

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии,
военной эпидемиологии и дерматовенерологии*

Острые и хронические вирусные гепатиты в практике участкового терапевта

**Учебное пособие
для студентов, обучающихся по специальности
060101 65 – Лечебное дело**

Иваново 2015

УДК 616.36–002–08(07)
ББК 55.144
В 52

Острые и хронические вирусные гепатиты в практике участкового терапевта: пособие для студентов / О. В. Дудник, С. Н. Орлова, Н. Н. Шибачева, Е. П. Калистратова, Е. Н. Копышева, С.А. Машин: ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. – Иваново, 2015. – 108 с.

Рецензенты:

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России **В. А. Мартынов;**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней и эпидемиологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России **В. Ф. Баликин.**

В пособии рассмотрены эпидемиология, иммунопатогенез, клиническая картина, лабораторная диагностика острых и хронических вирусных гепатитов, а также основные принципы комплексной терапии и профилактики инфекции у пациентов с этими заболеваниями. Дана информация о новых способах диагностики и лекарственных средствах, применяемых при терапии вирусных гепатитов. Представлены вопросы и клинические задачи для текущего и итогового контроля знаний и практических умений студентов, блок информации, необходимый для усвоения темы.

© ГБОУ ВПО ИвГМА
Минздрава России, 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	5
ТЕМА: Вирусные гепатиты А, Е, В, С, D	7
Вопросы для повторения	7
Тесты для самоконтроля знаний	8
Этиология и эпидемиология вирусных гепатитов	11
Вирусный гепатит А	11
Вирусный гепатит Е	12
Вирусный гепатит В	13
Вирусный гепатит D	15
Вирусный гепатит С	16
Лабораторные специфические маркеры вирусных гепатитов.....	18
Маркеры вирусного гепатита А	18
Маркеры вирусного гепатита Е.....	19
Маркеры вирусного гепатита В	19
Маркеры вирусного гепатита D	23
Маркеры вирусного гепатита С	24
Острые вирусные гепатиты.....	25
Клиника острых вирусных гепатитов.....	25
Клиника вирусного гепатита А	25
Клиника вирусного гепатита Е	31
Клиника острого гепатита В	32
Клиника острого гепатита D	38
Клиника острого гепатита С	41
Дифференциальная диагностика острого вирусного гепатита	42
Стандарт диагностики острого вирусного гепатита	45
Лечение острого вирусного гепатита	46

Хронические вирусные гепатиты.....	55
Клиника хронического вирусного гепатита.....	55
Клиника хронического гепатита В	55
Клиника хронического гепатита В с дельта-агентом	58
Клиника хронического гепатита С	59
Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени	64
Дифференциальная диагностика при хронических вирусных гепатитах	65
Стандарт диагностики хронического вирусного гепатита	68
Лечение хронического вирусного гепатита.....	73
Профилактика вирусных гепатитов.....	90
Характеристика вакцинных препаратов.....	93
Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами	97
Учебные ситуационные задачи	100
Рекомендуемая литература	103
Приложения	104

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

INN	международное общепринятое название
HAV	вирусный гепатит А
HBV	вирусный гепатит В
HCV	вирусный гепатит С
HDV	вирусный гепатит D
АГМ	антитела к гладкой мускулатуре
АлАТ	аланинаминотрансфераза
АМА	антимитохондриальные антитела
Анти	аутоантитела к микросомальному антигену печени
LKM	и почек
АсАТ	аспартатаминотрансфераза
БВО	быстрый вирусологический ответ
ВГ	вирусный гепатит
ВГА	вирусный гепатит А
ВГВ	вирусный гепатит В
ВГС	вирусный гепатит С
ВГD	вирусный гепатит D
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ГГТ	гамма-глутамилтрансфераза
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ИГА	индекс гистологической активности
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФН	интерферон
КИЗ	кабинет инфекционных заболеваний

МВО	медленный вирусологический ответ
ОПН	острая почечная недостаточность
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РВО	ранний вирусологический ответ
СРБ	С-реактивный белок
ССВО	синдром системного воспалительного ответа
ТТГ	тиреотропный гормон
УДКХ	урсодезоксихолевая кислота
УВО	устойчивый вирусологический ответ
ФГ	фульминантный гепатит
ФПН	фульминантная печеночная недостаточность
ХГ	хронический гепатит
ХГВ	хронический гепатит В
ХГС	хронический гепатит С
ХГД	хронический гепатит D
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	центральная нервная система
ЦП	цирроз печени
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия

Тема: ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ А, Е, В, С, D

ЦЕЛЬ, стоящая перед студентом на занятии, – изучить анамнестические и эпидемиологические особенности вирусных гепатитов, клинико-диагностические критерии установления диагноза, обучить способам диагностики и подтверждения диагноза, принципам терапии и санитарно-противоэпидемическим мероприятиям, особенностям современного течения инфекции.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОВТОРЕНИЯ

1. Какие вирусы могут вызывать повреждение с развитием воспаления в печени?
2. Перечислите морфологические и культуральные свойства вирусов.
3. Что такое антигенная структура вирусов?
4. Какова антигенная структура вируса гепатита А (ВГА)?
5. Какова антигенная структура вируса гепатита С (ВГС)?
6. Какова антигенная структура вируса гепатита В (ВГВ)?
7. Какова антигенная структура вируса гепатита D (ВГD)?
8. Какова антигенная структура вируса гепатита E (ВГЕ)?
9. Анатомическое строение гепатобилиарной системы.
10. Обмен билирубина в организме человека.
11. Патоморфологические изменения в печени и внутренних органах при парентеральных вирусных гепатитах.
12. Вирусологические и серологические методы диагностики вирусных гепатитов (ВГ) в клинической практике?
13. Противовирусные препараты, используемые для лечения вирусных гепатитов.
14. Механизм действия противовирусных препаратов для лечения ВГ?

ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

Из представленных вариантов выберите **один или несколько** правильных ответов

1. ИСТОЧНИК ИНФЕКЦИИ ПРИ ВГА:
 - А. человек
 - Б. сельскохозяйственные животные
 - В. человек и животные
 - Г. грызуны
 - Д. кровососущие членистоногие
2. ИСТОЧНИК ИНФЕКЦИИ ПРИ ВГЕ:
 - А. человек
 - Б. сельскохозяйственные животные
 - В. человек и животные
 - Г. грызуны
 - Д. кровососущие членистоногие
3. ИСТОЧНИК ИНФЕКЦИИ ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВГ:
 - А. больное животное
 - Б. человек, больной острым ВГ
 - В. человек, больной хроническим вирусным гепатитом (ХВГ)
 - Г. вирусоноситель
 - Д. кровососущее насекомое
4. ГЕПАТИТ В ВЫЗЫВАЕТСЯ:
 - А. дельта-вирусом
 - Б. энтеровирусом
 - В. гепаднавирусом
 - Г. флавивирусом
 - Д. герпесвирусом
5. ГЕПАТИТУ А СВОЙСТВЕННА СЕЗОННОСТЬ:
 - А. летняя
 - Б. весенне-летняя
 - В. весенне-зимняя
 - Г. осенне-летняя
 - Д. зимняя

6. ВЕДУЩИЙ СИНДРОМ ПРИ ОСТРЫХ ВГ:
 - А. цитолиз
 - Б. холестаза
 - В. мезенхимально-воспалительный
 - Г. ДВС-синдром
 - Д. жировая инфильтрация
7. ПРИ ВГ В ПРЕДЖЕЛТУШНОМ ПЕРИОДЕ
 - А. возможна диспепсия
 - Б. увеличивается печень
 - В. отсутствуют симптомы, свидетельствующие о поражении печени
 - Г. моча в последние дни становится темной
 - Д. повышается активность сывороточных ферментов
8. В ЖЕЛТУШНОМ ПЕРИОДЕ ВГ **НЕ** ХАРАКТЕРЕН СИМПТОМ:
 - А. снижение аппетита
 - Б. астенический синдром
 - В. сильные боли в правом подреберье
 - Г. гепатомегалия
 - Д. ахолия кала
9. К КРИТЕРИЯМ ТЯЖЕСТИ ВГА **НЕ** ОТНОСИТСЯ СИМПТОМ:
 - А. анорексия
 - Б. головная боль
 - В. наличие геморрагического синдрома
 - Г. уменьшение размеров печени
10. ХАРАКТЕРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВИ ПРИ ВГА:
 - А. лейкопения
 - Б. ускорение СОЭ
 - В. лейкоцитоз
 - Г. нормальная СОЭ
11. БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ ПРИ ВГА ПОКАЗЫВАЕТ:
 - А. гипербилирубинемия за счет прямой фракции
 - Б. гипербилирубинемия за счет непрямой фракции
 - В. повышение уровня АЛАТ
 - Г. снижение уровня АсАТ
 - Д. снижение содержания белка

12. ИСХОДОМ ГЕПАТИТА А ЯВЛЯЕТСЯ:
А. формирование вирусоносительства
Б. выздоровление
В. развитие ХГ
Г. вероятность развития дискинезии желчевыводящих путей
Д. летальный исход
13. ПРАВИЛЬНОЕ УТВЕРЖДЕНИЕ:
А. заражение ВГВ происходит пищевым путем
Б. возможно перинатальное заражение ВГВ
В. заражение ВГВ может происходить половым путем
Г. больные ВГВ наиболее заразны в преджелтушном периоде
Д. после перенесенного гепатита В иммунитет нестойкий
14. В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВГС В КАЧЕСТВЕ ОСНОВНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ СРЕДСТВ ПРИМЕНЯЮТ:
А. витамины группы В
Б. рекомбинантные альфа-интерфероны
В. рибавирин
Г. ганцикловир
Д. эссенциальные фосфолипиды
- Ответы:** 1А; 2В; 3Б, В, Г; 4В; 5Г; 6А; 7А, Б, Г, Д; 8В; 9Б; 10А, Д; 11А, В; 12Б, Г; 13Б, В; 14Б, В.

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕМЫ

1. Этиологическая структура ВГ.
2. Эпидемиология ВГ с парентеральным и фекально-оральным механизмом передачи.
3. Основы патогенеза острых, хронических ВГ и цирроза печени.
4. Клиническая классификация острых ВГ: периоды болезни, клинические варианты, критерии тяжести течения, осложнения. Основные клинические синдромы.
5. Оценка тяжести течения ВГ. Определение наличия и степени острой печеночной энцефалопатии.
6. Лабораторная диагностика ВГ.

7. Исходы и последствия острых ВГ.
8. Тактика терапии больных ВГ.
9. ВГА и ВГЕ: особенности клинической картины, диагностика, лечение, исходы, диспансеризация.
10. Острый ВГВ без дельта-агента и с дельта-агентом. Особенности клинической картины, фульминантные формы. Диагностика. Принципы лечения. Исходы. Диспансеризация.
11. Острая дельта(супер)-инфекция вирусоносителя гепатита В: особенности патогенеза, клиника, лечение, исходы, диспансеризация.
12. Острый ВГС: особенности патогенеза, клиника, лечение, исходы, диспансеризация.
13. ХВГ: клиническая картина, диагностика (лабораторная, морфологическая, инструментальная). Дифференциальная диагностика. Лечение. Диспансерное наблюдение.
14. Циррозы печени вирусной этиологии: клиника, лабораторная диагностика, оценка степени тяжести, лечение.
15. Дифференциальная диагностика острых и хронических ВГ с заболеваниями другой этиологии. Желтухи у беременных. Особенности акушерской и терапевтической тактики при ВГ у беременных.
16. Профилактика ВГ.

ЭТИОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Вирусный гепатит А

Возбудитель ВГА – РНК-содержащий вирус НАV (*hepatitis A virus*), относящийся к роду *Hepatovirus* в составе семейства *Picornaviridae*.

ВГА – одно из самых распространённых заболеваний человека, встречающихся повсеместно. В мире ежегодно регистрируют около 1,4 млн случаев ВГА.

ВГА – типичная кишечная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Пути передачи: водный, пищевой и бытовой. Факторы передачи – различные пищевые продукты (в том числе морепродукты, замороженные овощи и фрукты), не подвергшиеся термической обработке, а также некипяченая вода. Крупные вспышки ВГА связаны с фекальным загрязнением водоёмов (источников водоснабжения) или с попаданием сточных вод в водопроводную сеть. В детских коллективах большое значение имеет контактно-бытовой путь передачи через грязные руки и различные предметы обихода: игрушки, посуду, бельё и т. д.

ВГА – классический антропоноз, единственный источник (резервуар) возбудителя инфекции – человек. Вирус выделяют лица с различными формам заболевания, наиболее частые из них (особенно у детей) безжелтушная и стёртая, которые обычно не диагностируют, соответственно заболевших этими формами не госпитализируют, они ведут активный образ жизни и могут заражать окружающих. У больных желтушной формой вирус выделяется с фекалиями наиболее интенсивно в конце инкубационного и в течение преджелтушного периодов. С появлением желтухи в большинстве случаев заразность больных значительно уменьшается.

Вирусный гепатит Е

Вирус гепатита Е (HEV) имеет сферическую форму, диаметр около 32 нм и по своим свойствам близок калицивирусам (семейство *Caliciviridae*). Геном вируса представлен однонитчатой РНК. Вирус быстро разрушается под действием хлорсодержащих дезинфицирующих средств. Он менее устойчив в окружающей среде, чем HAV.

Источник инфекции – больные с острой формой ВГЕ. Хронического носительства вируса не зарегистрировано. Вирус выявляют в крови больного через 2 недели после заражения, а в фекалиях – за неделю до начала и в течение первой недели болезни. Виремия продолжается около 2 недель. HEV также выделяют от животных и птиц, которые могут быть резервуарами вируса для человека, пере-

дача инфекции осуществляется при употреблении в пищу плохо прожаренного мяса инфицированного животного (кабаны, свиньи, олени и др.). Основной путь передачи инфекции – водный. Чаще всего болеют мужчины 15–40 лет. У детей заболевание возникает редко. ВГЕ распространён главным образом в развивающихся странах Азии и Африки, где вызывает значительные эпидемические вспышки преимущественно водного происхождения или спорадические случаи болезни. В странах Европы (в том числе и в России) и Северной Америки заболеваемость ВГЕ носит спорадический характер и регистрируется у лиц, вернувшихся из эндемичных регионов.

Вирусный гепатит В

Вирус HBV принадлежит семейству *Hepadnaviridae*, роду *Orthohepadnavirus*. Геном вируса HBV содержит двухцепочечную ДНК, заключенную в сферическую оболочечную структуру диаметром 42–45 нм (частица Дейна).

Существует не менее 6 генотипов вируса HBV – А, В, С, D, Е, F. Изучен геном вируса, представленный 4 генами и регулярными последовательностями ДНК, ответственными за синтез белков и репликацию вируса.

В Российской Федерации вирус HBV-инфекции представлен в основном диким штаммом, который пока доминирует, и мутантами, биологические свойства которых имеют отличия. Мутации, происходящие в ДНК ВГВ, могут иметь место в различных регионах ДНК: pre-C зоне, в S гене и др. Считают, что мутантные штаммы ВГВ способствуют необычному профилю серологических маркеров и имеют особый симптомокомплекс заболевания.

Вирус чрезвычайно устойчив во внешней среде: при температуре –20°С способен сохраняться в течение 10–20 лет, не инактивируется при многократных замораживаниях и оттаиваниях, сохраняется при +56°С в течение 24 часов. ВГВ по контагиозности в 100 раз превосходит ВИЧ. В сыворотке крови больного при хронической HBV-инфекции содержится вплоть до 200 млрд вирионов.

Вирус гепатита В распространяется эволюционно сформировавшимися естественными (половым и вертикальным) и искусственными путями. Реализация искусственных путей передачи происходит при нарушении целостности кожных покровов и слизистых через кровь и её компоненты, содержащие вирус.

Исходя из этого, можно перечислить возможные пути передачи вируса:

- **Прямой контакт с зараженной кровью** – при переливании крови, плазмы. В настоящее время в связи с карантинизацией крови и её компонентов случаи заражения при трансфузии крайне редки.
- **Опосредованный контакт с кровью больного** («шприцевой») путь заражения, распространенный среди потребителей инъекционных наркотиков, передача через медицинский одноразовый инструментарий, расчески, бритвы). Риск инфицирования существует при разнообразных лечебно-диагностических манипуляциях в случаях использования недостаточно очищенного от крови и плохо простерилизованного медицинского инструментария, приборов, аппаратов (в первую очередь – фиброскопов). Возможно заражение во время нанесения татуировки, проведения процедур, осуществляемых общим инструментарием (проколы мочки уха, бритье, маникюр и др.).
- **Половой путь** (гетеро- или гомосексуальные контакты) – половой путь передачи является доминирующим в странах с хорошим уровнем медицинского обеспечения. Если при разнополых половых контактах вирус в основном передается со спермой и влагалищными выделениями, то при гомосексуальных – со спермой и с кровью из микроразрывов и трещин. Риск заражения увеличивается пропорционально частоте половых контактов с источником вируса.
- **Передача вируса от матери к ребенку** – перенос вируса от инфицированной матери к плоду (т. н. вертикальная передача) – происходит внутриутробно (5% случаев) или непосредственно во время родов (95%), когда кровь матери и ребенка

контактируют напрямую. Наибольший риск инфицирования новорожденных (70–90%) возникает от НВeAg-позитивных матерей. Считается, что если вирус не был передан ребенку во время родов, то заражение, если ребенок не будет привит, обязательно произойдет в течение последующих 5 лет (т. н. горизонтальная передача). НВsAg может быть обнаружен в грудном молоке, однако при грудном вскармливании инфицирование ребенка, как правило, не наступает.

- **Бытовые контакты** с больным острой или хронической инфекцией. Бытовой путь передачи особенно актуален в семьях, где имеется больной хронической инфекцией. Доказана возможность проникновения вируса через пораженную и поврежденную кожу (маникюр, порезы, потертости и т. д.). Считается, что в этом случае заражение всех членов такой семьи обязательно происходит в течение 5–8 лет.

При высокой концентрации вируса минимальных следов крови (0,0001 мл) оказывается достаточно, чтобы вызвать острый ВГВ. Вместе с ВГС НВV-инфекция является самой частой причиной развития хронического гепатита, цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Инкубационный период ВГВ длится 45–180 дней, в среднем – 120 дней. Считается, что от момента заражения до того, как заболевание станет неизбежным, есть период, составляющий 1–2 недели, в течение которого имеется возможность предотвратить заболевание с помощью вакцинации по схеме 0–1–2–12 (экстренная профилактика) и введения иммуноглобулина.

Вирусный гепатит D

Вызывается дефектным, но очень патогенным РНК-содержащим вирусом, нуждающимся во вспомогательной функции ВГВ. Пациент либо одновременно инфицируется обоими вирусами (*коинфекция*), либо, являясь больным хронической НВV-инфекцией, дополнительно инфицируется ВГD (*суперинфекция*). Основной ис-

точник возбудителя HDV-инфекции – лица с хроническими формами HBV-инфекции, заражённые HDV. Механизм передачи HDV-инфекции имеет сходство с передачей HBV-инфекции. Передача дельта-вируса осуществляется парентеральным путём, преимущественно с кровью.

