пальпации. Спленомегалия для хронических гепатитов не характерна, однако она закономерно появляется на этапе

трансформации гепатита в цирроз печени. У части пациентов выявляется лимфоаденопатия, которая обычно становится признаком активности процесса.

При активном гепатите возможна лихорадка или субфебрилитет.

Пальмарная эритема, "сосудистые звездочки", кожный зуд, плохой аппетит, полиартралгия, кровоточивость, потеря массы тела, увеличение и уплотнение печени и селезенки, определяемое при пальпации, нередко обнаруживаются лишь на далеко зашедшей стадии хронического вирусного гепатита или даже на стадии декомпенсации уже сформировавшегося цирроза печени. Таким образом, клинические симптомы не могут являться надежными критериями диагностики хронических вирусных гепатитов. В связи с этим целесообразно использование различных лабораторных показателей, прежде всего биохимических.

#### **Диагностика и дифференциальный диагноз.**

Для всех типов гепатитов характерны следующие лабораторные изменения различной степени выраженности: анемия, лимфопения, увеличение СОЭ, гипербилирубинемия, гипопротромбинемия, увеличение содержания  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов, повышение активности aminотрансфераз (наиболее характерно повышение АлАТ), щелочной фосфатазы. Однако активность сывороточных aminотрансфераз не отражает степень изменений в печени, но если она более чем в 10 раз превышает норму, это свидетельствует о хроническом гепатите с некротическими и воспалительными изменениями. Уровень альбумина и глобулина чаще в пределах нормы либо незначительно повышен. Антимитохондриальные антитела в сыворотке крови отсутствуют.

**Диагноз хронического вирусного гепатита может быть установлен на основании трех групп критериев:**

- вирусологических;
- биохимических (АлАТ, АсАТ);
- гистологических.

Активность АлАТ и АсАТ закономерно повышена при хроническом вирусном гепатите и нормализуется при наступлении ремиссии или в результате эффективного лечения. Вместе с тем уровень активности печеночных ферментов не всегда отражает тяжесть течения ХГ. Известно, что даже при стойко нормальном уровне АлАТ и АсАТ морфологические исследования достаточно часто позволяют выявить активный некрозо-воспалительный процесс в печени. Другие биохимические показатели (билирубин, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, уровень альбумина, протромбиновый индекс) при хроническом вирусном гепатите изменены мало.

Вследствие этого очень важными для практического врача являются иммунологические (серологические) и вирусологические методы исследования, позволяющие уточнить не только этиологию заболевания, но и наличие или отсутствие репликативной активности вируса.

К числу необходимых диагностических мероприятий относится биопсия печени, так как морфологическое исследование биоптата печени позволяет определить степень активности и стадию заболевания, а также исключить другие нозологические формы.

Использование инструментальных методов исследования печени (УЗИ гепатодуоденальной зоны, эзофагогастродуоденоскопия и радиоизотопное исследование) позволяют выявить наличие портальной гипертензии, на которую указывает увеличение диаметра воротной и селезеночной вен, наличие варикозного расширения вен пищевода.

**Таким образом, критериями диагностики хронического гепатита являются:**

1. Данные эпидемиологического анамнеза (операции, гемотрансфузии, татуировки, пирсинг, употребление наркотиков, стоматологические манипуляции и другие парентеральные вмешательства, незащищенные половые контакты), результаты предшествующего лабораторного обследования на маркеры вирусов гепатита, сведения о вакцинации против гепатитов, которые нередко позволяют определить «точку отсчета» и продолжительность инфекционного процесса;
2. Данные анамнеза жизни и болезни (опрос и анализ амбулаторной карты пациента позволяют определить время клинических симптомов и их динамику, выявить



- особенности течения болезни, в частности внепеченочные проявления и сопутствующие заболевания, оценить эффективность проводимого ранее лечения);
3. Результаты серологического и молекулярно-биологического тестирования на маркеры вирусов гепатита (для определения фазы инфекционного процесса, выявления коинфекции, продолжительности противовирусной терапии хронического вирусного гепатита);
  4. Результаты лабораторного исследования, позволяющие оценить функцию печени (билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, гаммаглутамилтранспептидаза, общий белок и его фракции, ПТИ, глюкоза, холестерин, мочевины, креатинин, ферритин, процент насыщения трансферрина железом);
  5. Ультразвуковое исследование печени и селезенки (для исключения цирроза печени, первичной гепатоцеллюлярной карциномы);
  6. Эндоскопическое исследование пищевода, желудка, 12 п.к., прямой кишки (для выявления и контроля портальной гипертензии);
  7. Поиск или исключение других (кроме вирусов гепатита) причин хронических диффузных заболеваний печени (алкогольной болезни печени, болезни Вильсона — Коновалова, синдрома перегрузки железом, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита и других);
  8. Гистологическое исследование ткани печени (для проведения дифференциальной диагностики, определения степени активности и стадии фиброза).

**Дифференциальный диагноз** проводится с острыми гепатитами, циррозами печени, наследственно обусловленными гипербилирубинемиями, первичным склерозирующим холангитом, болезнью Вильсона—Коновалова, алкогольной болезнью печени и др.

**Лечение хронического гепатита.** В лечении больных хроническим гепатитом необходимо придерживаться следующих правил: при назначении препаратов следует строго учитывать период болезни и характер сопутствующих заболеваний; количество назначаемых лекарственных средств должно быть минимальным в связи с возможностью нарушений их метаболизма в пораженной печени; полипрагмазия при хронических гепатитах увеличивает частоту аллергических реакций, неблагоприятных исходов и осложнений.

Лечение сопутствующих заболеваний должно проводиться при наличии серьезных оснований (таких как угроза жизни больного, неблагоприятное влияние на течение вирусного гепатита, невозможность прервать ранее начатый курс лечения). В каждом случае должен соблюдаться принцип индивидуального подхода к выбору средств лечения с учетом особенностей организма больного, этиологии и тяжести хронического гепатита.

Важное условие успешного лечения — соблюдение диеты. Необходимо обеспечить больному калорийность рациона не менее 2000 ккал/сут, иначе начинается распад эндогенных белков и усиливается интоксикация. Обеспечивается такой рацион за счет белков (1,5—2 г/кг массы тела в сутки), жиров (0,8 — 1,8 г/кг), углеводов (4—5 г/кг). Большая часть белков должна иметь растительное происхождение. Следует избегать грубой клетчатки, свежего хлеба, сладостей. Полностью исключается алкоголь, в период обострения ограничиваются копчености, жареные блюда, тугоплавкие жиры (сало). Наличие холестаза существенно ограничивает усвоение жирорастворимых витаминов (А, D, E). Кроме того, при диффузных заболеваниях печени повышена потребность в витаминах С, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>. Пищу принимают 4—6 раз в сутки небольшими порциями. При нарастании симптомов печеночной недостаточности количество белка ограничивают до 40 г/сут, резко уменьшают употребление поваренной соли и жидкости.

В строгом постельном режиме большинство больных не нуждаются, за исключением выраженных признаков обострения (отчетливого холестаза, повышения активности АЛТ более чем 4 - 5 раз по сравнению с нормой).

При хронических гепатитах вирусной и невирусной этиологии при минимальной активности процесса наблюдается стертая или мало выраженная клиническая симптоматика, сочетающаяся с незначительным повышением активности АЛТ в сыворотке крови (не более

чем в 1,5 раза превышающей норму). Вероятность быстрого прогрессирования заболевания у подобных больных небольшая. В этом случае наряду с общими лечебными понятиями показаны комбинации препаратов растительного происхождения (фосфоглив, хофитол).

Противовирусная терапия при хронических вирусных гепатитах. При хронических вирусных гепатитах ближайшие цели лечения включают снижение вирусной нагрузки, нормализацию активности сывороточных аминотрансфераз, уменьшение воспалительной активности в печени. При достижении этих целей развитие печеночного фиброза замедляется.

К долгосрочным целям лечения относят предотвращение развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Благодаря реализации долгосрочных целей улучшается показатель выживаемости пациентов.

Современные методы лечения вполне обеспечивают достижение ближайших целей лечения. Что касается долгосрочных целей, то их достижению препятствуют развитие вирусной резистентности и побочные эффекты используемых препаратов, поэтому лечение должно проводиться пациентам с риском прогрессирования болезни. До начала лечения желательно выполнение биопсии печени.

Основным компонентом терапии хронического гепатита является этиотропная терапия противовирусными средствами, главным образом препаратами интерферона (интрон А, вэллферон, роферон, пегилированные интерфероны — пегИнтрон), аналогами нуклеотидов (рибавирин, ламивудин), иммуностимуляторами (цитокины: интерлейкин-1, интерлейкин-2, фактор некроза опухоли).

Для лечения вирусных гепатитов наибольшее распространение получил  $\alpha$ -интерферон, как получаемый из культуры лейкоцитов, так и рекомбинантный, создаваемый с помощью генной инженерии (интрон А, роферон А, реаферон, реалдирон). Из препаратов  $\alpha$ -интерферона наиболее труднодоступным и дорогим является человеческий лейкоцитарный интерферон, а наиболее доступным и дешевым — реаферон отечественного производства.

Достоверных данных о различии терапевтической эффективности между человеческим нативным лейкоцитарным интерфероном и вариантами рекомбинантного интерферона не обнаружено. Имеются указания, согласно которым при применении рекомбинантного интерферона (реаферона) к нему могут образовываться антитела.

В настоящее время доказана большая эффективность пегилированных интерферонов, что обусловлено их длительным периодом полувыведения. Однако пегилированный интерферон  $\alpha$ -2-а не может использоваться при декомпенсированном заболевании печени.

В настоящее время считается, что препараты интерферона показаны только больным с подтвержденной вирусной инфекцией. При этом имеет значение вид вируса (HBV, HCV, HCD, HGV) или сочетание нескольких вирусов (HBV и HCV и HBV и HDV) — микст-инфекция.

Далее необходимо прямо (серологическими методами) или косвенно (по активности процесса) подтвердить (или исключить) репликацию (активную фазу размножения) вируса. Активность процесса определяется по выраженности клинических симптомов, степени повышения активности АлАТ в сыворотке крови и по данным морфологического исследования печени с помощью пункционной биопсии. Не всегда выраженность клинической симптоматики и повышение активности АлАТ коррелируют с серологическими данными о репликации вируса или с морфологическими признаками активности процесса.

*В качестве основных целей интерферонотерапии могут рассматриваться:*

- прекращение активной репликации вируса, отражением чего служит исчезновение серологических маркеров активной репликации;
- нормализация уровня аминотрансфераз в сыворотке крови;
- уменьшение признаков воспаления в ткани печени.
- исчезновение клинических симптомов;
- замедление прогрессирования поражения печени.

Эффективность интерферонотерапии оценивается по биохимическим (в большинстве случаев по уровню активности АлАТ) и вирусологическим (по наличию маркеров активной репликации)

вируса) показателям. В 10—20% случаев биохимические и вирусологические показатели эффективности лечения могут не совпадать

Важным показателем эффективности интерферонотерапии служит улучшение гистологической картины печени. У большинства пациентов с постоянным ответом на лечение интерфероном регистрируется подавление некрозов и воспалительного поражения печени. Кроме того, у части больных со стойким исчезновением РНК HCV и ДНК HBV, но с повышенными показателями АлАТ происходит уменьшение воспалительного процесса в печени.

С учетом временного фактора выделяют три типа ответа на интерферонотерапию:

- полный или постоянный ответ, при котором нормальный уровень АлАТ и отсутствие ДНК HBV или РНК HCV в крови регистрируются на протяжении не менее 6 мес. после завершения терапии;
- непостоянный (транзиторный) ответ, при котором нормальный уровень АлАТ и отсутствие ДНК HBV или РНК HCV в крови регистрируются в конце лечения, однако после прекращения интерферонотерапии наступает обострение. При этом биохимические и вирусологические показатели возвращаются к исходным показателям;
- отсутствие ответа, при этом нет изменений в уровне АлАТ и сохраняются маркеры активной репликации вируса.