Вирусный гепатит С

Геном вируса гепатита С состоит из однонитевой линейной РНК, содержит около 9600 нуклеотидов. В геноме HCV выделяют две области, одна из которых (локус *core*, E₁ и E₂/NS₁) кодирует структурные белки, входящие в состав вириона (нуклеокапсид, белки оболочки), другая (локус NS₂, NS₃, NS_{4А}, NS_{4В}, NS_{5А}, NS_{5В}) – неструктурные (функциональные) белки, не входящие в состав вириона, но обладающие ферментативной активностью и жизненно необходимые для репликации вируса (протеазу, хеликазу, РНК-зависимую РНК-полимеразу).

Гетерогенность генома, особенно его структурных участков, является особенностью этого вируса, осложняющей серологический диагноз и затрудняющей разработку вакцин.

Установлено, что HCV циркулирует в организме человека в виде смеси мутантных штаммов, генетически отличаемых друг от друга и получивших название «квазивидов». Особенность строения генома HCV – его высокая мутационная изменчивость, способность постоянно изменять свою антигенную структуру, что позволяет вирусу избегать иммунной элиминации и длительно персистировать в организме.

В настоящее время известно 6 генотипов и свыше 100 субтипов HCV. В различных регионах земного шара циркулируют разные генотипы вируса:

- В мире генотипы 1a, 1b, 2a, 2в, 3a вызывают 90% HCV-инфекции.
- Генотипы 1b, 3a чаще регистрируются в России.
- Генотип 4 распространен в Египте.
- Генотипы 5, 6 встречаются в Южной Африке, Юго-Восточной Азии.

Генотип не влияет на исход инфекции, но позволяет предсказать эффективность лечения и во многих случаях определяет его длительность.

НСV инфицирует человека и (в экспериментальных условиях) шимпанзе, обнаруживаясь не только в гепатоцитах, но и в гемопоэтических клетках. Реинфицирование трансплантата печени у всех больных, имевших вирус до операции, косвенно указывает на то, что размножение вируса действительно может происходить вне ткани печени. Можно назвать ряд заболеваний, не связанных с поражением печени (криоглобулинемия, поздняя кожная порфирия, гломерулонефрит), при которых наблюдается активная инфекция ВГС.

НСV, сохраняя общие для парентеральных гепатитов пути передачи, имеет и свои особенности.

Парентеральные пути передачи НCV считаются классическими и изучены лучше всего (переливание зараженной крови и ее продуктов, процедуры гемодиализа, повреждения кожи при татуировке, инъекциях). Очень высока распространенность ВГС среди потребителей инъекционных наркотиков, у них отмечается высокая частота сочетания ВИЧ и ВГС.

Риск инфицирования пациентов гемодиализа пропорционален длительности применения этого метода лечения и частоты сеансов. В случаях инфицирования половым путем вирус чаще передается от мужчины женщине и реже – наоборот. Вероятность передачи ВГС половым путем составляет около 5%, ВИЧ-инфекции – 10–15%, ВГВ – 30%.

Частота выявления антител к ВГС у гетеросексуальных партнеров возрастает при одновременном присутствии ВИЧ в крови. Частота обнаружения анти-НСV у мужчин-гомосексуалистов колеблется от 1 до 5%.

Риск распространения ВГС среди членов семьи, не являющихся половыми партнерами инфицированного, чрезвычайно низок.

Перинатальный (или вертикальный) путь передачи ВГС от инфицированной матери ребенку представляет собой чрезвычайно важную проблему практической медицины, особенно с учетом аналогичной проблемы у больных с инфекцией ВГВ.

Результаты исследований, касавшиеся возможной передачи ВГС через материнское молоко, противоречивы. Передача ВГС от матери ребенку при отсутствии факторов риска (иммуносупрессия,

ВИЧ-инфекция) представляет большую редкость. На основании современных данных, можно считать маловероятной возможность передачи вируса при грудном вскармливании. Распространенность ВГС среди медицинского персонала более высокая (1,5%) по сравнению с распространенностью в общей популяции (0,3–0,4%).

У больных алкоголизмом частота инфекции ВГС выше, чем в популяции в целом. Злоупотребление алкоголем и персистирование инфекции ВГС – взаимоотягчающие факторы, способствующие тяжелому поражению печени, высокому риску развития гепатоцеллюлярной карциномы. Злостное курение также приводит к тяжелому поражению печени.

Хорошо изучен риск передачи ВГС при трансплантации почек, костного мозга. Напротив, риск передачи ВГС при пересадке гомо-трансплантата клапанов сердца, неваскуляризированного трансплантата костного мозга, роговицы оказался небольшим, что, вероятно, связано с низкой концентрацией вируса в этих тканях.

У 40% больных не удается установить путь инфицирования. Возможный путь передачи инфекции в этих случаях: нанесение татуировки, использование общих зубных щеток, бритье в парикмахерских, выполнение маникюра, педикюра, иглоукалывание, на котором пациент не акцентирует внимание.

ЛАБОРАТОРНЫЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

Маркеры вирусного гепатита А

Для раннего установления источников инфекции необходимо выявить наличие антигена ВГА в фекалиях. Тест имеет значение только при эпидемиологических исследованиях.

Из имеющихся в настоящее время специфических маркеров важнейшим является наличие антител к вирусу гепатита А класса IgM (anti HAV IgM) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА).

Anti HAV IgM появляются в крови пациента еще в фазу инкубации, за 3–5 дней до появления первых симптомов, и продолжают циркулировать на протяжении всего клинического периода болезни и позже в течение 4–6 месяцев.

Анти-ВГА класса IgG (anti HAV IgG) появляются в крови больных с 3–4-й недели заболевания и свидетельствуют об окончании активного инфекционного процесса, титр их нарастает и достигает максимума через 3–6 месяцев. Анти-ВГА IgG сохраняются длительно (в течение многих лет), при этом титр их постепенно снижается.

Маркеры вирусного гепатита E

Подтверждает диагноз ВГЕ выявление анти-HEV IgM в сыворотке крови, которые появляются в крови через 3–4 недели после инфицирования и исчезают через несколько месяцев.

Маркеры вирусного гепатита B

Основными антигенами при HBV-инфекции являются:

- HBsAg – австралийский, или поверхностный, или оболочечный антиген;
- HBcAg – сердцевинный, или коровский, антиген, который обнаруживается лишь в гепатоцитах;
- HBeAg – антиген репликации, или инфекционности, вируса ГВ.

Важным маркером острой (или хронической) инфекции ВГВ в клинической практике служит поверхностный антиген вируса гепатита В – HBsAg. Как метод скрининга положительный HBsAg в сочетании с клиническими и лабораторными параметрами делает диагноз инфекции вирусом гепатита В достоверным.

В крайне редких случаях инфекции ВГВ, несмотря на отрицательный показатель HBsAg, целесообразно в качестве скринингового теста использовать антитела к ядерному антигену (анти-HBc), так как у всех больных с острой инфекцией ВГВ выявляются антитела к HBc: на ранней стадии анти-HBc IgM, а затем антитела IgG.

У всех больных острым ВГВ повышена активность АЛАТ в сыворотке крови до, во время и сразу после клинической фазы заболевания. В практической деятельности наличие HBsAg и повышенный

уровень АЛАТ сыворотки крови достаточны для уверенной постановки диагноза ВГВ.

Изучение антигенов ВГВ и антител к ним имеет большое значение для диагностики и прогноза течения заболевания.

HBsAg появляется в крови перед клинической манифестацией заболевания и достигает максимальной концентрации в момент разветывания клинических симптомов, сохраняется в течение всего периода клинических проявлений и исчезает в фазу реконвалесценции. При неосложненном течении HBsAg элиминируется из сыворотки крови в течение двух месяцев. Если HBsAg сохраняется более 12 недель, то весьма вероятно, что острый гепатит В переходит в хроническую форму.

У некоторых больных ВГВ HBsAg элиминируется уже в течение первой недели после появления клинических симптомов, так что у 10% пациентов можно диагностировать острый ВГВ только в помощью определения наличия анти-HBc-IgM.

Однако HBsAg обнаруживается также в сыворотке больных хроническими формами инфекции.

У большинства больных острым ВГВ выявляются HBeAg, ДНК ВГВ и ДНК-полимераза. Эти маркеры свидетельствуют о высокой репликации вируса, циркуляции в крови множества полных вирусов и высокой контагиозности пациента. HBeAg элиминируется из сыворотки раньше, чем HBsAg.

HBeAg – ядерный антиген ВГВ – в периферической крови не обнаруживается, поскольку он окружен белком оболочки и в воде не растворим. Его можно выявить с помощью оптической иммунофлюоресценции в ядрах гепатоцитов.

Анти-HBs выявляются в сыворотке крови больных острым ВГВ в фазу реконвалесценции. Обнаружение анти-HBs свидетельствует о развитии иммунитета против инфекции.

Пациенты, которые после перенесенного ВГВ становятся анти-HBs-положительными, являются также, как правило, и анти-HBc-положительными. В отличие от естественно приобретенного иммунитета, при иммунитете, развивающемся после вакцинации, пациен-

ты становятся анти-НВs-положительными и анти-НВс-отрицательными.

У всех больных, инфицированных ВГВ, образуются антитела против ядерного антигена. Анти-НВс сохраняются, по-видимому, в течение всей жизни. Эти антитела являются очень чувствительным маркером только что перенесенного или начинающегося воспаления печени и в некоторых случаях единственным признаком субклинической формы гепатита В. У таких больных, как правило, обнаруживается ДНК НВV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Менее чем у 10% только анти-НВс-положительных пациентов имеется активная репликация ВГВ. В большинстве таких случаев воспалительный процесс закончился у пациентов, которые уже стали анти-НВs-отрицательными. Если этим лицам проводится вакцинация, то эффект очень быстро усиливается.

Анти-НВс-IgM выявляются в острую фазу ВГВ и сохраняются, как правило, 6 и более месяцев после перенесенной инфекции. «Окно», которое образуется в течение заболевания после элиминации НВsAg и перед появлением анти-НВs, заполняется этим маркером. Этот маркер обнаруживается также и у пациентов с хронической инфекцией ВГВ. В этом случае различия касаются показателей титра. Во время острой инфекции анти-НВс-IgM обнаруживаются в высоком титре, при хронической инфекции, напротив, – в низком.

Анти-НВе обычно обнаруживаются в сыворотке крови пациентов после острого гепатита В, а также хронических бессимптомных носителей ВГВ. Исследование НВеAg и анти-НВе целесообразно лишь при выявлении НВsAg-положительных проб сыворотки. ДНК-полимераза и НВеAg могут служить маркерами активной репликации вируса. Как при остром, так и при хроническом ГВ обнаруживается корреляция между уровнем данного фермента и НВеAg. Но определение ДНК-полимеразы не относится к рутинным (необходимым) методам исследования в клинической гепатологии.

Показанием для определения ДНК ВГВ методом ПЦР служит прежде всего обследование больных хроническим ВГВ и лиц, обладающих антителами к НВеAg без НВеAg с повышенным уровнем

трансаминаз (в этих случаях можно предположить инфекцию грейдерными мутантами).

В клинической гепатологии учитывается 5 главных комбинаций сывороточных маркеров (табл. 1).

Таблица 1

Интерпретация маркеров вирусного гепатита В

HBsAg	Анти- HBc	Анти- HBs	Объяснение
+	+	-	Активная инфекция ВГВ
-	+	+	Фаза реконвалесценции после гепатита В
-	-	+	Фаза поздней реконвалесценции /вакцинации
-	+	-	Фаза поздней реконвалесценции/фаза «окна»
-	-	-	Отсутствие острого заболевания или инфекции ВГВ в анамнезе

Значительное повышение уровня трансаминаз и обнаружение HBsAg (или при отрицательном анализе на наличие HBsAg высокие титры анти-НВс IgM) позволяют заподозрить острый ВГВ, но не могут быть исключены реактивация ХВГ или токсическое поражение печени при одновременной хронической HBV-инфекции. Возникает необходимость исключения этих состояний по данным анамнеза, объективного, лабораторного и инструментального обследования.

В течение многих лет (пожизненно?) пациент остается анти-НВс-положительным и анти-НВс-положительным. Активность трансаминаз снижается до нормы и остается нормальной. В настоящее время можно утверждать, что лишь у очень небольшой части взрослых больных острым ВГВ существует опасность хронизации. Более чем у 90% всех пациентов с острым ГВ в течение 4-х месяцев функция печени нормализуется.

Острый бессимптомный гепатит В диагностируется по сероконверсии с появлением анти-НВс и анти-НВс примерно через 3 ме-

сяца после начала гепатита. Повышение уровня трансаминаз у таких больных оказывается незначительным.

У некоторых больных с острой инфекцией ВГВ наблюдается элиминация HBsAg и HBeAg, подтверждаемая обычными серологическими тестами. У пациентов образуются анти-HBs и анти-HBe, но уровень трансаминаз у них нормализуется не полностью. С помощью ПЦР у многих больных удается обнаружить ДНК HBV, что подтверждает персистенцию ВГВ.

Маркеры вирусного гепатита D

Специфическая диагностика основана на выявлении маркёров активной репликации обоих вирусов: HBV, HDV (табл. 2).

Таблица 2

Сывороточные маркёры HDV-инфекции

Диагностический маркёр	ОГВ с дельта-агентом (коинфекция)	Острый ВГД у вирусоносителя ВГВ (суперинфекция)	ХГВ с дельта-агентом
HBsAg	+	+	+
Анти-HBС IgM	+	-	+
Анти-дельта IgM	+	+	+ или -
	Кратковременно регистрируют в крови (7–20 дней) в начале желтушного периода		
Анти-дельта IgG	+	+	+
	Появляются через 10–20 дней от начала желтушного периода	Выявляют в первые 10 дней желтушного периода	
ДНК HBV	+	+ или -	+ или -
РНК HDV	+	+	+

С первых дней появления желтухи в сыворотке крови обнаруживают HBsAg, анти-HBV IgM в высоком титре, HBe-антиген, HDAg и/или анти-дельта (анти-дельта IgM). Анти-дельта IgM выра-

батываются уже в остром периоде и служат основным маркером дельта-инфекции. Их можно определить в течение 1–3 недель в высоком титре, затем они перестают выявляться, анти-дельта IgG выявляют уже через 1–3 недели от начала желтушного периода болезни. Однако приблизительно у 20% больных не удаётся выявить анти-дельта IgM, а определение наличия анти-HD IgG может задерживаться на 30–60 дней, и в этом случае дельта-инфекция не будет диагностирована, если не проверять наличие анти-HD IgG в сыворотке крови повторно.

Методом ПЦР РНК HDV в сыворотке крови определяют в течение 1–3 недель от начала желтушного периода.

Маркеры вирусного гепатита С

При установлении диагноза ВГС учитывается совокупность эпидемиологических, клинико-биохимических и серологических данных. Окончательный диагноз HCV-инфекции устанавливается при обнаружении в сыворотке крови РНК HCV (методом ПЦР) и специфических антител к вирусу гепатита С – анти-HCV.

Еще до возникновения клинических симптомов (если симптомы вообще появляются) в сыворотке крови обнаруживается РНК HCV (через 1–2 недели после инфицирования). Затем повышается уровень трансаминаз, после чего у некоторых больных развертываются клинические симптомы заболевания. Через 6 недель после инфицирования в сыворотке начинают определяться анти-HCV.

При отрицательных результатах исследования крови на наличие анти-HCV можно почти полностью отвергнуть диагноз острой инфекции ВГС. К исключениям относятся ранние случаи ВГС с еще нормальным уровнем трансаминаз, которые могут диагностироваться только посредством определения РНК HCV или (что лучше) повторного исследования уровня трансаминаз и анти-HCV в динамике заболевания.

Благодаря определению РНК HCV можно обнаружить и диагностическое «окно», которое образуется с момента инфицирования

до первого появления анти-НСV в крови, но для постановки диагноза острого ГС вполне достаточно исследования активности трансаминаз и наличия анти-НСV.

Анти-НСV можно обнаружить в сыворотке крови как при остром ВГС, так и при ХГС. При этом анти-НСV IgM одинаково часто обнаруживают у больных как с острым, так и с обострением ХГС. Таким образом, обнаружение анти-НСV IgM не может быть использовано в качестве маркера острой фазы ВГС.

Кроме того, анти-НСV могут изолированно циркулировать в крови пациентов, которые выздоровели после острого ВГС или заболевание находится в стадии ремиссии после элиминации РНК НCV в результате противовирусной терапии.

Необходимо помнить о возможности ложноположительных результатов при проведении реакции на наличие анти-НСV, которые могут составлять 20% и более (у онкологических больных, при аутоиммунных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях и др.).

ОСТРЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

КЛИНИКА ОСТРЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

КЛИНИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А

ВГА может протекать в клинически проявляющихся вариантах (желтушных и безжелтушных) и инаппарантном (субклиническом), при котором клинические симптомы полностью отсутствуют.

Классификация

1. По выраженности клинических проявлений.
Клинические варианты: желтушный; безжелтушный; стёртый.
Субклинический (инаппарантный) вариант.
2. По длительности и цикличности течения:
 - острое (до 3 мес.);
 - затяжное (более 3 мес.);
 - с рецидивами, обострениями (клиническими, ферментативными).

3. Формы по тяжести: лёгкая, среднетяжёлая, тяжёлая, фульминантная (молниеносная).
4. Осложнения: печёночная кома, функциональные и воспалительные заболевания жёлчных путей.
5. Исходы: выздоровление или затянувшаяся реконвалесценция.

Инкубационный период: минимальный – 7 дней, максимальный – 50 дней, в среднем – 30 дней.

Преджелтушный период короткий, острый, длительностью от трех до семи дней. Наиболее характерными симптомами являются слабость, повышение температуры тела (в пределах 38°C, но может и отсутствовать), озноб, головная боль, снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе. Отмечается чувство тяжести в правом подреберье. Наблюдаются запоры, реже – понос.

При обследовании у пациента определяется обложенный язык, вздутый живот, увеличение печени и чувствительность при ее пальпации в правом подреберье. Другие органы и системы вовлекаются в процесс только при тяжелом течении ВГА – регистрируются брадикардия, снижение артериального давления.

В периферической крови у большей части пациентов в этот период заболевания наблюдается умеренная лейкопения, лимфоцитоз без изменений показателей СОЭ.

Активность аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) в сыворотке крови повышается за 5–7 дней до появления желтухи, нарушения пигментного обмена происходят лишь в конце преджелтушного периода: моча становится концентрированной, темной (цвета пива) из-за присутствия желчных пигментов. Наблюдается обесцвечивание кала, появляется субиктеричность склер, свидетельствующая о переходе болезни в желтушную стадию.

Желтушный период начинается с появления желтушного окрашивания кожи. Желтуха нарастает быстро, как правило, достигая максимума в течение недели. С появлением желтухи ряд симптомов преджелтушного периода ослабевает, а у значительной части больных исчезает. При пальпации живота отмечается умеренная бо-

лезненность в правом подреберье. Размеры печени увеличены, она имеет гладкую поверхность, несколько уплотненную консистенцию.

В периферической крови обнаруживается лейкопения, реже – нормальное количество лейкоцитов, характерен относительный лимфоцитоз, иногда моноцитоз, без изменений показателя СОЭ.