*Противопоказания к назначению интерферона:* наличие аутоиммунного гепатита, тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы, декомпенсированный цирроз печени, аутоиммунный тиреодит. При выборе оптимальной дозы и схемы введения интерферона приходится решать проблему сочетания дозы препарата с его переносимостью.

Ранние побочные эффекты интерферона (гриппоподобный, миалгии, головная боль, тошнота) обычно имеют преходящий характер и возникают в течение первой недели, через 4—8 ч после инъекции. Для уменьшения этих проявлений рекомендуют введение препарата непосредственно перед ночным сном, а также прием парацетамола (0,5—1 г за 30—60 мин до инъекции). Обычно через 2—3 недели от начала терапии интерфероном проявления гриппоподобного синдрома уменьшаются или полностью исчезают. У ряда больных с HBV-инфекцией в первые недели терапии может развиваться цитолитический криз, проявляющийся повышением аминотрансфераз и свидетельствующий о массивной гибели зараженных гепатоцитов. Это явление свидетельствует об эффективности интерферонотерапии и не требует коррекции терапии.

*Поздние побочные эффекты интерферонотерапии* зависят от дозы вводимого препарата. Применение препаратов интерферонового ряда в течение нескольких месяцев может вызывать снижение массы тела, нарушение функции ЦНС (депрессия, возбуждение, агрессивность), выпадение волос, тромбоцитопению, лейкопению. В редких случаях возможны судороги, острый психоз, бактериальные инфекции, аутоиммунные реакции, гипо или гипертиреозидизм, транзиторные тиреоидиты и др. Большинство побочных реакций исчезает при уменьшении дозы применяемого препарата или его полной отмене. В ряде случаев для устранения нежелательных эффектов интерферонотерапии рекомендуется назначение лекарственной терапии (табл.).

Таблица

**Тактика лечения побочных эффектов интерферонотерапии**

Побочный эффект	Лекарство
Гриппоподобные симптомы	Парацетамол (возможно в сочетании НПВП)
Тяжелая анемия	Эритропозтин
Нейтропения	Факторы роста
Депрессия	Антидепрессанты

Гипотиреозидизм	Гормоны щитовидной железы
Гипертиреозидизм	Бета-блокаторы

Длительное введение препаратов интерферона может стимулировать выработку антител, направленных против данного препарата, которые могут в некоторых случаях снижать эффективность лечения. В зависимости от вида вируса разработаны различные схемы применения  $\alpha$ -интерферона.

### **Хронический вирусный гепатит В.**

Примерно 2 млрд человек в мире инфицированы HBV, при этом число смертных случаев составляет 0,5 – 1,2 млн/год, 370 – 400 млн. человек являются хроническими носителями HBV. Вирусный гепатит В занимает 10-е место в мире в списке причин смерти.

К основным путям передачи HBV относятся парентеральный, половой и вертикальный (от матери к новорожденному во время родов и при тесном контакте в послеродовом периоде). В высокоэндемичных районах (на Дальнем Востоке) заражение происходит в детском возрасте, вероятно горизонтальным путем через бытовые предметы и при инъекциях. Возможна передача вируса кровососущими членистоногими, например, москитами или постельными клопами.

Основными источниками HBV-инфекции становятся большая группа так называемых бессимптомных носителей HBsAg, у большинства из которых при углубленном обследовании выявляется малоактивный хронический гепатит. В России таких носителей насчитывается не менее 5 млн. Мужчины (по неясной

пока причине) становятся носителями в 6 раз чаще, чем женщины. Среди медицинского персонала, заражение которого происходит парентеральным путем, частота носительства HBV выше, чем в общей популяции.

Гемотрансфузия как причина инфицирования HBV сохраняется в странах с плохо поставленной донорской службой. В России в результате практически повсеместного перехода на определение у всех категорий доноров крови HBsAg и анти-HBV и все более широкого обеспечения лечебно-профилактически учреждений инструментами одноразового использования резко уменьшилось число заболевших парентеральными вирусным гепатитами. Вместе с тем отмечен резкий рост числа больных, заражение которых произошло в результате внутривенного введения наркотических препаратов (50,6—70,6%). Кроме того, отмечается рост полового пути передачи HBV.

**Клиническая картина.** Хронический гепатит В встречается преимущественно у мужчин. Заболевание может быть непосредственным продолжением неразрешившегося острого гепатита В. У больных с ярким началом болезни и выраженной желтухой чаще наступает полное выздоровление.

У 50% пациентов при первичном обращении к врачу выявляются желтуха, асцит или портальная гипертензия, что свидетельствует о далеко зашедшем процессе. Больной обычно не может указать на предшествующую острую атаку гепатита. Наиболее частыми первыми жалобами больных являются слабость и недомогание, похудание, раздражительность, плохой аппетит, чувство тяжести и боли в правом подреберье после еды, ощущение горечи во рту, неустойчивый стул. Периодически появляется субфебрильная температура. Клиническая симптоматика не коррелирует с тяжестью поражения печени.

При осмотре больных обращают внимание на транзиторную желтушность кожи и склер, похудание, геморрагические явления. Объективное исследование больных выявляет гепатомегалию различной степени выраженности. Печень безболезненная, плотноэластической консистенции, край ее закруглен. Возможна незначительная спленомегалия. Поражение печени приводит к нарушению ее функций, в первую очередь белко-синтетической, в результате чего нарушается синтез протромбина, проконвертина, других плазменных факторов свертывающей системы крови. Клиническим проявлением этих нарушений являются кровоточивость десен, носовые кровотечения, мелкие петехии, положительный симптом «щипка».

У небольшого числа больных могут выявляться внепеченочные симптомы хронического гепатита В: синдром Шегрена, поражения щитовидной железы (ауто иммунный тиреоидит Хашимото), суставов (полиартралгии, синовиты), легких (фиброзирующий альвеолит), мышц (полимиозит, полимиалгии), сосудов (узелковый периартериит и другие васкулиты), периферической нервной системы (полинейропатии), почек (гломерулонефрит). Внепеченочные проявления более характерны для трансформации хронического гепатита в цирроз.

У больных с довольно стабильным течением хронического гепатита могут развиваться клинические признаки обострения заболевания, выражающиеся в усугублении слабости и повышении активности аминотрансфераз. Обострение чаще связано с сероконверсией из HBeAg-положительного в HBeAg отрицательное состояние. Сероконверсия может быть спонтанной и происходит ежегодно у 10—15% больных либо является следствием противовирусной терапии.

### Диагностика.

В диагностике имеет большое значение иммуносерологическое обследование, позволяющее не только определить наличие вирусного маркера, но и установить активность вируса. Диагностика хронического вирусного гепатита В базируется на определении маркеров вирусного гепатита (таб.)

Таблица

Возможные диагнозы	Тесты						
	HBsAg	Анти - HBs	HBeIgM	Анти - HBeIgC	HBeAg	Анти - HBe	ДНК HBV
ХГВ – фаза репликации	+	-	+/-	+	+/-	-	+
ХГВ – фаза интеграции	+	-	-	+	-	+	-
Вакцинация против ХГВ	-	+	-	-	-	-	-

Обнаружение HBeAg коррелирует с продолжающейся репликацией вируса и контагиозностью. Его персистенция в крови более 10 нед. показатель - хронизации гепатита. Анти-HBe свидетельствуют об относительно низкой контагиозности больного и являются предвестниками выздоровления. HBeAg не выявляется в крови, но в крови могут обнаруживаться анти-HBe-антитела. Персистенция анти-HBe IgM подтверждает диагноз хронического активного гепатита. Более низкие титры анти-HBe IgG и анти-HBs свидетельствуют о перенесенном в прошлом гепатите В. Высокие титры анти-HBe IgG без анти-HBs указывают на персистирование вируса.

HBV-ДНК — наиболее чувствительный показатель репликации вируса. HBsAg обнаруживается в крови через 6 недель после заражения. Сохранение его в сыворотке в течение 6 месяцев без клинико-лабораторных признаков хронического гепатита свидетельствует о вирусоносительстве. У некоторых больных HBsAg выявляется в составе иммунных комплексов. Анти-HBs появляются через 3 месяца после начала заболевания и сохраняются длительное время. Обнаружение их в крови свидетельствует о выздоровлении и формировании иммунитета (возможно прививочное происхождение).

Сывороточные маркеры фазы репликации HBV: HBV-ДНК, HBeAg, анти-HBs IgM, ДНК-полимераза. Возможно обнаружение маркеров HBV в гепатоцитах у больных хроническим гепатитом.

Большое значение имеет определение концентрации вируса или степени репликации вируса, степени виремии HBV (генокопий ДНК). Выделяют очень низкую (менее  $10^3$ ), низкую ( $10^3 - 10^6$ ), умеренную ( $10^6 - 10^8$ ), высокую (более  $10^8$ ) виремию.

При электронно-микроскопическом и иммуногистохимическом исследованиях в ядре выявляется HBsAg. В репликативной фазе он всегда обнаруживается в печени. У бессимптомных носителей он распределяется диффузно, у больных с выраженным воспалительным процессом в печени или поздней стадией заболевания – локально. Х-протеин HBV, обнаруженный в биоптате печени, свидетельствует о вирусной репликации.

HBV-ДНК выявляют с помощью полимеразной цепной реакции в печеночной ткани, фиксированной в формалине и заключенной в парафин.

HBеAg обнаруживают с помощью иммуноэлектронной микроскопии в эндоплазматическом ретикулуме и цитозоле гепатоцитов.

Для гепатита В характерны следующие морфологические признаки поражения печени: гидropическая, реже баллонная дистрофия гепатоцитов; ступенчатые, мостовидные и мультилобулярные некрозы гепатоцитов; лимфогистиоцитарная инфильтрация; фиброз портальных трактов; «матовостекловидные» гепатоциты (маркер HBsAg); «песочные ядра», являющиеся маркерами HBsAg. При проведении окраски орсеином выявляются гепатоциты, содержащие HBsAg.

**Дифференциальный диагноз.** Хронический гепатит В следует дифференцировать с другими вирусными гепатитами, лекарственными поражениями печени, циррозами печени, болезнью Вильсона-Коновалова, первичным склерозирующим холангитом. Решающее значение в постановке диагноза имеют определение маркеров вирусного гепатита В и данные пункционной биопсии.

### **Лечение и профилактика хронического гепатита В.**

Основу лечения хронического вирусного гепатита В составляет противовирусная терапия, направленная на элиминацию вируса и подавление вызванного им воспалительного процесса, что предотвращает прогрессирование заболевания до терминальной стадии – цирроза печени и его осложнений. Исследования последних лет указывают на увеличение риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы при вирусной нагрузке, соответствующей концентрации сывороточной HBV-ДНК  $10^4$  копий/мл и более, у пациентов с постоянно нормальным уровнем АЛТ. Эта группа больных также подлежит противовирусному лечению.

### **Цели лечения**

1. Нормализация активности сывороточных трансаминаз.
2. Элиминация сывороточной HBV-ДНК или снижение её концентрации до безопасного уровня ( $<10^4$  копий/мл).
3. Наступление сероконверсии HBеAg → анти-HBе.
4. Улучшение гистологической картины печени.
5. Предотвращение осложнений (цирроз печени, рак печени).
6. Снижение смертности

### **Показания к госпитализации**

1. Необходимость выполнения пункционной биопсии печени (не во всех случаях).
2. Выраженные внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита В.
3. Декомпенсированный цирроз печени, осложненный портальной гипертензией и печеночной недостаточностью.

### **Немедикаментозное лечение**

В периоды обострений — диета 5, а также диета с ограничением животных жиров, необходимо исключить алкоголь. При наличии асцита – ограничение потребления поваренной соли и жидкости.