В желтушном периоде в биохимических показателях крови выявляются наибольшие изменения, свидетельствующие о нарушении функции печени. Обнаруживаются все основные синдромы поражения печени (табл. 3).

Таблица 3

**Основные клиничко-биохимические синдромы
при заболеваниях печени**

Синдром	Изменение биохимических показателей сыворотки крови	Клинические проявления
<i>Синдром цитолиза</i>	Повышение активности АлАТ, АсАТ, сывороточного железа	Признаки печеночной недостаточности
<i>Синдром холестаза</i>	Повышение уровня конъюгированной фракции билирубина, ЩФ, ГГТП, холестерина в сыворотке крови, выявление желчных пигментов в моче, исчезновение стеркобилина в кале, исчезновение уробилина в моче	Желтуха, кожный зуд, гепатомегалия
<i>Синдром поликлональной гаммапатии</i> (мезенхимально-воспалительный синдром)	Повышение содержания общего белка, глобулинов, бета- и гамма-глобулинов, IgA, IgG, IgM, изменение показателей осадочных коллоидных проб (увеличение тимоловой пробы)	Гепатомегалия, спленомегалия, неспецифическая интоксикация
<i>Недостаточность белково-синтетической функции печени</i>	Снижение содержания общего белка, альбумина, протромбинового комплекса, холинэстеразы, холестерина, фибриногена А	Геморрагический синдром, отечно-асцитический синдром

Гипербилирубинемия обычно умеренная и непродолжительная. На 2-й неделе желтухи, как правило, отмечается снижение уровня билирубина с последующей полной его нормализацией. Наблюдается повышение уровня индикаторных ферментов в сыворотке крови. Закономерно повышение активности АлАТ и АсАТ, коэффициент де Ритиса (отношение показателя АсАТ к АлАТ) – меньше 1,0.

Из осадочных проб чаще других изменяется тимоловая, показатели которой повышены значительно (10–12 ед. и более).

Корреляция между повышением уровня трансаминаз и тяжестью болезни отсутствует. Напротив, длительность желтушного периода (даже в большей степени, чем абсолютное повышение концентрации билирубина) служит показателем тяжести течения болезни. При неосложненном течении ВГА нарушений показателей свертываемости крови не наблюдается.

Фаза обратного развития желтухи знаменуется уменьшением, а затем исчезновением желтушного окрашивания кожи, потемнением кала и появлением большого количества светлой мочи. Желтушный период обычно длится 7–15 дней.

Важнейшим и наиболее существенным клиническим показателем тяжести течения болезни является выраженность интоксикации (слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, изменение сна, эмоциональная лабильность).

Традиционно принято считать, что уровень гипербилирубинемии является важным критерием при определении тяжести заболевания:

- **легкое течение:** уровень общего билирубина – до 85 мкмоль/л;
- **среднетяжелое:** уровень общего билирубина – от 86 до 150 мкмоль/л;
- **тяжелое:** уровень общего билирубина – свыше 150 мкмоль/л.

Показатели цитолиза слабо коррелируют с тяжестью заболевания. Для объективной оценки тяжести течения заболевания следует оценивать уровень билирубина и выраженность интоксикации.

Легкая форма: уровень билирубина – до 85 мкмоль/л, интоксикация практически отсутствует, пациент активен, хорошо пьет, рвоты нет. Определяется гепатомегалия.

Среднетяжелая форма: уровень билирубина – от 86 до 150 мкмоль/л, имеется умеренная интоксикация: слабость, снижение аппетита, отказ от еды, возможна рвота 1–2 раза в день. Пальпируется увеличенная и болезненная печень. Отмечаются брадикардия, снижение артериального давления, возможна незначительная приглушенность сердечных тонов.

Тяжелая форма: уровень билирубина – свыше 150 мкмоль/л, выражена интоксикация (слабость, снижение аппетита, тошнота, повторная рвота, головная боль, головокружение, нарушения сна, эмоциональная лабильность). Характерны тахикардия, снижение артериального давления, приглушенность сердечных тонов. Может иметь место геморрагический синдром, возможно повышение температуры тела (чаще на субфебрильных цифрах) в желтушном периоде. Гепатомегалия не выражена, иногда регистрируются нормальные размеры печени. Важный показатель тяжести – снижение уровня протромбина ниже 0,6.

Период реконвалесценции характеризуется быстрым исчезновением клинических и биохимических признаков гепатита, который у взрослых пациентов продолжается в течение нескольких недель с последующим выздоровлением. Функция печени у большинства больных нормализуется в течение 6 месяцев.

Из функциональных печеночных проб быстрее других нормализуется содержание билирубина в сыворотке крови, несколько позднее – показатели АлАТ и АсАТ. В некоторых случаях отмечается затяжная реконвалесценция с повышением активности АлАТ в течение 1–2 месяцев после исчезновения всех клинических симптомов. Изменения показателя тимоловой пробы держатся долго, иногда до нескольких месяцев.

Существование хронических форм ВГА не зарегистрировано.

Описан *холестатический вариант течения* ВГА. По своим клиническим проявлениям в преджелтушном периоде, как правило,

соответствует среднетяжелой форме ВГ. С момента появления желтухи симптомы интоксикации уменьшаются, а затем исчезают. Желтушность кожи и склер продолжает нарастать и достигает значительной интенсивности. У больных появляется и усиливается зуд кожных покровов, на коже имеются расчесы.

Печень увеличивается умеренно, без- или малоболлезненная при пальпации. Моча интенсивно темная, кал ахоличный. Содержание общего билирубина повышается до 300 мкмоль/л, превалирует связанный. Активность АлАТ и АсАТ невелика (увеличивается в 2–3 раза). Значительно повышены показатели холестаза (уровень щелочной фосфатазы, альдолазы, холестерина и т. д.).

Значительное повышение содержания билирубина может сохраняться в течение 2–5 месяцев, сопровождаться зудом кожных покровов, перемежающейся лихорадкой, похуданием. При лабораторном обследовании выявляются anti HAV IgM, сохраняющиеся и в дальнейшем.

Применение глюкокортикостероидов в таких ситуациях считается спорным. Короткий курс кортикостероидов улучшает общее состояние и самочувствие больных, но не влияет на течение заболевания и может приводить к усилению репликации вируса. Несмотря на подобное течение болезни, отдаленный прогноз остается благоприятным. В некоторых случаях наблюдаются рецидивы острого инфекционного процесса.

Риск развития **фульминантного** или близкого к фульминантному гепатита у ВГА очень невелик, преимущественно у лиц старше 50 лет. Клиническими признаками являются уменьшение размеров печени, нарастающая апатия и усталость, в финальной стадии – дезориентация и прекома (кома) с появлением печеночного запаха изо рта.

Нередко ВГА возникает на фоне хронической инфекции вирусами гепатита В или С. В связи с этим возможно тяжелое течение острой инфекции ВГА с выраженными изменениями лабораторных показателей, тяжелой клинической картиной (включая фульминантную печеночную недостаточность) и высокими показателями смертности. Инфекция ВГА может становиться опасной также при нали-

чий у пациента ВИЧ-инфекции и других (невирусных) хронических заболеваний печени (злоупотребление алкоголем, употребление наркотических средств, неалкогольный цирроз печени).

Атипичные варианты

Безжелтушный вариант имеет те же клинические (за исключением желтухи) и биохимические (за исключением синдрома внутрипеченочного холестаза) признаки, но с меньшей выраженностью интоксикации и меньшей продолжительностью заболевания.

Субклинический и инаппаратный варианты

Субклинический вариант характеризуется полным отсутствием клинических проявлений заболевания при наличии изменений в биохимических показателях – синдромах цитолиза и гаммапатии.

Инаппаратный вариант характеризуется отсутствием как клинических проявлений, так и биохимических синдромов поражения печени. Диагноз можно установить только при лабораторном серологическом обследовании с выявлением маркеров ВГА.

В эпидемических очагах пациенты с субклинической и инаппаратной формами инфекции составляют в среднем 30% от общего числа инфицированных. В детских дошкольных коллективах до 70% случаев ВГА представлено бессимптомными вариантами.

Существует обратно пропорциональная зависимость: чем младше пациент, тем чаще развиваются безжелтушные формы заболевания.

ВГА во время беременности или во время родов, как правило, не осложняет течение беременности и не вызывает развитие ВГА у новорожденных.

КЛИНИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА E

Инкубационный период болезни составляет 15–40 дней, в среднем около 1 мес. Выделяют желтушные и безжелтушные формы бо-

лезни. Для желтушных форм характерно острое циклическое, преимущественно лёгкое течение болезни (60% всех случаев).

Преджелтушный период чаще короткий и составляет 2–5 дней, преобладают проявления диспепсического синдрома. Кратковременная лихорадка (чаще субфебрильная) возникает у 10–20% больных. Примерно у 20% пациентов болезнь начинается с изменения цвета мочи и развития желтухи.

Продолжительность желтушного периода составляет от нескольких дней до одного месяца (в среднем 2 недели), возможно развитие холестатической формы с длительной желтухой, кожным зудом. У 1% больных желтушными формами ВГЕ развивается фульминантный гепатит.

Тяжёлое течение ВГЕ наблюдают у беременных (особенно в III триместре), а также у рожениц в течение первой недели после родов.

КЛИНИКА ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

Ни в продромальной, ни в клинической стадии отличить ОГВ от ВГА без лабораторных исследований не удастся. В обоих случаях в этот период доминируют нехарактерные боли в животе, потеря аппетита, тошнота, рвота. При ОГВ, в отличие от ВГА, лихорадка не наблюдается.

Классификация

1. Клинические формы: желтушная; безжелтушная; субклиническая.
2. По длительности и цикличности течения:
 - острый (до 3 мес.);
 - затяжной (более 3 мес.);
 - с рецидивами, обострениями (клиническими, ферментативными).
3. Формы по тяжести: лёгкая; среднетяжёлая; тяжёлая; фульминантная (молниеносная).
4. Осложнения: острая и подострая дистрофия печени с развитием печёночной энцефалопатии и печёночной комы.
5. Исходы:
 - выздоровление;

- формирование хронического вирусного гепатита;
- летальный исход при развитии дистрофии печени.

Инкубационный период: минимальный – 6 недель, максимальный – 6 месяцев, в среднем – 60–120 дней. Клинических симптомов заболевания в данный период не наблюдается.

Преджелтушный период – характерен длительный (в среднем 10–12 дней) продромальный период. Заболевание начинается постепенно. Больные жалуются на снижение аппетита вплоть до полной анорексии, слабость, тошноту, часто бывает рвота, запоры, сменяющиеся поносами. Нередко беспокоят чувство тяжести, иногда боли в эпигастрии, в правом подреберье. У 20–30% больных наблюдается иммунокомплексный синдром.

К проявлениям ОГВ, обусловленным иммунными комплексами, можно отнести изменения кожи, артралгии, гломерулонефрит, узелковый полиартрит, криоглобулинемию. Поражения кожи в преджелтушной фазе ОГВ включают крапивницу и диффузные пятнисто-папулезные высыпания. Частота артралгий в продромальном периоде ОГВ достигает 30%. Чаще они наблюдаются при ХГВ. Узелковый панартериит, криоглобулинемия (пурпура, артралгии и почечная недостаточность) чаще встречаются при ХГВ.

К концу продромального периода может выявляться гепато- и спленомегалия, повышается активность индикаторных ферментов (АлАТ, АсАТ) в сыворотке крови. В периферической крови у большинства больных наблюдается небольшая лейкопения без существенных изменений в лейкоцитарной формуле крови.

Желтушный период, как правило, длителен, характеризуется выраженностью и стойкостью клинических симптомов, которые нередко имеют тенденцию к нарастанию. Желтуха достигает своего максимума на 2–3-й неделе или позднее. Характерна интоксикация: сохраняются жалобы на слабость, анорексию, тошноту, рвоту. Выраженность симптомов интоксикации зависит от тяжести болезни.

Размеры печени увеличены. Отмечается болезненность при ее пальпации в правом подреберье. Печень гладкая, имеет несколько

уплотненную консистенцию, умеренно чувствительна при пальпации, возможна спленомегалия.

В периферической крови в остром периоде обнаруживаются лейкопения, реже – нормальное число лейкоцитов. Характерен относительный лимфоцитоз. Иногда обнаруживают плазматическую и моноцитарную реакцию. СОЭ в остром периоде уменьшена до 2–4 мм/ч, в периоде снижения желтухи может увеличиваться до 18–24 мм/ч с последующим возвращением к норме.

Гипербилирубинемия выраженная и стойкая, нередко на 2–3-й неделе желтухи уровень билирубина крови более высок, чем на первой. Наблюдаются все синдромы поражения печени.

Строгий параллелизм между активностью ферментов и тяжестью заболевания отсутствует, однако при тяжелых формах уровень АлАТ чаще выше АсАТ.

Нарушение белково-синтетической функции печени является важным показателем тяжести болезни. При тяжелых формах также отмечается существенное снижение результатов сулемового теста и уровня β-липопротеидов. Данные тимолового теста при ОГВ, как правило, в пределах нормы или незначительно повышены.

У большинства больных ОГВ активность щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы остается нормальной или повышается незначительно.

Чаще ОГВ протекает в среднетяжелой форме, возможно развитие как легких, в т. ч. безжелтушных, так и тяжелых форм. Фульминантное течение ОГВ наблюдается в 1% случаев.

Период реконвалесценции более длителен, чем при ВГА. Наблюдается медленное исчезновение клинико-биохимических симптомов заболевания. Из функциональных проб быстрее остальных нормализуется содержание билирубина в сыворотке крови. Показатель активности АлАТ нормализуется позднее.

ОГВ может протекать не только в желтушной, но и в безжелтушной, субклинической и инаппарантной формах. Возможен холестатический вариант ОГВ.

При тяжелом течении ОГВ может развиваться фульминантная печеночная недостаточность (ФПН), холестатический синдром, реже – отечно-асцитический синдром, а также внепеченочные проявления – апластическая анемия.

Патоморфологической основой **фульминантного гепатита (ФГ)** является массивный или субмассивный некроз гепатоцитов. ФГ обозначает печеночную недостаточность, развившуюся в результате повреждения печени у пациентов без предшествующей печеночной патологии.

Печеночная недостаточность – симптомокомплекс генерализованной потери функциональных способностей печени. На фоне острого гепатита она является истинной печеночно-клеточной недостаточностью вследствие массивного или субмассивного некроза гепатоцитов.

Клиническими синдромами фульминантной печеночной недостаточности являются:

- отек головного мозга, токсическая энцефалопатия,
- коагулопатия,
- почечная недостаточность,
- нестабильность гемодинамики,
- чувствительность к инфекции,
- выраженные метаболические нарушения.

Предвестники фульминантного гепатита:

1. Короткий острый продромальный период 1–5 дней, возможно, с лихорадкой. Характерно внезапное начало заболевания с выраженной интоксикацией (слабость, анорексия, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, миалгии, артралгии). Часто отмечаются боли в животе, иногда могут быть интенсивными, вплоть до симптомокомплекса «острого живота». Вследствие выраженного синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) имеется гипертермия.
2. Особенностью начала желтушного периода является значительная интоксикация: слабость, головная боль, головокружение.

Наблюдается инверсия сна (сонливость днем, бессонница ночью). Характерна анорексия, тошнота, повторная рвота.

3. Важными признаками являются как интенсивность желтухи, так и быстрые темпы ее нарастания.
4. Характерен симптом «ножниц»: при нарастании интоксикации и желтухи размеры печени уменьшаются.
5. Вследствие некроза гепатоцитов печень при пальпации мягкая, болезненная.
6. ССВО и массивный некроз гепатоцитов обуславливает повышение температуры тела в желтушном периоде без видимой причины.
7. Регистрируются тахикардия, гипотония (проявление ССВО).
8. Рано развивается геморрагический синдром, который проявляется геморрагической сыпью, кровоточивостью, кровотечениями.
9. Наблюдается исчезновение кожного зуда ввиду нарушенного синтеза желчных кислот.

Лабораторные критерии тяжести фульминантного гепатита:

- снижение уровня протромбина менее 0,6;
- снижение содержания общего белка плазмы крови;
- снижение содержания альбумина плазмы крови;
- снижение уровня холестерина и β -липопротеидов;
- соотношение неконъюгированный/конъюгированный билирубин составляет 1 : 1 и более;
- изменения в периферической крови отличаются полиморфизмом: возможен относительный или абсолютный нейтрофилез, апластическая анемия различной степени тяжести.

Одним из самых ярких клинических синдромов ФГ является энцефалопатия вследствие отека мозга, в связи с чем в литературе до настоящего времени используется старое определение печеночной энцефалопатии как синонима ФПН. В оценке стадии печеночной

энцефалопатии клиницисты чаще пользуются ориентировочной градацией (табл. 4).

Таблица 4

Стадии печеночной энцефалопатии

Стадии	Психический статус	Двигательные нарушения
Первая (прекома 1)	Незначительная неадекватность поведения, беспокойство, эйфория, нарушение ритма сна	Нарушение выполнения стандартизованных психомоторных тестов (тест линий и тест чисел). «Хлопающий тремор». Возможно появление «печеночного» запаха изо рта
Вторая (прекома 2)	То же + преходящие периоды утраты сознания	То же + преходящие периоды психомоторного возбуждения
Третья (кома 1)	Отсутствие сознания	Астериксис, дизартрия, примитивные рефлексы (сосательный, хоботковый), атаксия, гиперрефлексия, патологические рефлексы Гордона, Жуковского, миоклонии, гипервентиляция. Сохранены «безусловные» рефлексы
Четвертая (кома 2)	Глубокая мозговая кома	Децеребрационная ригидность скелетных мышц, окулоцефалический феномен. В начальной фазе комы сохранен ответ на болевые раздражители, впоследствии отсутствуют реакции на все раздражители

Холестатический вариант ОГВ чаще выявляется на фоне сопутствующей патологии: хронические заболевания органов пищеварения, сахарный диабет, туберкулез, бронхиальная астма и др. Характеризуется упорной нарастающей желтухой, интенсивным кожным зудом, выраженной гепатомегалией, присоединением вторичной бактериальной инфекции в желчевыводящих путях. Доминирует синдром внутрипеченочного холестаза, синдром цитолиза может быть выражен слабо, а в ряде случаев вообще не выявляться.

Трансплацентарная передача вируса HBV осуществляется крайне редко, и, как правило, для такого рода инфицирования необходимы дополнительные факторы: гипоксия, обусловленная различными причинами, наркомания или алкоголизм матери и т. д.

Врожденный ВГВ имеет признаки врожденной инфекции (недоношенность, низкую массу тела при рождении, задержку психомоторного развития, врожденную патологию органов и систем) и паренхиматозный гепатит разной степени выраженности. Врожденный ВГВ (так же, как и врожденный гепатит другой этиологии) может иметь некоторые морфологические отличия.

КЛИНИКА ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА D

Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция)

Клинические проявления гепатита, развивающегося в результате коинфекции, чрезвычайно сходны с таковыми при ОГВ. Инкубационный период составляет от 6 до 10 недель, характерно циклическое течение.