При высокой активности гепатита показан полупостельный режим. Физические нагрузки ограничивают при сочетании репликации вируса, выраженной гипертрансаминаземии и ступенчатых некрозов печени.

**Медикаментозное лечение.** Противовирусная терапия включает применение интерферонов альфа или нуклеозидных аналогов. Выделяют 3 класса ИФ: вырабатываемый лейкоцитами и

фибробластами — ИФ- α и ИФ-β, а также вырабатываемый Т-лимфоцитами — ИФ-γ. По методам изготовления различают человеческий лейкоцитарный ИФ, лимфобластоидный ИФ, а также рекомбинантный ИФ, получаемый по рекомбинантной молекулярной технологии.

#### **Лекарственные препараты группы ИФ:**

реоферон (Россия), интерферон альфа 2а - роферон А, интерферон альфа 2β - интрон А, интерферон - α1 - вэллферон;

сравнительно недавно начали применять еще 2 препарата ИФ;

консенсус интерферон — синтетический препарат.

продолженный интерферон (пегинтерферон — пегасис, и ПегИнтрон).

Показаниями к назначению препаратов α-интерферона является обнаружение в крови маркеров репликации вируса гепатита В: HBeAg, анти-HBc IgM, HBV-ДНК, ДНК-полимеразы.

При инфицировании HBeAg-положительным вирусом применяют интерферон альфа в дозе 5-6 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю в виде внутримышечных или подкожных инъекций в течение 24 недель. Реже, при высокой вирусемии или очень тяжелом течении в первые 2—4 нед вводят по 5 млн МЕ 5—7 раз в неделю. Далее в течение недели переходят на троекратные инъекции.

При инфицировании HBeAg – негативным вариантом – интерферон альфа по той же схеме в течение 48 нед.

У HBeAg – положительных больных исчезновение HBV-ДНК и сероконверсия по HBeAg происходит в 25-40% случаев, при этом у 80-90% наблюдают устойчивый ответ. У HBeAg – негативных пациентов прекращение репликации вируса происходит в 38-90% случаев, однако частота рецидивов после окончания курса лечения достигает 25-89%.

Пегилированные интерфероны более эффективны как при HBeAg – положительном, так и при HBeAg – негативном хроническом вирусном гепатите В. Пегинтерферон альфа-2а (пегасис) назначают в дозе 180 мкг в неделю, а пегинтерферон альфа-2b (пенИнтрон) в дозе 1,5 мкг/кг еженедельно в виде подкожных инъекций в область передней брюшной стенки или бедра. Устойчивый вирусологический ответ после 48-недельного курса лечения составляет от 17% (при HBeAg – негативном) до 44% (при HBeAg – положительном гепатите).

У 2-8% больных хроническим гепатитом В на фоне терапии как обычными, так и пегинтерферонами возможно достижение сероконверсии по HBsAg, что служит оптимальным результатом лечения.

*Наиболее часто положительный и устойчивый ответ на лечение интерфероном наблюдается при наличии следующих клинических и вирусологических факторов:*

- Низкая вирусная нагрузка ( $< 10^5$  копий/мл);
- Высокая активность АЛТ;
- Инфицирование в зрелом возрасте;
- Небольшая длительность болезни ( $< 5$  лет);
- Отсутствие цирроза печени;
- Отсутствие коинфекции HCV, HDV;
- Женский пол;
- Неазиатская этническая принадлежность.

#### **Критерии эффективности лечения:**

1. Исчезновение маркеров репликации вируса гепатита В (HBV ДНК, ДНК-полимеразы, сероконверсия HBeAg).
2. Нормализация активности аминотрансфераз (АлАт);;
3. Нормализация или улучшение гистологической картины печени (уменьшение воспалительной гистиоцитарной инфильтрации портальных трактов, фокальных и ступенчатых некрозов, исчезновение «матовостекловидных» гепатоцитов по крайней мере на 2 балла).

**Нуклеозидные аналоги.** Накоплены данные о более высокой эффективности ламивудина по сравнению с интерфероном альфа у HBeAg – негативных больных. Ламивудин назначают внутрь взрослым и подросткам (16 лет и старше) в дозе 100 мг/сут, детям – 2-3 мг/кг в день на протяжении 48 нед и более (причем его можно применять в стадии декомпенсированного цирроза печени). Курс лечения – не менее 12 мес, однако при длительном лечении следует учитывать высокую вероятность селекции мутантных по гену ДНК-полимеразы штаммов вируса, обладающих более низкой чувствительностью к ламивудину. Применение ламивудина нормализует активность АЛТ при хроническом вирусном гепатите В у 41-72% больных, снижает индекс гистологической активности – у 49-70%, уменьшает индекс фиброза – у 34-47%, причем при инфицировании HBeAg – позитивным вирусом в 86-90% случаев регистрируют исчезновение HBV-ДНК и сероконверсию по HBeAg. Однако, у большинства пациентов вирусологический ответ нестойкий, а частота рецидивов достигает 80% и более. В 10-15% случаев рецидив репликации HBV наступает на фоне лечения, что обусловлено селекцией резистентных штаммов вируса. Эта селекция чаще происходит у пациентов, получающих противовирусное лечение после трансплантации печени, что, вероятно, связано с усиленной репликацией HBV на фоне медикаментозной иммуносупрессии.

**Энтекавир.** Стандартная дозировка составляет 0,5 мг/сут внутрь; для пациентов, резистентных к ламивудину, – 1 мг/сут. У HBeAg – позитивных пациентов энтекавир продемонстрировал более высокую частоту снижения концентрации HBV ДНК до неопределяемого уровня по сравнению с ламивудином (80% и 39% соответственно). По частоте сероконверсии по HBeAg и HBsAg, а также нормализации АЛТ результаты лечения двумя препаратами были сопоставимы. У HBeAg – негативных больных на фоне 96-недельной терапии энтекавиром частота негативизации HBV ДНК достигает 94%. Частота биохимического ответа достоверно не отличается от такового при применении ламивудина.