Преджелтушный период начинается более остро, чем при ОГВ, с ухудшения самочувствия, недомогания, слабости, утомляемости, головной боли. Одновременно наблюдаются диспепсические явления: снижение аппетита вплоть до анорексии, тошнота, рвота. Чаше, чем при ВГВ, возникают мигрирующие боли в крупных суставах. Почти у половины пациентов появляются боли в правом подреберье, что не характерно для ВГВ. Другое отличие от ВГВ – наличие лихорадки, причём у 30% больных температура тела поднимается выше 38°C. Продолжительность преджелтушного периода короче, чем при ВГВ, и составляет в среднем около 5 дней.

Желтушный период. С появлением желтухи симптомы интоксикации нарастают. На фоне желтухи сохраняются артралгии (у 30%) и субфебрилитет. Усиливаются слабость, утомляемость; чаще выявляют кожный зуд; сохраняются боли в правом подреберье,

не связанные с приёмом пищи. Нередко наблюдаются уртикарные высыпания на коже.

Наиболее продолжительные симптомы желтушного периода: слабость, снижение аппетита, боли в правом подреберье. У всех больных увеличивается печень на 1–3 см, край её эластичный, гладкий, чувствительный при пальпации. Чаше, чем при ВГВ, увеличивается селезёнка.

В сыворотке крови повышено содержание билирубина за счёт связанной фракции, активность аминотрансфераз намного выше, чем при ОГВ. Значительно повышается показатель тимоловой пробы, что не свойственно ВГВ; сулемовая проба остаётся нормальной. Гипербилирубинемия длится в среднем до 1,5 месяца, гиперферментемия – до 2–3 месяцев.

Заболевание нередко имеет двухволновое течение с клинико-ферментативным обострением, что можно объяснить присутствием в организме двух вирусов с различными биологическими свойствами.

Заболевание чаще протекает в среднетяжёлой и тяжёлой форме; в 5–25% случаев развивается фульминантная (молниеносная) форма, заканчивающаяся летально. У 60–80% взрослых больных с фульминантными формами HBsAg-позитивного гепатита связаны с HDV-инфекцией. При благополучном течении гепатита смешанной этиологии длительность болезни составляет 1,5–3 месяца. Болезнь заканчивается выздоровлением (примерно в 75% случаев) либо смертью – при фульминантной форме. Формирование хронического гепатита наблюдается редко (у 1–5% больных). Исчезновение HBsAg свидетельствует и о выздоровлении от дельта-инфекции.

Острая дельта (супер)-инфекция вирусоносителя гепатита В

Данный вариант заболевания может протекать как манифестно, так и клинически латентно, однако у 60–70% больных всё-таки регистрируют или эпизод желтухи, или классическую картину желтушного варианта острого гепатита. Инкубационный период длится 3–4 недели.

Преджелтушный период характеризует острое, иногда бурное начало. Продолжительность его не превышает 3–4 дней. В отличие от ОГВ более чем у половины больных температура тела превышает 38°C, появляются артралгии и боли в правом подреберье, у некоторых пациентов наблюдается уртикарная сыпь на коже. Через 2–3 дня моча становится тёмной, кал обесцвечивается, увеличиваются печень и селезёнка, появляется желтушность склер и кожи.

В **желтушном периоде** самочувствие больных ухудшается, нарастают симптомы интоксикации, температура тела остаётся повышенной ещё 3–4 дня, не прекращаются боли в суставах, а боли в правом подреберье регистрируют чаще, чем до появления желтухи, и носят постоянный характер.

При осмотре больных обращает на себя внимание значительное увеличение и плотность как печени, так и селезёнки. Более чем у 40% больных появляется отёчно-асцитический синдром.

В сыворотке крови выявляется гипербилирубинемия (сохраняется обычно более 2 месяцев), гиперферментемия (нередко с извращением коэффициента де Ритиса). Активность АлАТ и АсАТ остаётся высокой дольше, чем при ОГВ и гепатите смешанной этиологии, причём практически ни у одного пациента уровень активности ферментов не достигает нормы.

В отличие от других вирусных гепатитов при ОГД у носителей HBsAg существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, что проявляется снижением показателя сулемовой пробы уже в первые 10 дней желтушного периода и повышением тимоловой пробы. Снижается количество альбуминов, повышается содержание γ -глобулиновой фракции. Развитие отёчно-асцитического синдрома при этом варианте HDV-инфекции связано как с понижением синтеза альбуминов, так и с качественным их изменением. У преобладающего большинства пациентов заболевание протекает волнообразно с повторными клинико-ферментативными обострениями, сопровождающимися нарастанием желтухи, симптомов интоксикации, развитием отёчно-асцитического синдрома, кратковременными (1–2-дневными) волнами лихорадки с познанием, появ-

лением эфемерной сыпи на коже. Выраженность клинических симптомов у отдельных больных уменьшается при каждой новой волне, а у других заболевание принимает прогрессивный характер: развиваются подострая дистрофия печени, печёночная энцефалопатия и наступает летальный исход.

Выздоровление наступает крайне редко, исходы почти всегда неблагоприятны: либо летальный исход (при фульминантной или тяжёлой форме с развитием подострой дистрофии печени), либо формирование ХГД (примерно у 80%) с высокой активностью процесса и быстрым переходом в цирроз печени.

КЛИНИКА ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Классификация

1. По наличию желтухи в острой фазе болезни: желтушный; безжелтушный.
2. По длительности течения:
 - острое (до 3 месяцев);
 - затяжное (более 3 месяцев);
 - хроническое (более 6 месяцев).
3. По тяжести: лёгкая; среднетяжёлая; тяжёлая; фульминантная.
4. По активности воспалительного процесса (устанавливают по результатам гистологического исследования ткани печени, а также по степени повышения активности АлАТ и АсАТ):
 - минимальная – в 1,5–2 раза больше нормы;
 - низкая – в 2–5 раз;
 - умеренная – в 5–10 раз;
 - выраженная – более чем в 10 раз.
5. Осложнения: печёночная кома.
6. Исходы: выздоровление; цирроз печени; гепатоцеллюлярная карцинома.

Инкубационный период ОГС в среднем составляет 7–9 недель, варьируя от 2-х до 24-х недель.

По клинико-биохимическим признакам заболевание сходно с ОГВ, однако протекает более легко и отличается сравнительно быстрым развитием. ОГС в подавляющем большинстве случаев (до 95%) протекает бессимптомно.

Преджелтушный период соответствует таковому при ОГВ, отличаясь большим полиморфизмом симптоматики.

Желтушный период имеет легкое или среднетяжелое течение, хотя в последнее время нарастает удельный вес тяжелых форм среди молодежи. Описана возможность фульминантного течения ОГС, но у пациентов с коинфекцией ВГВ и ВГА.

Продолжительность ОГС составляет 6–12 недель.

Период реконвалесценции более продолжителен, чем при ОГВ.

Окончательные критерии выздоровления после ОГС не разработаны, однако о спонтанном выздоровлении можно говорить в том случае, если у пациента, не получавшего специфическую противовирусную терапию, на фоне хорошего самочувствия и нормальных размеров печени и селезенки определяются нормальные показатели крови, а в сыворотке крови не обнаруживается РНК HCV не менее чем в течение двух лет после ОГС. Факторы, связанные со спонтанной элиминацией вируса: молодой возраст, женский пол и определенное сочетание генов главного комплекса гистосовместимости.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

Диагностика ВГ основывается на клинических, эпидемиологических и лабораторных данных.

В преджелтушном периоде чаще всего ошибочно ставится диагноз ОРВИ или острого гастрита. При этом следует учитывать, что катаральные явления при ВГ выражены слабо либо отсутствуют вообще. А такие симптомы, как выраженная астения, боли в животе и рвота на фоне снижения температуры тела, не характерны для

ОРВИ, тем более увеличение печени на фоне «улучшения состояния» (снижение температуры тела, уменьшение катаральных явлений).

При остром гастрите в анамнезе есть указания на провоцирующие пищевые факторы: употребление алкоголя, копченой, острой или соленой пищи, не характерны повышение температуры тела, выраженная слабость, снижение аппетита, отсутствие улучшения на фоне проводимой терапии.

В отличие от пищевой токсикоинфекции, рвота при ВГ не бывает частой, жидкий стул наблюдается редко.

Иногда в преджелтушном периоде наблюдаются довольно сильные боли в животе, что заставляет исключить острый аппендицит. В отличие от острого аппендицита боли при ВГ локализуются в правом подреберье, а не в правой подвздошной области. При аппендиците не характерны изменения в крови.

Сходны симптомы преджелтушного периода ВГ и глистной интоксикации, однако при последнем состоянии такие жалобы имеют место на протяжении длительного времени (недели, месяцы).

Дифференциальную диагностику ВГ следует проводить с заболеваниями со сходной клинической картиной: лептоспирозом, иерсиниозом, септициемией и гепатитом Е.

Лептоспироз

По острому началу болезни с лихорадкой он может напоминать ВГА, однако лептоспироз начинается более остро, обычно с резким ознобом. Температура тела с первого же дня заболевания повышается до 39–39,5°C и держится не 2–4 дня, как при ВГА, а значительно дольше.

Не характерной для ВГА является выраженная миалгия, особенно икрожных мышц, появляющаяся чаще с первого же дня болезни. Не соответствуют диагнозу ВГА и проявления с первых же дней болезни геморрагического синдрома (мелкие геморрагии на коже, иногда кровоизлияния в склеру глаз, носовые кровотечения), чего никогда не бывает в преджелтушном периоде ВГА.

Преджелтушный период при лептоспирозе обычно короче (1–3 дня), чем при ВГА (5–6 дней). Существенным противоречием является продолжающаяся лихорадка после появления желтухи, поскольку при ВГА к моменту появления желтухи температура тела всегда нормализуется. Раннее поражение почек (вплоть до острой почечной недостаточности) типично для лептоспироза.

Обращает внимание противоположный характер сдвигов в картине периферической крови: при лептоспирозе – нейтрофильный лейкоцитоз с высокой СОЭ, при ВГА – лейкопения со сниженной СОЭ. Нормальная активность АлАТ в сыворотке крови при лептоспирозе или незначительное ее повышение не имеет диагностического значения.

При дифференциальной диагностике учитываются и отрицательные результаты исследования сыворотки крови на наличие маркеров ВГВ и ВГА при лептоспирозе. Серологическая реакция на лептоспироз может быть доказательной только при исследовании в динамике, т. е. для ранней диагностики, при дифференциальной диагностике она помощи оказать не может.

Во внимание принимается и различный характер эпидемиологического анамнеза.

Иерсиниозный гепатит (как проявление вторично-очаговой формы иерсиниоза)

Заболевание характеризуется острым началом с лихорадкой (как при ВГА). Нередко в первые дни появляется сыпь различного характера, гиперемия лица, ладоней, стоп, как и при других формах иерсиниоза, чего не наблюдается при ВГ.

Желтуха и увеличение печени появляются с первых дней болезни. Существенным противоречием для ВГА является лихорадка, продолжающаяся и на фоне желтухи. Интоксикация минимальная, желтуха умеренная. Активность АлАТ близка к норме. Диагностическое значение имеет быстрый эффект применения антибактериальных препаратов.

Подозрение на иерсиниоз требует дополнительного бактериологического и динамического серологического обследования.

СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

Стандарт обеспечит диагностику ВГ, протекающего как в виде моноинфекции, так и в сочетании с гепатитами иной этиологии.

Стандарт лабораторной диагностики (обязательный):

- клинический анализ крови;
- клинический анализ мочи на наличие желчных пигментов (билирубина);
- биохимический анализ крови: уровень билирубина, АлАТ, АсАТ, протромбиновый индекс, тимоловая проба.
- иммунологическое исследование: наличие anti HAV IgM, HBsAg, anti HBc IgM, anti HDV (при положительных маркерах на ВГВ), anti HCV.

Дополнительная лабораторно-инструментальная диагностика при вирусном гепатите А:

- уровень холестерина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамил-трансферазы (ГГТ), глюкозы, амилазы, общего белка и белковых фракций, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), крио-глобулинов, LE-клеток, РНК HAV, anti-HEV IgM, анти-ВИЧ;
- УЗИ органов брюшной полости;
- рентгенография органов грудной клетки.

Показания к консультации других специалистов

Показания к консультации других специалистов индивидуальны. При наличии сильных болей в правом подреберье необходима консультация хирурга для исключения желчнокаменной болезни. Если боли связаны с менструальным циклом у женщин – показана консультация гинеколога. Признаки энцефалопатии на фоне хронической алкогольной интоксикации требуют консультации психиатра

для разграничения острой печеночной энцефалопатии и метаалкогольного психоза.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

Основу лечения ОВГ составляет лечебно-охранительный режим, соблюдение диеты и патогенетическая терапия.

Режим, диета

Клинический опыт показывает, что на ранней стадии из-за своего состояния больные сами предпочитают полупостельный режим. В настоящее время при неосложненном ВГ диета стала менее строгой. В настоящее время можно считать общепризнанным, что она должна быть полноценной, высококалорийной и, по возможности, физиологической. Соотношение белков, жиров и углеводов должно составлять 1 : 1 : 4,5. Показано, что длительное ограничение употребления животных белков и жиров затягивает период реконвалесценции, снижая резистентность организма, регенераторную и гликогенообразующую функции печени.

С другой стороны, диета, богатая белком, усиливает синтез гликогена в печени и предупреждает развитие жировой дистрофии гепатоцитов. Пищевые жиры, особенно молочные и растительные, являются главным энергетическим материалом, источником энергии в организме, они обеспечивают биосинтез фосфолипидов клеточных мембран, синтез жирорастворимых витаминов, придают пище вкусовые качества.

Белки вводятся в рацион в виде творога, молока, кефира, нежирных сортов мяса (говядина, телятина, куры), нежирных видов рыбы (треска, хек, судак, щука и др.), омлета, нежирных сортов сыра. Жиры дают в виде сливочного и растительного масла (оливковое, подсолнечное). Углеводы – в виде рисовой, манной, овсяной, гречневой каш, хлеба, макаронных изделий, сахара, картофеля и др.

В суточном рационе больного ВГ необходимо предусмотреть достаточное количество отварных овощей (капуста, кабачки), зелени, фруктов (бананы, печеные или вареные яблоки), соков.

Исключаются экстрактивные вещества, тугоплавкие жиры (сало, маргарин), жирные колбасы, свинина, мясные консервы, сырые яйца, жирная птица, жирные виды рыб, острые подливы, маринады, бобовые (горох, фасоль), острые сыры, чеснок, редька, редис, чипсы, сухарики с приправами, вермишель быстрого приготовления, шоколад, торты, пирожные, конфеты, острые приправы (горчица, перец, майонез, хрен, кетчуп), копчености, грибы, орехи, миндаль, апельсины, хурма, мандарины, клубника, спиртные и любые газированные напитки.

Вместе с тем разрешаются мед, варенье, пастила, курага, чернослив, арбуз, изюм, кисели, салаты, винегреты, заправленные растительным маслом.

Также необходимо учитывать, что питание при гепатите должно быть дробным (частые приемы пищи малыми порциями), так как нередко симптомами гепатита являются отсутствие аппетита, тошнота, рвота. Для того чтобы избежать подобных неприятностей, существуют маленькие «секреты»: есть помалу, избегать сильно пахнущей пищи, принимать пищу комнатной температуры.

Патогенетическая терапия

Дезинтоксикационная терапия показана при наличии признаков интоксикации. Введение препаратов может осуществляться внутрь, а при выраженной тошноте и рвоте – парентерально. Показано питьё некрепко заваренного чая, чая с молоком, лимоном, медом, вареньем, отвара шиповника, фруктовых и ягодных соков, компота, щелочных минеральных вод (без газа).

Когда у больного имеются тошнота, частая рвота, назначают внутривенные вливания растворов глюкозы и электролитов, что позволяет поддержать поступление энергии и жидкости на необходимом уровне. Проводится инфузионно-дезинтоксикационная терапия, для чего внутривенно капельно вводят 800–1200 мл 5%-ного раствора глюкозы с соответствующим количеством инсулина (1 ЕД. на 4 г глюкозы). Дополнительно внутривенно (через систему для введения раствора глюкозы) вводят 5 мл 5%-ного раствора аскорбиновой кислоты 2 раза в сутки.

В качестве средств неспецифической дезинтоксикации можно использовать гемодез (внутривенно капельно по 400 мл через день).

При резком снижении аппетита с целью энергообеспечения применяют концентрированные (10–20%) растворы глюкозы с соответствующим количеством инсулина в сочетании с панангином (10–20 мл), калия хлоридом (50 мл 3%-ного раствора на 400 мл раствора глюкозы). Вместо глюкозо-калиевых смесей можно вводить раствор Лабори (10%-ный раствор глюкозы – 400 мл, калия хлорид – 1,2 г, кальция хлорид – 0,4 г, магния сульфат – 0,8 г).

При тяжелом течении острых ВГ необходимо усиление неспецифической дезинтоксикации путем трехкратного в течение суток приема энтеросорбентов (энтеродез, неосмектин и т. д.) и 5%-ного раствора альбумина, плазмы или протеина (по 250–500 мл). Гемодез вводят ежедневно, но не более 400 мл/сут в течение четырех дней подряд.

В случаях анорексии используют концентрированные полиионные энергетические растворы, аминокислотные смеси (гепастерил, гепасол и т. п.), предназначенные для лечения больных с печеночной недостаточностью.

Назначается гипербарическая оксигенация (время сеанса – 45 мин, парциальное давление кислорода – 0,2 МПа) 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Отечно-асцитический синдром требует тщательной коррекции водно-электролитного и белкового состава крови. Дефицит белков плазмы восполняют введением концентрированных (10–20%) растворов альбумина, плазмы.

Ограничивают поступление в организм хлорида натрия (с пищей и инфузионными растворами) до 5 г в сутки. Парентерально вводят калийсодержащие растворы, особенно ценны глюкозокалиевые смеси. Показаны калийсберегающие мочегонные средства – антагонисты альдостерона (верошпирон по 100–150 мг/сут). При отсутствии эффекта назначается фуросемид по 40 мг/сут 2–4 раза в неделю с последующим уменьшением дозы по мере улучшения на фоне введения калийсодержащих препаратов.

Обязательно строгое соблюдение суточного баланса жидкости.

Необходимо предостерегать от назначения глюкокортикостероидов больным ВГА. Хотя у многих пациентов прием этих препаратов быстро приводит к отчетливому улучшению самочувствия со снижением уровня билирубина и активности трансаминаз, однако общая длительность заболевания не уменьшается и сохраняется опасность рецидивов.

Назначение глюкокортикоидов при ОГВ способствует быстрому улучшению самочувствия и «отбеливающему» эффекту, но может стимулировать репликацию вируса и провоцировать хронизацию заболевания. В настоящее время глюкокортикоиды при ОГВ противопоказаны (Майер К.-П., 2004).

Большинство гепатопротекторов используются только в периоде реконвалесценции, и только фосфоглив разрешен для применения в остром периоде заболевания (табл. 5).

Таблица 5

Гепатопротекторы

Название	Способ применения и доза	Примечание
Фосфоглив Фосфоглив-форте (фосфолипиды + глицеризиновая кислота)	Инъекционный раствор вводят внутривенно, предварительно растворив 2,5 г (1 флакон) сухого лиофилизованного порошка в 10 мл воды для инъекций. При острой форме заболевания препарат вводят 1 или 2 раза в день в течение 10–30 дней, при хронической форме – 1 раз через день или 3 раза в неделю в течение 6–12 месяцев. После окончания внутривенного курса терапия может быть продолжена Фосфогливом в капсулах – по 2 капсулы 3 раза в день в течение 30 дней при острой и 6-12 месяцев – при хронической форме инфекции. Фосфоглив-форте взрослым назначают по 1–2 капсулы 3 раза в сутки, детям старше 12 лет – по 1 капсуле 3 раза в сутки до 6–12 месяцев	Обладает противовирусной активностью

Название	Способ применения и доза	Примечание
Гептрал (адеметионин)	Внутрь, внутримышечно или внутривенно капельно. При интенсивной терапии в первые 2–3 недели лечения назначают 400–800 мг/сут внутривенно (очень медленно) или внутримышечно; порошок растворяют только в специальном прилагаемом растворителе (раствор L-лизина). Для поддерживающей терапии – внутрь 800–1600 мг/сут между приемами пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, желательно принимать их в первой половине дня. Длительность терапии – в среднем 2–4 недели	Обладает антидепрессивной активностью
Гептор (адеметионин)	В период поддерживающей терапии рекомендуется суточная доза 800–1600 мг (2–4 таблетки). Длительность поддерживающей терапии – в среднем 2–4 недели. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая	Обладает антидепрессивной активностью
Хофитол (экстракт из листьев артишока полевого)	Таблетки: внутрь взрослым по 2–3 таблетки 3 раза в день до еды. Детям старше 6 лет рекомендуется принимать по 1–2 таблетки (в зависимости от возраста) 3 раза в день до еды. Курс лечения – 2–3 недели. Раствор: взрослым – по 2,5–5,0 мл раствора перорально 3 раза в сутки перед приемом пищи. Курс лечения – 2–3 недели	Увеличивает диурез и усиливает выделение мочевины. Применяется в терапии дискинезии желчевыводящих путей по гипокинетическому типу, хронических некалькулезных холециститов, ХГ, ЦП, хронического нефрита, ХПН

Название	Способ применения и доза	Примечание
Эссенциале-Н (фосфатидилхолин)	Вводится медленно внутривенно 1–2 ампулы (5–10 мл), в тяжелых случаях – 2–4 (10–20 мл) ампулы в день	Разрешен детям старше 3-х лет
Эссенциале-форте-Н (фосфатидилхолин)	Ежедневный прием по 2 капсулы 2–3 раза в день во время еды. Продолжительность лечения составляет не менее 3-х месяцев, при необходимости срок продлевается или курс лечения повторяется	
Силимар (экстракт из плодов расторопши пятнистой)	Принимают внутрь по 1–2 таблетки 3 раза в день за 30 минут до еды. Курс лечения – от 25 дней до 1,5 месяцев. Возможны повторные курсы лечения. Поддерживающая доза – по 1 таблетке 3 раза в день	Проявляет антиоксидантные и радиопротекторные свойства
Карсил (силимарин) 1 драже – 35 мг	Суточная доза – 105–210 мг в 3 приема. Возможно увеличение дозы до 420 мг/сут. В качестве профилактического средства – 70–105 мг/сут. Курс лечения – не менее 90 дней. Суточная доза для детей – 5 мг/кг в 2–3 приема	Разрешен детям старше 12 лет. Противопоказания: беременность и период грудного вскармливания
Галстена (капли гомеопатические: расторопша, одуванчик, чистотел, фосфор, натрия сульфат)	При <i>остром и ХГ, гепатозе, хроническом панкреатите</i> детям в возрасте до 1 года назначают по $\frac{1}{2}$ таблетки или 1 капле, детям 1–12 лет – $\frac{1}{2}$ таблетки или 5 капель, взрослым и подросткам – 1 таблетка или 10 капель. Кратность приема – 3 раза в сутки. Длительность лечения – не менее 3 мес. При <i>хроническом холецистите, желчнокаменной болезни, постхолецистэктомическом синдроме</i> детям в возрасте до 12 лет назначают по $\frac{1}{2}$	Противопоказан при алкогольной зависимости, беременности. Препарат принимают за 30 минут до или через 1 час после еды. Капли принимают в чистом виде или

Название	Способ применения и доза	Примечание
	<p>таблетки или 5 капель, взрослым и подросткам – по 1 таблетке или 10 капель. Кратность приема – 3 раза в сут. Длительность лечения – 3 мес. В начале заболевания, а также в случаях, требующих быстрого ослабления симптомов, возможно назначение препарата каждые 0,5–1 ч детям до 1 года – по 1 капле, 1–12 лет – по 5 капель, взрослым и детям старше 12 лет – по 8–10 капель, но не более 8 раз в сутки. После улучшения состояния препарат назначают 3 раза в сут. Перед проглатыванием рекомендуется задержать препарат во рту на 20–30 с. Таблетку следует держать под языком до полного рассасывания</p>	<p>разводят в 1 ложке воды. Детям до 1 года капли разводят в 1 ложке воды или молока. $\frac{1}{2}$ таблетки следует растворить в 1 ложке воды или молока и давать по 1 капле</p>
<p>Эсливер (эссенциальные фосфолипиды, витамины В₁, В₂, В₆, В₁₂, В₃, Е)</p>	<p>Принимают ежедневно по 2 капсулы 2–3 раза в день во время еды. Продолжительность лечения – не менее 3 месяцев. При необходимости срок лечения продлевается или курс лечения повторяется</p>	
<p>Гепалив (смесь растительных экстрактов, содержащих алкалоиды, гликозиды, железо)</p>	<p>Детям назначают по 1–2 таблетки 3–4 раза в сут. Взрослым – по 2–3 таблетки 3–4 раза в сут. При циррозе и инфекционном гепатите дозу можно увеличить в 3 раза</p>	
<p>Гепабене (экстракт дымянки и сухой экстракт расторопши)</p>	<p>Взрослым препарат обычно назначают по 1 капсуле 3 раза в сутки. При ночном болевом синдроме рекомендуется дополнительно принимать еще 1 капсулу перед сном. При необходимости суточную дозу препарата можно увеличить до 6 капсул (максимальная суточная доза) в 3–4 приема в день. Воздерживаться от употребления алкоголя</p>	<p>Противопоказано при острых заболеваниях печени и желчевыводящих путей</p>

Название	Способ применения и доза	Примечание
<p>ЛИВ-52 (каперсы колючие, цикорий, паслен черный, терминалия, тысячелистник, тамариск гальский)</p>	<p>Таблетки: в качестве профилактического средства: по 2 таблетки 2 раза в сут. В качестве лечебного средства: детям старше 6 лет – по 1–2 таблетки 2–3 раза в сут; взрослым – по 2–3 таблетки 2–3 раза в сут. Капли: в качестве лечебного и профилактического средства. Детям старше 2 лет – по 10–20 капель 2 раза в сут. Взрослым – по 80–160 капель (1–2 чайные ложки) 2 раза в сут</p>	<p>Противопоказания: беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью назначают больным с острыми заболеваниями желудка и кишечника</p>
<p>Сирепар (гидролизат экстракта печени, содержащий цианокобаламина 10 мг)</p>	<p>Взрослым назначают в средней дозе 20–30 мкг (2–3 мл) в сут; средняя курсовая доза составляет 1,5–2 мг (150–200 мл). Детям в возрасте от 1 года до 14 лет вводят по 10–30 мкг (1–3 мл) в сут в течение 2–6 недель. Целесообразно начинать лечение с введения 1–2 мкг (0,1–0,2 мл) препарата, затем постепенно увеличивают дозы на 5 мкг (0,5 мл). Препарат вводят внутримышечно или внутривенно струйно медленно</p>	<p>Противопоказания: острый гепатит, возраст до 1 года, беременность и период грудного вскармливания. Перед внутривенным введением Сирепар рекомендуют разводить физиологическим раствором</p>

Улучшению состояния способствует назначение жирорастворимых витаминов (А, Е) и энтеросорбентов (энтеродез, смекта, энтеросгель и т. д.), спазмолитиков (дюспаталин, дицетел, но-шпа, дроптаверин и др.). Курс лечения может составлять до 3-х месяцев.

Противорвотные препараты показаны в отдельных случаях при выраженной тошноте и рвоте, их нужно назначать в возможно более

низких дозах. При суставных болях (в случае ВГВ, ВГС) применяют нестероидные противовоспалительные средства (нимесулид и др.).

У некоторых больных течение ВГ сопровождается явлениями холестаза. Разрешению внутрипеченочного холестаза способствуют препараты урсодеооксихолевой кислоты (урсофальк, урсосан, урсолив), которые назначаются в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки (2–3 раза в день во время еды). При мучительном кожном зуде можно применять антигистаминные средства.

Для восстановления двигательной функции кишечника, улучшения кишечного микробиоценоза назначаются препараты лактулозы (Дюфалак).

Противовирусная терапия и острый вирусный гепатит

При ВГА этиотропная терапия **не назначается.**

Противовирусная терапия при ОГВ применяется **только** в случае развития **фульминантной печеночной недостаточности**. С этой целью используются интерфероны.

При ОГС противовирусная терапия может предотвратить переход острого гепатита С в хроническую форму. Лечение интерферон- α назначается сразу после установления диагноза.

В качестве этиотропного средства при ОГС применяют стандартный интерферон- α_2 . Увеличить число выздоровевших (до 80–90%) от ОГС удастся при использовании следующих схем лечения:

- интерферон- α_{2a} по 5 млн МЕ внутримышечно ежедневно в течение 4-х недель, затем по 5 млн МЕ внутримышечно трижды в неделю в течение 20 недель;
- интерферон- α_{2a} по 10 млн МЕ внутримышечно ежедневно до нормализации уровня трансаминаз (что происходит обычно на 3–6–12 неделе от начала применения препарата);

- эффективна монотерапия пегилированным интерфероном- α_{2a} в течение 24 недель.

После окончания интерферонотерапии целесообразно определять наличие РНК HCV в крови: отрицательный результат исследования и нормальный уровень АлАТ указывают на полную эффективность лечения. О стойком эффекте судят тогда, когда у больного в течение 1 года сохраняется нормальная активность трансаминаз и отсутствие РНК HCV.

Во время интерферонотерапии у больных ОГС необходимо контролировать результаты клинического анализа крови и уровень АлАТ. Определение наличия аутоантител на фоне лечения осуществляется при соответствующих клинических симптомах (в частности, при гипо- или гипертиреозе).

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Клиника хронических вирусных гепатитов

Клиника хронического гепатита В

Частота ХГВ среди всего населения земного шара составляет 5%. Это заболевание является основной причиной цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В общем ряду причин смерти ХВГ занимает 9 место, заметно опережая ВИЧ.

В зависимости от характера репликации вируса в сыворотке крови выделяют 3 категории ХГВ:

- хронический гепатит с высоким уровнем репликации вируса;
- хронический гепатит с низким уровнем репликации вируса;
- хронический гепатит с уровнем репликации вируса, который не обнаруживается обычными методами.

ХГВ может формироваться из ОГВ, сохраняющегося длительное время в виде обострений и рецидивов.

Часто ХГВ развивается из безжелтушных, стертых и бессимптомных форм болезни, в этих случаях трудно выделить острую фазу инфекционного процесса. Возможен *первичный ХГВ*, который нередко выявляют у доноров, когда в крови при плановых исследованиях обнаруживают маркеры ВГВ. Первично ХГВ не является исходом или осложнением ОГВ, это наиболее частая форма хронической HBV-инфекции.

В патогенезе ХГВ ведущая роль принадлежит интеграции вируса в геном клетки, его активной репликации в периоде обострения и характеру иммунного ответа инфицированного организма.

При стертых, безжелтушных формах болезни также преобладают интегративные процессы, что может являться причиной длительно текущего хронического воспаления печени.

Принято разделять ХГВ на 2 основных варианта по принципу инфицированности:

- «дикий» (HBe-положительный (+) ХВГ),
- мутантный вариант HBV (HBe-негативный (-)/анти-HBe-положительный ХГВ – *pre core/corepromoter*).

Каждый из этих вариантов отличается определенным биохимическим и репликационным профилем активности HBV и ответом на лечение как интерфероном, так и нуклеозидными аналогами.

Каждый пациент с определяемым уровнем HBV должен рассматриваться как больной с ХГВ.

Хроническая HBV-инфекция характеризуется широким спектром клинических вариантов течения и исходов заболевания. Выделяют 4 фазы естественного течения ХГВ в зависимости от присутствия в крови больного HBeAg, степени повышения АлАТ и уровня вирусемии: фазу иммунной толерантности, фазу иммунного клиренса, фазу иммунного контроля и фазу реактивации (табл. 6).

Фазы течения хронического гепатита В

Фаза	Активность АлАТ	Гистология печени	Уровень HBV ДНК	HBе Ag	HBs Ag
Иммунная толерантность	Норма или минимально повышена	Минимальная активность, минимальный фиброз	Высокий 10^8-10^{11} копий/мл	+	+
HBеAg-позитивный ХГВ	Повышена, обычно постоянно	Степень гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Высокий 10^6-10^{10} копий/мл	+	+
HBеAg-негативный ХГВ	Повышена или имеет волнообразный характер	Степень гепатита выше минимальной с различной степенью выраженности фиброза	Средний, часто волнообразный 10^3-10^{10} копий/мл	-	+
Статус неактивного носителя	Норма	Минимальная активность или ее отсутствие, минимальный фиброз	Низкий или неопределяемый $< 10^4$ копий /мл	-	+
Выздоровление	Норма	Нет активности, минимальный фиброз или его отсутствие	Неопределяемый уровень (низкий уровень ДНК может определяться в клетках печени)	-	-

Клиника хронического вирусного гепатита В с дельта-агентом

ХГВ с дельта-агентом протекает в большинстве случаев тяжелее, чем не осложнённый вирусом дельта. Имеются данные, указывающие на то, что факторы вируса (генотип), возможно, во многом определяют течение болезни. В целом, в отличие от ХГВ и ВГС, при которых как минимум 70–50% больных проживают свою жизнь без формирования цирроза печени, у 100% больных хроническим ВГД в течение 15–30 лет от момента инфицирования цирроз печени неизбежно развивается при отсутствии лечения. Далее 10-летняя выживаемость составляет 58% при бессимптомном циррозе печени и 40% при клинически выраженном циррозе. В среднем у 15% больных наблюдают медленно прогрессирующее течение (30 лет и более до формирования цирроза), у 5–10%, напротив, заболевание быстро (от нескольких месяцев до двух лет) прогрессирует в цирроз печени.

Клинические проявления хронического гепатита дельта варьируют в широком диапазоне – от бессимптомного течения до клинически выраженного, активно протекающего гепатита с обилием жалоб, утратой трудоспособности и частыми обострениями, приводящими к госпитализации. Нередко через 1–2 года после суперинфицирования больной начинает ощущать слабость, снижение работоспособности. Возможны половые расстройства у мужчин и расстройства менструального цикла у женщин. Появляется чувство тяжести в правом подреберье, снижается толерантность к алкоголю, пищевым нагрузкам, больной отмечает похудание. Прогрессирование вышеуказанных жалоб заставляет пациента обратиться к врачу, при осмотре и лабораторном исследовании выявляют гепатоспленомегалию, уплотнение печени, тромбоцитопению и гиперферментемию (5–10 норм).

Клиника хронического гепатита С

Степень активности ХГС устанавливают по результатам гистологического исследования ткани печени (система Кноделя), а также по степени повышения активности АЛАТ и АсАТ:

- в 1,5–2 раза больше нормы – минимальная,
- в 2–5 раз – низкая,
- в 5–10 раз – умеренная,
- более чем в 10 раз – выраженная.

ХГС – заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом, которое развивается не ранее, чем через 6 месяцев после перенесенной (обычно в скрытой форме) острой инфекции и протекает, как правило, со скудной клинической картиной и преходящим повышением активности трансаминаз.

У 70–80% лиц, перенесших острую форму ВГС, происходит формирование ХВГ, который составляет до 69% в структуре всех хронических гепатитов. Формирование ХГС может сопровождаться нормализацией клинико-биохимических показателей вслед за острым периодом, однако в последующем в сыворотке крови вновь появляется РНК HCV и гиперферментемия.

Жалобы больных ХГС немногочисленны, неспецифичны, преходящи и слабо выражены. Ведущий симптом – общая утомляемость, иногда боли в правом подреберье, тошнота, редко – рвота и кожный зуд. При обследовании обнаруживаются гепато- и спленомегалия.

Очень редко выявляется желтуха. Активность трансаминаз обычно превышает нормальные показатели в 1,5–10 раз. У 1/3 больных могут быть продолжительные периоды нормальных значений этих ферментов. Показатели билирубина, концентрации гамма-глобулинов и альбумина в сыворотке крови чаще не изменяются.

Особенностью ХГС является латентное или малосимптомное течение без желтухи на протяжении многих лет. Хроническую HCV-инфекцию может сопровождать нормальная активность АлАТ при повторных исследованиях в течение 6–12 месяцев, несмотря на продолжающуюся репликацию РНК HCV. У части этих больных (15–20%) при проведении биопсии печени можно выявить серьезные фиброзные изменения. Скорость прогрессирования фиброза печени у больных с нормальной активностью АлАТ несколько ниже, чем у пациентов с повышением ее активности.

У 30% больных ХГС заболевание имеет прогрессирующее течение, у некоторых из них происходит формирование цирроза печени, который может стать причиной смерти.

Диагноз ХГС становится вероятным при положительных результатах тестирования на наличие антител к ВГС в сочетании с повышенным уровнем АлАТ.

У больного ХГС в сыворотке крови выявляются антитела к HCV и РНК HCV. При выздоровлении из сыворотки исчезает главный показатель репликации – РНК HCV, определяемый методом ПЦР.

Показания для определения наличия РНК HCV:

- подозрение на острую инфекцию HCV;
- обнаружение антител к HCV, при наличии вероятности излечения от инфекции;
- контроль лечения противовирусными препаратами (качественный и количественный анализ);
- диагностика HCV-инфекции у больных со сниженным иммунитетом.

Количественное определение РНК-HCV имеет значение при проведении лечения. Больным, имеющим менее 2×10^6 копий генома/мл или 20000 МЕ, противовирусная терапия не показана. Низкий показатель вирусной нагрузки (менее 2×10^6 копий/мл – 20000 МЕ) может рассматриваться как благоприятный фактор, свидетельствующий о низкой репликации вируса и низкой его активности. Необходимо определение не только виремии, но и генотипа – именно он

будет решающим показателем при выборе противовирусной терапии и длительности ее проведения.

Для простой констатации хронической HCV-инфекции биопсия печени не нужна. Но при планировании противовирусного лечения необходимо решить вопрос о том, существует ли цирроз печени к моменту начала терапии, который можно установить при гистологическом исследовании. С помощью биопсии печени можно оценить активность воспаления и определить выраженность фиброза, которые коррелируют с риском прогрессирования ЦП. Стадия фиброза, или ЦП, – наиболее значимый независимый фактор, способный предсказать ответ на терапию ИФН.

Корреляция между активностью АлАТ и гистологическим индексом активности очень слабая.

Гистологически выделяют 4 стадии активности воспаления: минимальную, незначительную, умеренную и выраженную.

Аналогично обозначаются стадии фиброза (минимальная, незначительная, умеренная и выраженная). Стадия выраженного фиброза соответствует картине цирроза печени.