Телбивудин применяют в дозе 600 мг 1 раз в сутки внутрь независимо от приёма пищи. Лечение телбивудином значительно чаще, чем при лечении ламивудином приводит к исчезновению сывороточной HBV-ДНК через 52 недели терапии.

### **Хронический гепатит С.**

Клиническая картина вирусного гепатита С. Хронический гепатит С — вялотекущее заболевание, которое может протекать совершенно бессимптомно. Диагноз устанавливается при рутинном биохимическом обследовании. Для таких больных характерны продолжительные периоды нормальной активности сывороточных аминотрансфераз, несмотря на существование гистологически подтвержденного хронического гепатита. Возможна персистенция сывороточной HCV-РНК. Слабость является, пожалуй, главным симптомом гепатита С. Важно при целенаправленном опросе выявить факторы риска, такие как переливание крови или внутривенное введение наркотиков. Тем не менее указания на факторы риска, могут отсутствовать.

Повышение активности аминотрансфераз отражает эпизод виремии. Явные признаки портальной гипертензии редки, спленомегалия при первичном обращении выявляется у половины больных.

Хронический гепатит С может сопровождаться различными иммунными расстройствами (системным васкулитом с пурпурой, невропатией, синдромом Рейно).

Для гепатита С характерна фазность течения инфекционного процесса, в основе которой, по-видимому, лежат изменения репликативной активности HCV, регулируемой соотношением антигенных вариантов с разной скоростью мутации.

В последние годы вырисовываются 3 клинико-этиологических варианта ХГС

1. собственно ХГ С (около 40% заболеваний этой группы);
2. ХГ С + HBV (примерно 20—25% заболеваний этой группы);
3. ХГ С + алкоголь (несколько более 30% заболеваний).

Выделяют острую и хроническую фазы заболевания, последняя в свою очередь, подразделяется на латентную и фазу реактивации.

Острая фаза чаще остается незамеченной и диагностируется у части больных при наличии указаний в эпидемиологическом анамнезе. Она обычно продолжается 1—2 мес. Далее



наступает восстановительный период, характеризующийся благоприятной клинической динамикой. Данные динамического контроля позволяют выявить переход в латентную фазу или (значительно реже) выздоровление. Критерием хронизации процесса является сохранение в крови в течение 6—12 месяцев HCV-РНК. Выявление анти-HCV IgG при отсутствии HCV-РНК свидетельствует о перенесенной ранее инфекции.

Латентная фаза соответствует многолетнему персистирующему течению HCV-инфекции с низким уровнем репликативной активности. Чаще всего при первичном обращении диагностируется именно латентная фаза. Больные вполне компенсированы, характерны невыраженная гепатомегалия, умеренная гиперферментемия (превышение нормы в 2—3 раза), чаще непостоянная. Латентная фаза устанавливается у подавляющего большинства анти-HCV-позитивных лиц при проведении скрининговых исследований

Фаза реактивации сопровождается повышением репликативной активности HCV и клинически соответствует манифестации хронического гепатита с переходом в ряде случаев в ЦП и гепатокарциному.

### **Лечение хронического гепатита С.**

Лечению подлежат пациенты с высоким риском формирования цирроза печени, определяемому по биохимическим и гистологическим признакам.

Терапия хронического гепатита С направлена на достижение устойчивого вирусологического ответа, то есть элиминации сывороточной HCV-РНК через 6 месяцев после окончания противовирусной терапии, поскольку в этом случае рецидивы заболевания редки.

Вирусологический ответ сопровождают биохимические (нормализация АЛТ и АСТ) и гистологические (снижение индекса гистологической активности и индекса фиброза) изменения. Гистологический ответ может быть отсроченным, особенно при исходном фиброзе высокой степени. Отсутствие биохимического и гистологического ответа при достижении вирусологического требует тщательного исключения других причин повреждения печени.

### **Цели лечения**

1. Нормализация активности сывороточных трансаминаз.
2. Элиминация сывороточной HCV-РНК.
3. Нормализация или улучшение гистологической структуры печени.
4. Предотвращение осложнений (цирроз, рак печени).

### **Показания к госпитализации**

Необходимость выполнения пункционной биопсии печени (не во всех случаях).

Выраженные внепеченочные проявления хронического гепатита С.

Декомпенсированный цирроз печени с портальной гипертензией и печеночной недостаточностью.

### **Медикаментозное лечение**

Противовирусная терапия хронического гепатита С включает применение интерферонов альфа (простых или пегилированных) в комбинации с рибавирином.

Схема фармакотерапии зависит от генотипа HCV и массы тела пациента. Препараты применяются в комбинации.

Рибавирин внутрь 2 раза в сутки во время еды в следующей дозе: при массе тела до 65 кг – 800 мг/сут, 65-85 кг – 1000 мг/сут, 85-105 кг – 1200 мг/сут, выше 105 кг – 1400 мг/сут.

Интерферон альфа в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в виде внутримышечных или подкожных инъекций. Или подкожно пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг 1 раз в неделю. Или подкожно пегинтерферон альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю.

При инфицировании HCV с генотипом 1 или 4 продолжительность курса комбинированного лечения составляет 48 недель.

При инфицировании HCV с другим генотипом эту схему лечения применяют в течение 24 недель.

Для больных, не отвечающих на терапию пегилированным ИФН и рибавирином, в настоящее время не существует альтернативных методов лечения.

Перспективной комбинацией является сочетание альфа-интерферона с урсосаном — препаратом урсодезоксихолевой кислотой (УДХК). Обладая высокими полярными свойствами УДХК конкурирует с токсичными желчными кислотами в процессе абсорбции в тонкой кишке и на мембране гепатоцита. В результате УДХК образует как нетоксичные мицеллы с токсичными желчными кислотами, так и двойные молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран (гепатоцитов, холангиоцитов) и стабилизировать их, оказывая цитопротективный, гепатопротективный эффект. Уменьшая концентрацию токсичных желчных кислот и стимулируя холерез, УДХК действует антихолестатический. Угнетая абсорбцию холестерина в кишечнике, подавляя его синтез в печени и снижая его секрецию в желчь, УДХК оказывает гипохолестеринемический эффект. УДХК обладает литолитическим действием, повышая растворимость холестерина в желчи, иммуномодулирующим и антифибротическим действием, замедляет процессы преждевременного старения и гибели клеток )антиапоптотический эффект, снижает уровень перекисного окисления липидов и активирует глутатион, оказывая антиоксидантное действие. Урсосан назначается в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки 2 – 3 раза в день во время еды на протяжении 3—6 месяцев.

По предварительным данным, комбинированная терапия, позволяет в 2 раза снизить частоту рецидивов. Урсосан особенно эффективен при синдроме внутривнутрипеченочного холестаза, нередко сопутствующего хроническому гепатиту С.

В настоящее время идет разработка новых противовирусных препаратов – ингибиторов ферментов HCV (протеаз, геликаз, полимераз). Предварительные результаты исследований свидетельствуют о наибольшей их эффективности в комбинации с пегинтерферонами.

Выделяют быстрый и ранний вирусологический ответ.

Быстрый – снижение концентрации HCV-РНК в сыворотке крови до неопределяемого уровня через 4 нед от начала противовирусной терапии. При его наличии вероятность устойчивого вирусологического ответа после завершения полного курса лечения составляет 90%. При инфицировании HCV с генотипом 1 и низкой вирусной нагрузке (менее  $2 \cdot 10^6$  копий/мл) возможно сокращение курса терапии до 24 недель.

Ранний – снижение концентрации HCV-РНК в сыворотке крови до неопределяемого уровня или в 100 раз и более через 12 недель от начала противовирусной терапии. Если ранний ответ не достигнут, то продолжение противовирусной терапии с целью достижения устойчивого вирусологического ответа нецелесообразно (вероятность <10%). Однако при высоком риске прогрессирования HCV-инфекции возможно продолжение противовирусной терапии для улучшения биохимической и гистологической картины (профилактика цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы).

### **Прогноз**

Частота развития цирроза печени при естественном течении хронического гепатита С достигает 20-25%. Однако возможны колебания этого показателя в значительных пределах, потому что развитие цирроза зависит от индивидуальных особенностей течения болезни и дополнительных повреждающих факторов (особенно алкоголя). Процесс формирования цирроза печени длится от 10 до 50 лет (в среднем – 20 лет). При инфицировании в возрасте 50 лет и старше прогрессирование заболевания ускорено.

Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных с циррозом печени составляет от 1,4 до 6,9%. Единственным способом предотвращения тяжелых осложнений хронического гепатита С у пациентов с высоким риском прогрессирования болезни служит противовирусная терапия. Даже при декомпенсированном циррозе она снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы до 0,9-1,4% в год, а потребность в трансплантации печени – со 100 до 70%.

## **Хронический гепатит D**

Хронический гепатит D является исходом острого гепатита и протекает в виде ко – или суперинфекции у хронических носителей маркеров HBV. Частота хронизации HDV-инфекции составляет 60 – 70%. Источниками инфекции являются больные вирусным гепатитом В, одновременно инфицированные вирусом D. Пути передачи HDV аналогичны таковым при HBV, то есть парентеральный, половой, вертикальный (от матери ребенку). HDV-инфекция часто встречается среди наркоманов, но также может поражать лиц всех групп риска по развитию гепатита В. Довольно часто HDV выявляется у медицинских работников.

Клиническая картина манифестных форм гепатита D близка к репликативным формам гепатита В. Заболевание протекает тяжело. Больные предъявляют жалобы на слабость, быструю утомляемость, снижение аппетита, тяжесть и боли в правом подреберье, похудание, кровоточивость десен, нередко кожный зуд.

У всех больных выявляется увеличенная плотная печень, характерна спленомегалия. Возможно раннее развитие пессено-клеточной недостаточности. Внепеченочные проявления малохарактерны, так как внепеченочная репликация вируса отсутствует.

Диагностика гепатита D. HDV-инфекция угнетает репликацию и у больных обычно отсутствуют HBeAg и HBV-ДНК. Диагноз HDV-инфекции ставят на основании повышенного титра в сыворотке анти-HDV IgG/ Коинфекция диагностируется при обнаружении в сыворотке анти-HDV IgM и высокого титра анти- HBc IgM. Маркеры выявляются в течение первой недели, а анти-HDV IgM должны исчезать к 5 – 6 неделе. Их персистенция в более поздние сроки свидетельствует о хронизации процесса.

### **Цели лечения**

1. Нормализация активности сывороточных трансаминаз.
2. Элиминация сывороточной HDV-РНК.
3. Улучшение гистологической структуры печени.
4. Предотвращение осложнений (цирроз, рак печени).
5. Снижение смертности.

### **Лечение хронического гепатита D.**

Гепатит HDV характеризуется высокой резистентностью к противовирусной терапии. Ни один из известных в настоящее время нуклеотидных аналогов не эффективен в отношении HDV-инфекции, и единственным способом лечения является применение интерферона. Противовирусная терапия хронического гепатита D включает применение интерферонов альфа в высокой дозе длительными курсами. Интерферон альфа назначают в дозе 5-6 млн МЕ ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю в виде внутримышечных или подкожных инъекций в течение 48 недель.

В последние годы появились данные о более высокой эффективности лечения HDV пегинтерферонами. Применяют пегинтерферон альфа-2а в дозе 180 мкг в неделю или пегинтерферон альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю в виде подкожных инъекций. Продолжительность курса – 48 недель.

Отсутствие вирусологического ответа (элиминации HDV-РНК) на противовирусную терапию в ряде случаев может быть сопряжено с биохимическим и гистологическим ответом, в том числе с обратным развитием выраженного фиброза и даже цирроза печени.