Естественное течение ХГС у отдельных больных может быть различным. Возможность самопроизвольной элиминации ВГС остается спорной. В настоящее время установлено, что ХГС способен проходить все гистологические стадии с исходом в ГЦК.

Факторы, влияющие на течение хронической HCV-инфекции:

1. *Путь инфицирования* – у больных с посттрансфузионным ХГС вероятность развития печеночной недостаточности выше: 68% больных ЦП имели в анамнезе переливание крови; при заражении, не связанном с гемотрансфузиями, ЦП встречается реже – в 23% случаев. Выживаемость больных также во многом детерминирована путем инфицирования. Смертность через 25 лет при посттрансфузионном ВГ составляет в среднем 17%; при ВГС другого происхождения – 6%.

2. *Генотип вируса* – результаты исследований свидетельствуют, что генотип 1b определяет тяжелые гистологические изменения печени.
3. *Возраст к моменту инфицирования.* У больных старшего возраста заболевание чаще протекает тяжелее, чем у молодых пациентов. У лиц старше 55 лет инфекция ВГС ассоциируется с более высокими показателями летальности, что объясняется развитием ЦП.
4. *Суперинфицирование другими вирусами (ВГВ, ВИЧ)* способствует более выраженным гистологическим изменениям печени. Репликация ВГВ утяжеляет течение ВГС подобно тому, как одновременное инфицирование ВГД отягощает течение ВГВ. В хронической коинфекции ВГВ и ВГС определяющей, как правило, является инфекция ВГС. У лиц, употребляющих психоактивные вещества парентерально, выявляется высокая частота коинфекции ВГС и ВИЧ. В этих случаях возможно быстрое развитие ЦП.
5. *Злоупотребление алкоголем* играет очень важную роль в прогрессировании ХГС. При сочетании ВГС алкогольной зависимостью 10-летняя вероятность развития ГКЦ превышает 80%.
6. *Содержание железа в ткани печени.* Вне зависимости от последовательности процессов повышенное содержание железа в гепатоцитах ведет к усиленному образованию продуктов перекисного окисления липидов, повреждающих организм и ДНК-клетки; повышенное содержание железа в печени сопровождается снижением ответа на терапию ИФН.
Осложнения хронической HCV-инфекции идентичны таковым при хронических заболеваниях печени (циррозах) другой этиологии:
 - асците,
 - кровотечениях из варикозных вен пищевода,
 - кровотечениях из геморроидальных вен,
 - печеночной энцефалопатии,
 - печеночной недостаточности,
 - гепатоцеллюлярной карциноме.

Развитие ГЦК у больных ЦП, сформировавшемся на фоне ХВС, происходит чаще, чем у пациентов с ЦП другой этиологии (если не считать больных с ЦП на фоне наследственного гемохроматоза и ХГВ).

Анти-НСV-положительный ЦП является предраковым заболеванием.

Внепеченочные проявления ХВС, по данным разных авторов, встречаются у 30–75% больных. Они, возможно, связаны с индукцией иммунных комплексов или развитием аутоиммунных процессов. Внепеченочные проявления могут выходить на первый план в течении болезни и определять прогноз заболевания (табл. 7).

Таблица 7

Внепеченочные проявления хронической НCV-инфекции

Проявления инфекции	Заболевания
Эндокринные	Гипертиреоз Гипотиреоз Тиреоидит Хашимото Сахарный диабет
Гематологические	Смешанная криоглобулинемия Идиопатическая тромбоцитопения Неходжкинская В-лимфома Макроглобулинемия Вальденстрема Апластическая анемия
Поражение слюнных желез и глаз	Лимфоцитарный сиалоаденит Язвы роговицы Мооген Увеит
Кожные	Кожный некротизирующий васкулит Поздняя кожная порфирия Красный плоский лишай Мультиформная эритема Узловатая эритема Малакоплакия Крапивница

Проявления инфекции	Заболевания
Нейромышечные и суставные	Миопатический синдром Периферическая полинейропатия Синдром Гийена – Барре Артриты, артралгии
Почечные	Гломерулонефрит
Аутоиммунные и другие	Узелковый периартериит Интерстициальный легочный фиброз Легочный васкулит Гипертрофическая кардиомиопатия CRST-синдром Антифосфолипидный синдром Аутоиммунный гепатит 1 и 2 типа Синдром Бехчета Дерматомиозит

Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени

Больные данной группы часто поступают в гепатитные отделения инфекционных больниц с диагнозом ВГ, в связи с чем постоянно возникает необходимость в дифференциации этих заболеваний.

ХГ – заболевание полиэтиологическое, может быть вирусной (В, С), а также алкогольной, токсической природы и др.

При дифференциальной диагностике большое значение имеет детальный анализ анамнестических данных, свидетельствующий о давности болезни, наличии периодических ухудшений самочувствия (слабость, снижение аппетита, ощущение тяжести в правом подреберье).

При ХГ с малой активностью проявления болезни могут быть выражены слабо, и такие люди не обращаются за медицинской помощью. При ХГ с высокой активностью нарушения выражены в большей степени, пациенты предъявляют жалобы на быструю утомляемость, снижение трудоспособности, легкие диспепсические расстройства, чувство тяжести в правом подреберье. Такие проявления

могут усиливаться после обильной еды с употреблением алкоголя, физической перегрузки и т. д.

Для дифференциальной диагностики острого ВГ и ХГ помимо детального анамнеза важны результаты объективного исследования печени. При наличии желтухи разной степени выраженности печень имеет плотную консистенцию, иногда значительно увеличена, что совершенно не свойственно острому ВГ и сразу исключает данный диагноз.

При ХГ с высокой активностью кроме характерной гепато- или гепатоспленомегалии могут иметь место «печеночные знаки» (сосудистые «звездочки», пальмарная эритема), что также противоречит картине острого ВГ.

Цирроз печени, как и ХГ, является полиэтиологическим заболеванием, представляющим собой конечную стадию прогрессирующего поражения печени. Основными причинами его формирования являются хронические ВГ и злоупотребление алкоголем, реже – другие факторы. Обязательно обследование пациента на наличие маркеров ВГ

Дифференциальная диагностика при хроническом вирусном гепатите

После внимательной оценки полученных результатов лабораторных исследований, сопоставления их с ранее выявленным комплексом симптомов для постановки окончательного диагноза необходимо исключить другие заболевания, протекающие с желтухой, которые имеют не только ряд общих симптомов, но и симптомов, противоречащих предполагаемому диагнозу ВГВ.

К числу таких заболеваний следует отнести в первую очередь:

- подпеченочную (механическую) желтуху на почве злокачественных опухолей (чаще всего рака головки поджелудочной железы) или холедохолитиаза (желчекаменной болезни);
- гемолитическую желтуху (врожденную или приобретенную);
- обострение ХГ;
- ЦП.

Кроме вышеперечисленных, имеется еще ряд заболеваний (малярия, сепсис, инфекционный мононуклеоз и др.), при которых в числе других симптомов может быть и желтуха. Однако необходимость в дифференциальной диагностике ВГВ и этих заболеваний возникает редко.

Надпеченочные (гемолитические) желтухи

Возникают в результате патологически усиленного гемолиза эритроцитов и накопления в крови свободной (непрямой) фракции билирубина. Эти желтухи могут быть как врожденными, так и приобретенными.

Дифференциальная диагностика этой группы желтух с ВГ возможна на основании лишь клинических данных.

Не характерно для острого ВГ отсутствие преджелтушного периода, появление желтухи с лимонным оттенком (не случайно об этих больных говорят, что они скорее бледны, чем желтушны); сохранение при гемолитической желтухе нормальной окраски кала при темной окраске мочи. Первое же исследование биохимических показателей крови подтверждает гемолитический характер желтухи – повышенный уровень общего билирубина в крови за счет свободной фракции, нормальная активность АЛАТ, отсутствие маркеров ВГ.

В периферической крови снижен уровень эритроцитов и гемоглобина, повышено содержание ретикулоцитов, чего не наблюдается при ВГ. При исследовании мочи обнаруживают положительную реакцию на уробилин при отрицательной реакции на билирубин (свободный билирубин крови в мочу проникать не может), при ВГ обе реакции положительны.

Подпеченочные (механические) желтухи

Возникают вследствие наличия механического препятствия нормальному оттоку желчи – сдавления магистральных желчных протоков. Основной причиной этих желтух являются опухоли панкреатодуоденальной зоны (до 89% – рак головки поджелудочной железы) или желчнокаменная болезнь (холедохолитиаз).

Дифференциальная диагностика ВГВ и опухолевой желтухи подчас бывает весьма затруднительной в связи с постепенным развитием болезни и нарастанием желтухи при обоих заболеваниях.

Информативным дифференциально-диагностическим признаком подпеченочной «опухоловой» желтухи является отсутствие интоксикации или ее минимальная степень при наличии интенсивной желтухи, тогда как при ВГ выраженной желтухе всегда соответствуют и выраженные проявления интоксикации.

При подпеченочной желтухе больные нередко отмечают зуд кожи еще до появления желтухи.

Не характерны для ВГ и такие симптомы, как тупые боли в верхних отделах живота, нарастающий и резко выраженный кожный зуд со следами множественных расчесов. Динамическое наблюдение выявляет прогрессирующую желтуху, упорный кожный зуд, несмотря на интенсивное лечение.

Первостепенное дифференциально-диагностическое значение придают симптому Курвуазье – выявлению при пальпации увеличенного желчного пузыря (отмечается в 48–50% случаев).

Не свойственно ВГ похудание больного, склонность к анемизации, увеличение СОЭ, субфебрильная или неправильного типа лихорадка.

При лабораторном обследовании в пользу ВГВ будет свидетельствовать не столько обнаружение в крови HBsAg (т. к. может иметь место хроническая инфекция), сколько выявление анти-HBc-IgM.

Большое значение имеют энзимные тесты. При ВГВ активность АлАТ и АсАТ превышает норму в 5–6 раз, тогда как при подпеченочной желтухе – не более чем в 2–3 раза.

Коэффициент АсАТ/АлАТ при ВГ, как правило, менее 1, при подпеченочной желтухе – обычно более 1. Повышение активности щелочной фосфатазы не всегда имеет решающее значение, т. к. она может заметно повышаться и при ВГВ с холестатическим синдромом.

При дифференциальной диагностике используют такие дополнительные методы исследования, как УЗИ, гипотоническую дуоде-

нографию, фиброгастродуоденоскопию с рентгеноконтрастным исследованием желчных путей, лапароскопию.

При подпеченочной желтухе у больных с калькулезным холециститом желтуха появляется сразу же после болевого приступа в области правого подреберья, нередко с тошнотой, рвотой, повышением температуры тела.

Не соответствует ВГ и резкая болезненность при пальпации области правого подреберья, наличие симптома Ортнера (болезненность при поколачивании по правой реберной дуге). Может выявляться и симптом Курвуазье. В анамнезе подчас можно установить наличие в прошлом подобных мини-приступов, но без желтухи.

При подпеченочных желтухах наблюдается иной характер изменений в периферической крови – умеренный нейтрофильный лейкоцитоз с ускоренной СОЭ, а также нормальная активность АлАТ, отсутствие маркеров ВГ. Диагноз калькулезного холецистита легко устанавливается при выполнении УЗИ.

Стандарт диагностики хронического вирусного гепатита

Стандарт лабораторной диагностики (обязательный):

- клинический анализ крови.
- клинический анализ мочи с определением содержания желчных пигментов;
- биохимический анализ крови: уровень билирубина, АлАТ, АсАТ, тимоловая проба;
- иммунологическое исследование: наличие HBsAg, anti-HCV.
- ПЦР (качественная) с определением ДНК ВГВ, РНК ВГС.

Дополнительные лабораторные и инструментальные исследования:

- иммунологическое исследование: наличие anti-HDV, anti-HAV IgM, anti-HEV IgM, ЦИК, LE-клетки, anti-HBc IgM, anti-HDV IgM, HBеAg, anti-HBe, аутоантител, anti-ВИЧ, α-фетопротеина;
- биохимический анализ крови: уровень холестерина, липопротеидов, триглицеридов, щелочной фосфатазы, ГГТ, глюкозы, ами-

лазы, общего белка и белковых фракций, церулоплазмينا, СРБ, калия, натрия, хлоридов, железа, гормонов щитовидной железы;

- ПЦР (количественная) с определением уровня вирусной нагрузки;
- определение генотипа вируса (для ХГС);
- определение группы крови, резус-фактора;
- коагулограмма;
- кал на скрытую кровь;
- УЗИ органов брюшной полости;
- ЭКГ;
- рентгенография органов грудной клетки;
- чрескожная пункционная биопсия печени;
- эластометрия печени;
- эзофагогастродуоденоскопия.

Показания к консультации других специалистов

Наличие желтухи, дискомфорт или боль в животе, повышение активности АлАТ и АсАТ, отсутствие маркеров ВГ могут потребовать консультации хирурга для исключения подпеченочного генеза желтухи.

Пункционная биопсия печени

Пункционная биопсия печени (ПБП) – широкодоступный и безопасный метод оценки морфологических изменений печени у пациентов с ХГ. ПБП позволяет оценить локализацию и распространенность фибротического процесса и некровоспалительных изменений. Результаты ПБП легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени при ХГ. ПБП – единственный доступный метод, позволяющий оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т. д.) в патологическом процессе и их влияние на течение и эффективность лечения ХГ.

Необходимо помнить, что ПБП имеет ряд ограничений: в частности, имеет значение опыт врача, проводящего пункцию, и морфо-

лога, оценивающего морфологические изменения; малый объем образцов ткани печени; инвазивность и дискомфорт для пациентов; риск развития осложнений.

Проведение пункционной биопсии печени требует соблюдения следующих правил:

1. Перед проведением биопсии необходимо четко сформулировать показания к ее выполнению.
2. Всем пациентам перед выполнением биопсии печени выполняется УЗИ брюшной полости для определения анатомического варианта строения печени и наличия очаговых образований в ее паренхиме, что может потребовать проведения биопсии под визуальным контролем.
3. Перед проведением пункции определяется количество тромбоцитов и протромбиновое время, либо протромбиновый индекс:
 - если количество тромбоцитов ≥ 90 тыс./мм³, то манипуляцию можно выполнить рутинным способом (чрескожная слепая биопсия печени);
 - если количество тромбоцитов менее указанной цифры, то решение о выполнении биопсии печени принимается индивидуально, после взвешивания пользы и риска от планируемой манипуляции;
 - если протромбиновое время удлинено менее чем на 3 с в сравнении с контрольным значением (предоставляется лабораторией, в которой выполняется исследование образца крови), протромбиновый индекс не менее 70%, тромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время не превышают 1,5 нормы, биопсию можно проводить чрескожным доступом. В случае необходимости пациентам с гипокоагуляцией или низким количеством тромбоцитов проводится заместительная терапия.

4. Выбор иглы для биопсии целесообразно осуществлять с учетом личного опыта оператора. В повседневной практике удобны в применении иглы Менгини и иглы типа Tgu-cut.
5. После ПБП в течение 8 часов и первой ночи за пациентом должно вестись активное наблюдение в условиях медицинского учреждения. Оценка результатов ПБП проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некро-воспалительных изменений и стадии фиброза в ткани печени (Knadell, Ishak, METAVIR и т. д.).

Неинвазивная диагностика фиброза печени

В настоящее время доказана диагностическая точность эластометрии (эластографии) и лабораторных тестов крови – **ФиброТеста** и **ФиброМетра V** – в неинвазивной оценке стадий фиброза печени. Комбинация эластометрии и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза.

Эластометрия: исследование проводится на аппарате «FibroScan» и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа. Применение эластографии возможно на всех стадиях фиброза печени (F₀–F₄) у больных с ХГ.

Преимущества метода:

- неинвазивность,
- воспроизводимость,
- больший, чем при биопсии, оцениваемый объем ткани печени (в 100–200 раз больше),
- быстрота и удобство применения (обследование занимает около 5 мин),
- немедленный ответ,
- оценка эффективности терапии,
- возможность обследования детей.

Интерпретация результатов эластометрии затруднена при

- избыточной массе тела пациента (ИМТ >35 кг/м²),
- наличии выраженного стеатоза печени,
- высокой биохимической активности (АлАТ/АсАТ выше верхнего лимита нормы в 3 и более раз).

ФиброТест (компонент диагностической панели Фибро-АктиТест и ФиброМакс) включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей: α -2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А₁, ГГТП и общий билирубин, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброТест позволяет дифференцировать фиброз (F₁-F₃) от цирроза печени (F₄) у пациентов с ХГ.

ФиброМетр (компонент диагностической панели ФиброМетр V) включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови: уровень альфа-2-макроглобулина, ГГТП, мочевины, тромбоцитов; протромбиновый индекс (%), которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. С помощью ФиброМетра можно дифференцировать умеренный фиброз (F₁-F₂) от выраженного фиброза (F₃) и от цирроза печени (F₄) у пациентов с ХГ.

Определение полиморфизма гена интерлейкина-28В (при хроническом гепатите С)

В последние годы доказана эффективность исследования полиморфизма гена интерлейкина-28В (предиктора достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО)) как при использовании двойной терапии пегилированным интерфероном + рибавирин, так и при проведении тройной терапии с включением ингибиторов протеазы у пациентов с генотипом 1 ВГС.

Ген интерлейкина-28В, кодирующий интерферон лямбда 3-го типа, расположен на 19-й хромосоме. Высоким предсказательным

значением в отношении достижения УВО обладает однонуклеотидный полиморфизм аллелей С (цитозин) или Т (тимин) в позиции rs12979860.

Генотип СС приблизительно в 2 раза чаще встречается у пациентов со спонтанным клиренсом ВГС при остром гепатите С в сравнении с теми, у которых инфекция приобрела хроническое течение. Среди больных ХГС с генотипом 1 европеоидной расы, леченных пегилированным интерфероном + рибавирин и имеющих генотипы СС, СТ и ТТ, УВО достигается в 69, 33 и 27% случаях соответственно.

Прогностическое значение определения полиморфизма гена интерлейкина-28В относительно достижения УВО на этапе планирования противовирусной терапии выше прогностической силы уровня вирусной нагрузки, стадии фиброза, возраста и пола пациента. Это служит основанием для включения данного теста в план обследования пациентов перед назначением противовирусной терапии при генотипе 1 ВГС.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

Основная цель лечения ХГВ – профилактика прогрессирующего поражения печени с развитием ЦП и ГЦК, что возможно при условии стойкого подавления репликативной активности вируса, т. е. исчезновение ДНК ВГВ из сыворотки крови. В настоящее время среди суррогатных маркёров эффективности лечения также рассматривают нормализацию активности АлАТ и АсАТ, улучшение гистологической картины, клиренс или сероконверсию НВеАg (для НВеАg-положительных больных).

Показания к противовирусному лечению одинаковы как для НВеАg-положительных, так и для НВеАg-негативных больных ХГВ и основываются на результатах исследования трех основных параметров – уровня вирусной нагрузки, активности АлАТ и тяжести поражения печени.