В случае безуспешной противовирусной терапии возможно неопределенно длительное назначение интерферонов альфа в низких дозах с целью профилактики прогрессирования фиброза и развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Назначение аналогов нуклеозидов (ламивудин и др.) целесообразно только в случаях одновременной репликации вирусов гепатита В и D. Доказательств эффективности подобной комбинации недостаточно.

**Прогноз.** Отсутствие лечения хронического гепатита D ведет к формированию цирроза печени у 80-85% больных через 3-5 лет. Вместе с тем декомпенсация функции печени нередко наступает значительно позже – через 10 лет и более. После проведения полного курса противовирусной

терапии частота рецидивов может превышать 90%, однако у большинства пациентов лечение позволяет существенно улучшить биохимические и гистологические показатели.

#### **Патогенетическая (поддерживающая) терапия хронических вирусных гепатитов.**

Безусловным приоритетом в лечении хронических вирусных гепатитов является противовирусная терапия, наряду с которой, однако правомочен и целесообразен учет и коррекция многосторонних метаболических нарушений, связанных с поражением печени, главного органа-мишени при этой инфекции. Поэтому вторым обязательным компонентом помощи больным с вирусными гепатитами является патогенетическое лечение, направленное на коррекцию этих многочисленных нарушений.

Ключевым звеном патогенеза вирусных гепатитов является внутripеченочный холестаз, при хроническом вирусном гепатите преимущественно субклинический. С ним тесно связаны такие патологические процессы, как стеатоз, оксидативный стресс, апоптоз, в свою очередь усугубляющие его, образуя порочный круг и отягощая течение инфекции.

В качестве препарата выбора, позволяющего решать эти проблемы при хронических вирусных гепатитах, в последние годы все шире применяют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) – «Урсосан» и другие препараты – многостороннее действие которой охватывает все основные патогенетические линии, купируя или уменьшая их влияние. Применение её целесообразно при всех формах хронических вирусных гепатитов: в репликативной фазе, в сочетании с противовирусным лечением, в нерепликативной фазе (или в случае невозможности применения противовирусных препаратов: противопоказания, другие причины), в виде монотерапии.

Особенно важна поддерживающая терапия для пациентов, у которых хронический вирусный гепатит протекает на фоне предшествовавшей или сопутствующей патологии, дополнительно повреждающей печень (токсические, в том числе алкогольные, медикаментозные, лучевые воздействия, бластные процессы, ожирение, сахарный диабет, заболевания ЖКТ и гепатобилиарной сферы и т.д.). Доза УДХК при хронических вирусных гепатитах 10-12 мг/кг/сут. Длительность курса от 3-6 до 12-18 мес.

## **Профилактика хронических вирусных гепатитов**

Неспецифическая профилактика включает соблюдение стандартных гигиенических правил по предотвращению инфицирования возбудителями с парентеральным механизмом передачи, в частности:

1. Использование разового медицинского инструментария;
2. Индивидуальные предметы личной гигиены у носителей вируса;
3. Контактная контрацепция при половом контакте с инфицированными лицами и др.
4. Активная профилактика – иммунизация против HBV-инфекции. Перед проведением вакцинации необходимо исследовать сывороточные маркеры вирусного гепатита В.

Вакцину для профилактики вирусного гепатита В взрослым и детям с 16 лет вводят в дозе 20 мкг HB<sub>s</sub>Ag (1 мл), новорожденным и детям до 15 лет – 10 мкг HB<sub>s</sub>Ag (0,5 мл). Взрослым и детям старшего возраста инъекцию делают в область дельтовидной мышцы, детям до 2 лет – в переднебоковую поверхность бедра. Рекомендована следующая схема иммунизации: 1 доза – в выбранную дату, 2 доза – через 1 мес, 3 доза – через 6 мес. Эффективность вакцинации составляет 95-99%, однако через 5 лет у 25% вакцинированных возможно снижение титра анти-HB<sub>s</sub> ниже протективного уровня. Ревакцинацию целесообразно проводить спустя 1 год после 3 дозы первичной иммунизации.

Новорожденным от матерей-носителей HBV-инфекции, а также лицам случайно инфицированным гепатитом В вводят вакцину в сочетании с иммуноглобулином против гепатита В (содержит повышенный титр анти- HB<sub>s</sub>). Инъекцию иммуноглобулина делают как можно раньше, по возможности в течение 24-48 ч после заражения, взрослым в область дельтовидной мышцы в дозе 0,04-0,07 мг/кг, новорожденным – 0,5 мл в переднебоковую часть бедра. Контралатерально вводят вакцину для профилактики вирусного гепатита В по рекомендованной схеме. Защитный эффект комбинации составляет 95% и более.

### **Литература:**

1. Апросина З.Г., Серов В.В. Клиническая иммунопатология, обусловленная вирусом гепатита В. // Рос. журн. гастроэнтерол. -2012.-№2.-с. 27-33.
2. Комаров Ф.И., Гребнев А.Л., Хазанов А.И., Подымова С.Д. и др. Руководство по гастроэнтерологии. - М.: Медицина. - 2007.-Т. 2. с. 198-241.
3. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени. -М.: Медицина, 2009. - 240 с.
4. Логинов А.С., Раевский С.Д. Хронический вирусный гепатит. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. - 2015. - № 2. - с. 46-50.

## Рецензия на НИР

студента 4 курса педиатрического факультета 3 группы

**Гавриленко Сергей Владимирович**

**(по результатам прохождения производственной клинической практики  
помощник врача стационара, научно-исследовательской работа)**

В целом представленная научно-исследовательская работа соответствует предъявляемым требованиям и выданному заданию.

Студентом сформулирована актуальность исследуемой проблемы. Теоретическая и практическая значимость отражена недостаточно полно. При раскрытии темы отмечается недостаточная глубина исследования, обобщения и анализа материала. Отдельные пункты теоретической части раскрыты недостаточно полно. Структура и логика изложения материала сохранена. Есть недочеты при формулировании выводов студентом.

В работе присутствуют некоторые стилистические погрешности и неточности в оформлении литературы.

В целом работа заслуживает оценки «хорошо с недочетами» (4-).



---

(подпись)