Лечение рекомендуется при повышении значений АлАТ, уровне вирусии выше 2000 МЕ/мл и индексе гистологической активности или фиброза более 1 балла по шкале METAVIR. Если пациент соответствует критериям лечения по уровню вирусной нагрузки и гистологической активности, то оно может быть начато и при нормальных показателях АлАТ. При назначении терапии следует учитывать возраст пациента, его общее состояние, наследственность по ГЦК, внепеченочные проявления ХГВ.

Больным ЦП назначать противовирусную терапию следует при любом уровне вирусии независимо от активности АлАТ.

У пациентов с уровнем вирусии менее 2000 МЕ/мл и активностью печеночного процесса необходимо исключить другую возможную причину поражения печени.

Пациенты с декомпенсированным циррозом и определяемым уровнем ДНК ВГВ нуждаются в незамедлительном начале лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Контроль над репликацией ДНК ВГВ в этих случаях может ассоциироваться со значительным улучшением клинического течения заболевания.

Противовирусная терапия ХГВ на сегодняшний день осуществляется в виде монотерапии препаратами интерферона или аналогами нуклеозидов. В России для лечения ХГВ зарегистрированы 2 типа препаратов интерферона: стандартный интерферон- α , пегилированный интерферон- α_{2a} (Пегасис) и α_{2b} (ПегИнtron) (табл. 8, 9).

Побочные эффекты интерферонотерапии: тошнота, иногда – рвота, лихорадка, мышечные боли, выпадение волос, утомляемость, боли в верхней половине живота, депрессия, гематологические изменения, реже наблюдаются гиперкальциемия, гипер- или гипотиреоз.

Противопоказания к интерферонотерапии: иммуносупрессия, выраженная тромбоцитопения (менее 100000/л), лейкопения (ниже 3000/л), эндогенная депрессия, психоз, беременность, гепатоцеллюлярная карцинома, состояние после трансплантации почки, аутоиммунные заболевания, включая гиперфункцию щитовидной железы, тяжелые формы ИБС с нарушением функции левого желудочка, хронический гемодиализ.

**Интерфероны, использующиеся при лечении
хронического вирусного гепатита**

МНН	Наименование
Интерферон альфа	Альфаферон
	Диаферон
	Интерлок
	Инферон
	Лейкинферон
	Локферон
Интерферон альфа-2	Виферон
	Интераль-П
	Реколин
	Реаферон
	Реаферон-ЕС-Липинт
Интерферон альфа-2а	Роферон-А
Интерферон альфа-2b	Альтевир
	Альфарона
	Генферон
	Генферон Лайт
	Гиаферон
	Интерфераль
	Интрон А
	Реальдирон
	Эберон Альфа Р
Интерферон бета-1а	Авонекс
	Генфаксон
	Ребиф
	СинноВекс
Интерферон бета-1b	Бетаферон
	Инфибета
	Ронбетал
Интерферон альфа-2b	Лайффферон
Интерферон гамма	Ингарон
Пэгинтерферон альфа-2а	Пегасис
Пэгинтерферон альфа-2b	ПегИнтрон

**Режим дозирования и сроки проведения
противовирусной терапии при хроническом гепатите В**

Лекарственные средства	Режим дозирования
Отечественные интерфероны: интерферон α , интерферон α_{2b} , интерферон β	5–6 млн МЕ подкожно ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении 12 недель, при отсутствии сероконверсии – до 48 недель
Зарубежные интерфероны: интрон А, роферон-А, реальдирон	5–6 млн МЕ подкожно ежедневно или 10 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении 12 недель, при отсутствии сероконверсии – до 48 недель
Зарубежные пегилирован- ные интерфероны α_{2a} : Пегасис или интерфероны α_{2b} ПегИнтрон	Пегасис: 180 мкг подкожно 1 раз в неделю на протяжении 24 недель, при отсутствии сероконверсии – до 48 недель ПегИнтрон: 1,5 мкг на 1 кг массы тела подкожно 1 раз в неделю на протяжении 24 недель, при отсутствии сероконверсии – до 48 недель
Зарубежные аналоги нуклеозидов: ламивудин	100 мг/сут внутрь в течение 12 месяцев, при отсутствии сероконверсии – до 24 месяцев
Телбивудин («Себиво»)	600 мг/сут внутрь в течение 12 месяцев, при отсутствии сероконверсии – до 24 месяцев
Энтекавир («Бараклюд»)	0,5 мг/сут внутрь в течение 12 месяцев, при отсутствии сероконверсии – до 24 месяцев. При ламивудинустойчивой HBV – 1 мг/сут внутри в течение 12 и более месяцев

Контроль эффективности интерферонотерапии осуществляется в конце 2-й недели, а в последующем ежемесячно. Больным рекомендуется проводить клинический анализ крови, определение активности АЛАТ каждые 4 недели, содержание электролитов (включая кальций), ТТГ и ДНК HBV каждые 12 недель. Исследование крови на наличие HBeAg у HBe-положительных пациентов проводится

каждые 24 недели. В течение первых 24 недель после лечения контролируют эти показатели каждые 12 недель.

При ЦП достаточно высока частота осложнений интерферонотерапии. Если лечение у этой категории больных проводится успешно, течение достаточно стабильно, и только в 36% случаев наблюдаются осложнения (кровотечение из расширенных вен пищевода, асцит, энцефалопатия). У всех пациентов с ЦП, лечение которых не имело эффекта, уже в течение четырех лет развились типичные осложнения.

С середины 1990-х годов помимо интерферона-альфа для лечения ХГВ применяют **аналоги нуклеозидов** (ламивудин, энтекавир, телбивудин).

Ламивудин (торговое название «Эпивир», «Зеффикс») – нуклеозидный аналог цитозина, блокирует РНК-зависимую ДНК-полимеразу и обратную транскриптазу ВГВ.

В настоящее время результаты многих исследований свидетельствуют о значительном вирусологическом, биохимическом и гистологическом улучшении на фоне терапии ламивудином. Однако найдены резистентные к ламивудину штаммы HBV.

Терапия ламивудином сопровождается возникновением мутантов вируса, регистрирующихся после 4-летнего курса лечения почти у каждого второго больного.

Как и в случае с HBeAg, антиHBe-сероконверсия при успешной интерферонотерапии, элиминация HBeAg при назначении ламивудина рассматривается как очень стойкий показатель. И в том, в другом случае опасность реактивации крайне незначительна. При лечении ламивудином стабильная сероконверсия достигается в 86% случаев.

Энтекавир (Бараклюд) – карбоциклический аналог 2-деокси-гуанозина, ингибирует репликацию HBV на трех различных стадиях: прайминг ДНК HBV полимеразы, обратную транскрипцию отри-

цательной цепи ДНК HBV с прегеномной РНК и синтез положительной цепи ДНК HBV.

Энтекавир – более мощный препарат по сравнению с ламивудином, он действует на ламивудин-резистентные штаммы HBV. Для пациентов, не принимавших аналоги нуклеозидов, доза энтекавира составляет 0,5 мг/сут, для ламивудин-рефрактерных – 1,0 мг/сут.

У HBe-положительных пациентов, достигших сероконверсии на первом году лечения энтекавиром и прекративших его через 48 недель, в 70% случаев положительный эффект сохраняется. У HBe-негативных больных, если лечение их через год будет прекращено, по-видимому, может иметь место рецидив виремии.

Телбивудин (нуклеозидный аналог тимидина) применяют в дозе 600 мг/сут. У пациентов с нарушением функции почек необходима коррекция дозы.

Тенофовир (нуклеотидный аналог аденина) назначают в дозе 300 мг/сут. У больных с нарушением функции почек требуется коррекция дозы, у всех пациентов до начала терапии и, если на то имеются клинические показания, во время ее проведения рекомендуется рассчитывать клиренс креатинина.

Перед началом противовирусной терапии пациент должен быть обследован с обязательным определением тяжести поражения печени. Более того, всех его родственников первой линии и сексуальных партнеров необходимо обследовать на наличие маркеров ВГВ-инфекции (HBsAg, анти-HBc, анти-HBs) и вакцинировать, если перечисленные маркеры у них не определяются. Обследование пациента для оценки тяжести повреждения печени должно включать:

- клинический анализ крови с обязательным подсчетом тромбоцитов и лейкоцитарной формулы;
- биохимические тесты: уровень АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, билирубина и его фракций, альбумина и глобулинов;
- определение протромбинового времени или МНО;
- определение уровня α -фетопротеина;
- УЗИ брюшной полости.

Следует помнить, что на стадии гепатита активность АЛАТ, как правило, выше активности АсАТ, при прогрессировании заболевания в цирроз это соотношение может меняться. Параметрами, свидетельствующими о развитии ЦП, являются уменьшение числа тромбоцитов, снижение концентрации сывороточного альбумина, повышение уровня гамма-глобулинов, удлинение ПВ или увеличение МНО.

Качественное и количественное определение ДНК ВГВ необходимо для диагностики ХГВ, принятия решения о назначении лечения и его последующего мониторинга.

Перед началом противовирусной терапии у пациента необходимо устранить другие причины хронического повреждения печени: исследовать маркёры вирусов гепатита С, D, ВИЧ; исключить алкогольное, аутоиммунное повреждение печени, метаболические заболевания (стеатоз, стеатогепатит) и т. д. Целесообразно установить наличие антител к вирусу гепатита А, а в случае их отсутствия провести вакцинацию против гепатита А. Для определения степени некровоспалительной активности и стадии фиброза рекомендуется проведение ПБП для принятия решения о необходимости противовирусного лечения. Альтернативой биопсии могут служить неинвазивные методы определения наличия фиброза.

Терапевтические стратегии

Преимуществами интерферона- α являются отсутствие генотипической резистентности к лечению, недостатками – широкий спектр противопоказаний (в том числе декомпенсированный ЦП), а также нежелательных явлений.

К преимуществам аналогов нуклеозидов/нуклеотидов относят выраженное противовирусное действие (авиремия наблюдается в течение года в 65–80% случаев), удобный режим дозирования и низкая частота нежелательных эффектов, к недостаткам – быстрый рецидив после отмены терапии (что обычно лежит в основе определено длительного периода лечения), возможность развития рези-

стентности к лечению (минимальный риск при применении энтекавира и тенофовира).

Энтекавир и тенофовир, сильнейшие ингибиторы ВГВ с высоким барьером резистентности, могут с уверенностью использоваться как препараты первой линии (А1). Остальные аналоги нуклеозидов/нуклеотидов применяются либо когда энтекавир и тенофовир недоступны, либо у пациентов особых групп. Ламивудин из-за высокой частоты развития устойчивых штаммов вируса при длительном применении не относится к препаратам выбора в лечении ХГВ.

Лечение хронического гепатита В с дельта-агентом

ХГВ с дельта-агентом характеризуется, как правило, неуклонно прогрессирующим течением и возможностью быстрого (на протяжении 10 лет) формирования ЦП, в связи с чем большинству пациентов показана противовирусная терапия. Единственным методом лечения с доказанной эффективностью является интерферонотерапия.

Целесообразность назначения интерферонотерапии определяется индивидуально для каждого больного только после исследования на наличие репликации как ВГД, так и ВГВ методом ПЦР. Интерферонотерапия предусматривает введение больших доз стандартного интерферона (5–10 млн МЕ) трижды в неделю длительным курсом (не меньше 12 месяцев) или применение пегилированного интерферона в стандартных для ХГВ дозах. При плохой переносимости допустимо снижение дозы интерферонов или подбор индивидуальной дозы в каждом конкретном случае.

Оценка эффективности лечения проводится не ранее чем через 24–48 недель по наличию или отсутствию РНК ВГД или путем определения ее уровня в крови. Терапию требуется проводить не менее года, имеются данные, что продление ее на более продолжительный срок (2 и более года) увеличивает вероятность получения устойчивого вирусологического ответа, однако оптимальная длительность лечения не установлена. У 25–40% пациентов удается достичь УВО (неопределяемый уровень РНК ВГД) в сочетании с улучшением гистологических показателей печени. Однако до насто-

ящего времени не определено, как долго должно регистрироваться отсутствие РНК ВГД в крови после отмены терапии, чтобы можно было констатировать устойчивый вирусологический ответ.

Нуклеози(ти)дные аналоги не воздействуют на вирус гепатита дельта, но лечение этими препаратами может быть назначено пациентам с наличием активной репликации ВГВ – с постоянным или флюктуирующим уровнем вирусной нагрузки ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл.

Лечение хронического гепатита С

В настоящее время установить индивидуальный для пациента риск развития прогрессирующего заболевания печени невозможно, поэтому все лица с хроническим заболеванием печени (при компенсированной ее функции), этиологически связанным с ВГС, ранее не получавшие лечения, вне зависимости от исходной биохимической активности (уровень АлАТ, АсАТ), должны рассматриваться как кандидаты для проведения противовирусной терапии.

Современные рекомендации определяют лишь сроки начала противовирусной терапии в зависимости от степени морфологических изменений в ткани печени (стадии фиброза): можно или нельзя в настоящий момент отложить ее назначение. Так, пациентам с выраженным фиброзом (METAVIR F3–F4) показано незамедлительное начало противовирусной терапии, лицам с умеренным фиброзом (METAVIR F2) очень желательно (B2) начать лечение. При менее выраженной степени фиброза показания к противовирусной терапии определяются индивидуально.

Цель терапии – улучшение качества и продолжительности жизни пациентов с ХГС (профилактика прогрессирования заболевания в цирроз и ГЦК), что может быть достигнуто только при эрадикации вируса, что в клинической практике соответствует устойчивому вирусологическому ответу. УВО означает отсутствие РНК ВГС в крови через 24 недели после окончания терапии.

*Предикторы благоприятного ответа на противовирусную терапию
хронического гепатита С:*

- генотип вируса не 1-й, а в случае инфекции ВГС 1-го генотипа – субтип не 1-а;
- вариант полиморфизма гена ИЛ-28 (генотип СС rs12979860) для больных с генотипом 1 ВГС;
- вирусная нагрузка менее 400,000 МЕ/мл;
- женский пол;
- возраст моложе 40 лет;
- европейская раса;
- масса тела менее 75 кг;
- отсутствие резистентности к инсулину;
- повышенная активность аминотрансфераз;
- отсутствие выраженного фиброза или цирроза по данным морфологического исследования печени.

*План обследования пациента
перед началом противовирусной терапии*

- История заболевания (для пациентов с опытом ПВТ – тщательный анализ ответа на нее).
- Наследственность и вредные привычки (прием алкоголя в анамнезе).
- Физикальное исследование.
- Молекулярные и иммунохимические тесты:
 - анти-ВГС,
 - HBsAg,
 - анти-ВГД (когда определяется HBsAg),
 - РНК ВГС (количественный тест) – исходный уровень,
 - генотип/ субтип ВГС,
 - анти-ВИЧ.

- Генетические исследования пациента при инфицировании гено-типом 1 ВГС – анализ варианта полиморфизма гена интерлейкина-28.
- Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы (абсолютное количество нейтрофилов) и тромбоцитов.
- Биохимический анализ крови : уровень Na⁺, K⁺, АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, общего билирубина и его фракций, глюкозы, креатинина, альбумина (оценка функции печени).
- Протромбиновый индекс или протромбиновое время или МНО – оценка функции печени, свертывающей способности.
- Наличие гамма-глобулинов (скрининг аутоиммунного гепатита).
- Наличие альфа-глобулинов (скрининг альфа1-антитрипсина).
- Процент насыщения трансферрина железом и ферритин (скрининг синдрома перегрузки железом).
- Уровень церулоплазмина (скрининг болезни Вильсона).
- Общий анализ мочи.
- Кал на скрытую кровь.
- Оценка стадии заболевания печени (выраженность фиброза).
- Пункционная биопсия печени или неинвазивная диагностика фиброза (эластометрия печени).
- Рентгенологическое исследование легких.
- ЭКГ.
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (исключить очаговые образования печени, признаки портальной гипертензии, сопутствующую патологию).
- Осмотр офтальмолога (в том числе исследование глазного дна) с учетом возможных побочных действий противовирусных препаратов.
- Уровень АФП (альфа-фетопротеин).
- Содержание ТТГ (тиреотропный гормон).
- ЭГДС (по показаниям, особое значение исследование имеет у пациентов с ЦП с целью выявления и/или определения состояния вен пищевода и /или желудка).

- Заполнение шкалы Бека (скрининговый тест для выявления уровня депрессии).

Двойная терапия хронического гепатита С

Двойная терапия ХГС является общепризнанной, проводится с применением препаратов интерферонового ряда и рибавирина (табл. 10). Стандартная длительность терапии определяется генотипом: для генотипа 1 и 4 она составляет 48 недель, для генотипов 2 и 3 – 24 недели. Однако, согласно современным рекомендациям по ведению и лечению пациентов с ХГС с использованием принципов «терапии согласно вирусологическому ответу», длительность стандартного лечения может быть изменена (табл. 11)

Таблица 10

Противовирусная терапия при хроническом гепатите С

Лекарственные средства	Режим дозирования
Интерферон альфа _{2а} , интерферон альфа _{2в} , интерферон бета	Назначают по 3 млн МЕ через день подкожно в течение 48 недель при 1-м генотипе HCV, при другом генотипе – в течение 24 недель
Аналоги нуклеозидов: Рибавирин	Пациентам с генотипами 1и 4 – в дозе 15 мг/кг массы тела/сут при наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии (например, инсулинорезистентность, тяжелый фиброз и т. п.). Пациентам с генотипами 2 или 3 в отсутствие факторов, снижающих прогнозируемую эффективность терапии, а также с ИМТ <25 кг/м ² – 800 мг/сут
Пегилированные ИФН альфа _{2а} , 2в Пегасис, Пег-Инtron	Пегасис – по 180 мкг 1 раз в неделю подкожно ПегИнtron из расчёта 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю подкожно

**Длительность противовирусной терапии
и хронического гепатита С в соответствии с принципом
«терапия согласно вирусологическому ответу»
у пациентов без опыта предшествующего лечения**

1 и 4 генотипы	
Быстрый вирусологический ответ	24 недели (при исходно низкой вирусной нагрузке, отсутствии неблагоприятных факторов прогноза УВО)
	48 недель (при исходно высокой вирусной нагрузке и наличии факторов, снижающих прогнозируемую эффективность лечения)
Ранний вирусологический ответ	48 недель
Медленный вирусологический ответ	72 недели
Отсутствие ответа / Частичный ответ	Прекращение терапии
2 и 3 генотипы	
Быстрый вирусологический ответ	12–16 недель (при исходно низкой вирусной нагрузке, в отсутствие негативных прогностических факторов)
	24 недели (при исходно высокой вирусной нагрузке)
Ранний вирусологический ответ	48 недель
Медленный вирусологический ответ	72 недели
Отсутствие ответа / частичный ответ	Прекращение терапии

Примечания: быстрый вирусологический ответ – отсутствие РНК ВГС через 4 недели от начала противовирусной терапии; ранний вирусологический ответ – отсутствие РНК ВГС через 12 недель от начала противовирусной терапии; медленный вирусологический ответ – отсутствие РНК ВГС через 24 недели от начала противовирусной терапии; устойчивый вирусологический ответ – отсутствие РНК ВГС по окончании и через 24 недели после завершения противовирусной терапии.

Врачебная тактика при развитии побочных эффектов противовирусного лечения хронического гепатита С

1. *Нейтропения*: при снижении числа нейтрофилов менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$ рассматривается вопрос о снижении дозы интерферона в 2 раза; у больных с абсолютным числом нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ лечение необходимо прервать до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не превысит $1,0 \times 10^9/\text{л}$.
2. *Тромбоцитопения*: при снижении числа тромбоцитов до $50 \times 10^9/\text{л}$ дозу интерферона- α рекомендуется уменьшить в 2 раза. У больных с абсолютным числом тромбоцитов менее $25 \times 10^9/\text{л}$ лечение необходимо прервать.
3. *Анемия*: дозу препарата уменьшают до 600–800 мг/сут при снижении уровня гемоглобина до 100 г/л и меньше, но больше 85 г/л. У лиц с заболеваниями сердца доза рибавирина снижается при падении уровня гемоглобина более 20 г/л от исходного или при уровне менее 120 г/л.
4. *Депрессия*: эмоциональная поддержка и психотерапия, назначение антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (лечение желательно проводить совместно с психиатром). При появлении суицидальных мыслей прекращение лечения.
5. *Бессонница*: приём рибавирина – вечером, но не на ночь; назначение трициклических антидепрессантов (амитриптилин и т. д.).
6. *Астенический синдром*: изменение стиля жизни, физическая активность, увеличение объёма принимаемой жидкости.
7. *Головная боль*: увеличение приёма жидкости, лечение анемии.
8. *Кожный зуд и сыпь*: использование мазей на основе кортикостероидов местно и приём антигистаминных препаратов.
9. *Алопеция*: беседы с больным об обратимости этого состояния.
10. *Анорексия*: прием обогащённых питательных смесей, возможен прием домперидона.
11. *Миалгии*: приём нестероидных противовоспалительных средств.

Тройная терапия хронического гепатита С с включением ингибиторов протеазы

В настоящее время закончены исследования III фазы изучения эффективности и безопасности тройной терапии с включением ингибиторов протеазы теллапревира и боцепревира. Ингибиторы протеазы (теллапревир или боцепревир) применяются только в комбинации с препаратами пегилированного интерферона и рибавирином и только у пациентов с генотипом 1 HCV как ранее не леченных, так и имевших неудачный опыт терапии по двойной схеме (пегилированным интерфероном + рибавирин).

Теллапревир относится к препаратам-субстратам и ингибиторам цитохрома P 450 (CYP)3A4, а также трансмембранного переносчика P-гликопротеина (P-gp). Боцепревир может проявлять себя как субстрат цитохрома P4503A4/5.

Вследствие особенностей фармакодинамики ингибиторов протеазы назначение теллапревира, боцепревира противопоказано одновременно с приемом целого ряда лекарственных препаратов, особенно тех, клиренс которых зависит от уровня цитохрома P450 3A (для теллапревира) или цитохрома P4503A4/5 (для боцепревира) (см. инструкцию по применению данных препаратов).

Теллапревир назначается в дозе 750 мг три раза в день, каждые 7–9 часов вместе с едой; пища должна содержать большое количество жиров (20 г) вместе с пегилированным интерфероном α_{2a} или α_{2b} и рибавирином в течение 12 недель. Далее в течение еще 12–36 недель пациенту назначается только пегилированный интерферон и рибавирин. Доза пегилированного интерферона рассчитывается аналогично тому, как это делается в процессе лечения ХГС по двойной схеме.

Боцепревир назначается в дозе 800 мг три раза в день, каждые 7–9 часов вместе с едой; вместе с пегилированным интерфероном α_{2a} или α_{2b} и рибавирином в течение 24–44 недель. Этому лечению предшествует 4-недельный вводный период, в течение которого пациенты получают только пегилированный интерферон и рибавирин.

Адьювантная терапия

Если у больного ХВГ ПВТ можно отложить или имеются противопоказания к ее назначению, необходимо прибегнуть к адьювантной терапии. Препаратом выбора в данном случае является «Фосфоглив» – принципиально новое лекарство, обладающее мембраностабилизирующими, противовирусными и иммуномодулирующими свойствами.

Показания к назначению фосфоглива:

- острый гепатит В,
- хронический гепатит С,
- хронический микст-гепатит В + С,
- ЦП вирусной и другой этиологии,
- гепатит невирусной этиологии.

Рекомендованная схема лечения фосфогливом

Фосфоглив внутривенно вводят по 5,0 г 3 раза в неделю. В промежутке между инъекциями (остальные дни недели) препарат принимают по 2 капсулы 3–4 раза в день. Длительность лечения – 2 месяца с последующей поддерживающей терапией по 2 капсулы 3–4 раза в день в течение 6–24 месяцев.

При отсутствии или недостаточно выраженных положительных изменениях в крови (повышение уровня трансаминаз, виремия) инъекционный курс фосфоглива может быть продолжен до 6 месяцев с последующей поддерживающей терапией капсулами (не менее 6 капсул в день) до 12–24 месяцев. Эффективность терапии оценивают каждые 1–2 месяца. По достижении полной ремиссии лечение продолжают до 3-х месяцев для закрепления эффекта.

Лечение цирроза печени

При компенсированном ЦП базисная терапия включает: гемодез внутривенно капельно по 200–300 мл в течение 3 дней, ферментные препараты (панкреатин, креон, мезим и другие аналоги) 3–4 раза в день перед едой по одной дозе курсом 2–3 недели. Исполь-

зуются также глюкозо-витаминно-калиевые смеси внутривенно, аминокислотные смеси (левамин, альвезин, инфузамин, аминосол и др.).

Допустимо использование гепатопротекторов (фосфоглив, карсил, эссенциале, силибор, легалон) по 1–2 таблетки 3–4 раза в день на протяжении 2–3 месяцев.

При субкомпенсированном ЦП показана диета с ограничением белка (0,5 г/кг массы тела) и поваренной соли (менее 2 г/сут); верошпирон (спиронолактон) внутрь по 100 мг в день постоянно; фуросемид 40–80 мг/неделю постоянно и по показаниям; лактулоза (Дюфалак) по 60 мл в сутки постоянно и по показаниям; антибиотики (ампициллин по 0,5 г 4 раза в день или Альфа-Нормикс по 400 мг 2 раза в день курсом от 5 до 7 дней каждые 2 месяца).

При декомпенсированном ЦП – терапевтический парацентез с однократным выведением асцитической жидкости и одновременным внутривенным введением 10 г альбумина на 1 л удаленной асцитической жидкости и 150–200 мл полиглюкина; клизмы с сульфатом магния (15–20 г на 100 мл воды), если имеются запоры или данные о предшествующем пищеводно-желудочно-кишечном кровотечении; антибиотики внутримышечно (гентамицин сульфат по 80 мг 2 раза в сутки или ампициллин по 0,5 г 3 раза в сутки курсом 5–7 дней); внутрь или через назогастральный зонд лактулозу по 60 мл в сутки; гепастерила-А внутривенное капельное введение 500–1000 мл в сутки курсом 5–7 инфузий (10-дневный курс интенсивной терапии).

Курс пролонгированной постоянной терапии включает базисную терапию с устранением симптомов диспепсии (диета, режим, полиферментный препарат перед едой постоянно), спиронолактон, фуросемид, лактулозу, гентамицин, альфа-нормикс или ампициллин, как было указано выше.

При наличии у пациентов признаков внутрипеченочного холестаза в последнее время в комплексной терапии успешно применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты.

ПРОФИЛАКТИКА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Профилактика вирусного гепатита А

Наиболее эффективным способом снижения частоты инфекции ВГА служит улучшение гигиенических и санитарных условий. Больной ОГА уже на дожелтушной стадии выделяет вирус с калом; с появлением желтухи выделение вируса с калом резко снижается и при достижении пика подъема уровня билирубина оно уже крайне незначительно. Это означает, что изоляция больного ВГА в большинстве случаев происходит слишком поздно.

Для защиты от острой инфекции ВГА разработаны меры иммунопрофилактики. Основным способом служит профилактическая вакцинация. Особенно она показана пациентам, у которых имеется высокий риск неблагоприятного течения ВГА – у больных ХВГ В, С и другими хроническими заболеваниями печени, ВИЧ-инфицированным, пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию.

Группы риска

Рекомендуется иммунизация взрослых и детей, относящихся к следующим группам:

- лица, направляющиеся в страны, где ВГА является эндемичным заболеванием, или работающие там;
- гомосексуалисты;
- наркоманы;
- пациенты с хроническими заболеваниями печени;
- лица, имеющие профессиональные факторы риска заражения (в частности, сотрудники лабораторий, имеющие дело с живым вирусом гепатита А);
- лица, страдающие гемофилией.

У лиц старше 50 лет, особенно длительно проживающих в эндемичном регионе, необходимо перед вакцинацией проверить наличие антител к ВГА. Лица, имеющие антитела к ВГА, уже иммунизи-

рованы и не нуждаются в дополнительной вакцинации. Согласно имеющимся данным, защита после вакцинации сохраняется 10 лет и более.

Для вакцинации против ВГА используются вакцины:

- **ГЕП-А-ин-ВАК** («Вектор-Фарм», Россия). *Состав:* смесь инактивированных, очищенных вирусов гепатита А, адсорбированных на гидроксиде алюминия. Разрешена для вакцинации детей с 3-х лет.
- **ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ** с добавлением иммуномодулятора полиоксидония (ЗАО «Вектор-БиАльгам», Новосибирск). Разрешена для вакцинации детей с 3-х лет.
- **АВАКСИМ** («Aventis Pasteur», Франция). *Состав:* инактивированный вирус А (штамм GBM) – 160 антигенных единиц. Используется для вакцинации детей старше 2-х лет.
- **ВАКТА-25 и ВАКТА-50** («Merck Sharp & Dohme», США). *Состав:* инактивированный вирус гепатита А – 25 ед. и 50 ед. Используется для вакцинации детей от 2-х до 17-ти лет – в дозе 25 ед., взрослых после 17 лет – 50 ед. Вакцинация двукратная с интервалом в 6–12 месяцев, ревакцинация осуществляется каждые 10 лет.
- **ХАВРИКС 1440** («ГлаксоСмитКляйн», Англия) предназначена для вакцинации взрослых после 18-ти лет.
- **ХАВРИКС 720** («ГлаксоСмитКляйн», Англия) предназначена для вакцинации детей с 1-го года до 18-ти лет. Используется одноразовая схема введения препарата Хаврикс, позволяющая обеспечить защиту от гепатита А на 3–6 лет. Ревакцинация через 6–12 месяцев позволяет защитить еще на 20–25 лет.

Предвиденные легкие нежелательные явления:

- местные реакции: незначительные и непродолжительные болезненность, покраснение и уплотнение в месте инъекции;
- общие реакции: незначительное повышение температуры тела, слабость, головная боль, миалгия и/или артралгия, диспептические

ские явления; редко – незначительное обратимое повышение активности печеночных ферментов (трансаминаз).

Предвиденные тяжелые нежелательные явления:

- анафилактический шок (в первые 24 часа), отек Квинке;
- повышение температуры тела, интоксикация, миалгии, артралгии, головокружения, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, изменения показателей функции печени.

Противопоказания к вакцинации против вирусного гепатита А:

- повышение температуры тела, острые или хронические прогрессирующие заболевания (вакцинацию лучше отложить до нормализации состояния);
- повышенная чувствительность к какому-либо компоненту вакцины или аллергическая реакция, наблюдавшаяся при предыдущем введении вакцины.

Профилактика HBV- и HDV-инфекции

Основные пути передачи вируса гепатита В и D не меняются: половой, вертикальный, парентеральный. Отсюда в профилактике гепатита В можно выделить следующие направления: профилактика внутри- и внебольничного парентерального заражения, предупреждение полового и вертикального путей передачи. Огромное значение в профилактике ВГВ и ВГD имеет вакцинация.

Профилактической вакцинации подлежат:

- новорожденные,
- невакцинированные подростки (11–15 лет),
- медицинский персонал,
- работники службы спасения,
- полицейские,
- больные отделения гемодиализа,
- больные, нуждающиеся в переливании компонентов крови,

- особые группы риска (лица, употребляющие психоактивные вещества парентерально, мужчины, практикующие половую связь с мужчинами, работники коммерческого секса, осужденные на длительные тюремные сроки, постоянно контактирующие с HBs-положительными лицами).

Перед проведением вакцинации против ВГВ (кроме новорожденных) рекомендуются следующие предварительные исследования:

- если в сыворотке отсутствуют анти-HBc, то дополнительные обследования не требуются, такие лица подлежат вакцинации;
- если обнаруживается анти-HBc, то необходимо дополнительно исследовать сыворотку на анти-HBs; если обнаруживаются и анти-HBs, то вакцинация не показана (пациент уже имеет иммунную защиту);
- если анти-HBs не обнаруживаются, а выявляются анти-HBc, то сыворотку вакцинируемого исследуют на HBsAg и ВГВ-ДНК; если определяются HBsAg и ВГВ-ДНК, то вакцинация не проводится.

Характеристика вакцинных препаратов

Существует два типа вакцин против гепатита В – инактивированные плазменные вакцины и генно-инженерные вакцины, содержащие очищенный основной поверхностный антиген вируса гепатита В – HBsAg, полученный с помощью технологии рекомбинантной ДНК в культуре дрожжевых клеток и адсорбированный на алюминия гидроксиде.

В нашей стране зарегистрированы вакцины против ВГВ:

- **«Комбиотех»** (НПК «Комбиотех», Москва), без консерванта.
- **Вакцина против гепатита В ДНК-рекомбинантная** (НПО «Микроген-Вирион», Томск), консервант – мертиолят.
- **Регевак В** (ЗАО «МТХ»), Россия, рекомбинантная дрожжевая.
- **Энджерикс В** («ГлаксоСмитКляйн-Биомед», Россия), без консерванта.
- **Бубо-Кок** – вакцина комбинированная против гепатита В и АКДС (НПК «Комбиотех», Москва), консервант – мертиолят.

- **Бубо-М** – вакцина комбинированная против гепатита В и АДС-М (НПК «Комбиотех», Москва), консервант – мертиолят.
- **Engerix B** («ГлаксоСмитКляйн-Биомед», Бельгия), без консерванта.
- **НВ-VAX II** («Мерк Шарп и Доум», США), без консерванта.
- **Эувакс В** (LG Life Science», Корея, под контролем «Санофи Пастер», Франция), консервант – мертиолят.
- **Биовак В** («Вокхард Лтд», Индия), консервант – мертиолят.
- **Эбербиовак НВ** («Центр геномной инженерии и биотехнологии», Куба), консервант – мертиолят.
- **Твинрикс** (комбинированная вакцина против гепатита А и В) («Смит Кляйн Бичем Байолоджикалс», Бельгия), консервант – 2 феноксиэтанол.

Вакцины вводятся внутримышечно, детям и подросткам в переднелатеральную область бедра, взрослым – в дельтовидную мышцу плеча. Успешной считают вакцинацию, при которой через 4–6 недель после последней инъекции титр антител к НВsAg достигает 100 МЕ/л.

Вакцинация против ВГВ проводится всем новорожденным в первые 24 часа жизни (приказ МЗ РФ от 21.03. 2014 г. № 125н «Национальный календарь профилактических прививок РФ и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям»).

Для проведения иммунизации против ВГВ детей первого года жизни рекомендуется использовать вакцину, не содержащую консервант.

Новорожденным, родившимся от здоровых матерей, не имеющих факторов риска парентеральных вирусных инфекций, вакцинации против вирусного гепатита В проводится по схеме:

0–1–6

(первая доза – в момент начала вакцинации, вторая – через один месяца после первой прививки, третья доза – через 6 месяцев от начала иммунизации).

У детей из групп риска, которые включают новорожденных, родившихся от матерей – носителей HBsAg, больных вирусным гепатитом В или перенесших ВГВ в третьем триместре беременности, не имеющих результатов обследования на наличие маркеров ВГВ, а также отнесенных к группам риска: наркозависимых, из семей, в которых имеется носитель HBsAg либо больной острым ВГВ и/или хроническими вирусными гепатитами, вакцинация против ВГВ проводится по схеме:

0–1–2–12

(первая доза – в первые 24 часа жизни, вторая доза – в возрасте 1 месяца, третья доза – в возрасте 2 месяцев, четвертая доза – в 12 месяцев).

Помимо вакцинации все дети, рожденные от матерей, в крови которых обнаружен HBsAg, в течение 12 часов после рождения должны одновременно получить первую дозу вакцины против гепатита В и одну дозу специфического иммуноглобулина против ВГВ – 2 мл (100 МЕ).

Детям, не получившим прививки до 1 года и не относящимся к группам риска, а также подросткам и взрослым, не привитым ранее, вакцинация против вирусного гепатита В осуществляется по схеме:

0–1–6

(первая доза – в момент начала вакцинации, вторая – через месяц после первой прививки, третья – через 6 месяцев от начала иммунизации).

Предвиденные легкие нежелательные явления:

- незначительная гиперемия кожи и отек в месте введения вакцины, исчезающие без лечения через 1–3 суток;
- повышение температуры тела до субфебрильных цифр, кратковременное нарушение самочувствия, боли в правом подре-

берье, тошнота, редко – рвота, иктеричность склер, насыщенно желтый цвет мочи.

Предвиденные тяжелые нежелательные явления:

- анафилактический шок (в первые 24 часа), полиморфные сыпи, отек Квинке;
- повышение температуры тела, интоксикация, миалгии, артралгии, головокружения, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, изменения показателей функции печени.

Побочные эффекты вакцинации против гепатита В крайне незначительны. Приблизительно у 5% здоровых лиц не развивается достаточный иммунный ответ на вакцинацию против ВГВ, что, возможно, обусловлено генетическими причинами.

Пассивная иммунизация против гепатита В до контакта и после него возможна с помощью инъекции антител к HBsAg (анти-HBs) в виде гипериммунной анти-HBV-сыворотки.

Гипериммунная анти-HBV-сыворотка, примененная в течение 6 часов после заражения, способна обеспечить пассивную иммунную защиту на протяжении 3-х месяцев, предупредить развитие заболевания или, по крайней мере, уменьшить его тяжесть. Ее применение показано пациентам со случайным инфицированием.

Детям до 10 лет, подвергшимся риску инфицирования, вводится 100 МЕ препарата. Детям старше 10 лет и взрослым вводят из расчета 6–8 МЕ на килограмм веса, по возможности в течение 24–48 часов (до 15 дней, хотя при этом эффективность профилактики резко снижается) после вероятного инфицирования.

Специфические иммуноглобулины против гепатита В, зарегистрированные в Российской Федерации

- «Антигеп», иммуноглобулин человека против гепатита В (НПК «Комбиотех Лтд», Москва и НПО «Биомед», Пермь). Выпускается в ампулах по 2 мл (100 международных единиц анти-HBs антител), в упаковке 10 ампул.

- **Иммуноглобулин человека нормальный, с повышенным содержанием антител к вирусу гепатита В** (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера, Санкт-Петербург). В 1 мл содержится не менее 50 МЕ антител к вирусу гепатита В. Форма выпуска: ампулы по 2 мл (100 МЕ).

- **«Гепатект»**, иммуноглобулин человека против гепатита В («Биотест Фарма Гмбх», Германия). Выпускается в ампулах по 2 (100 МЕ) и 10 (500 МЕ) мл. Вводится внутривенно капельно на физиологическом растворе.

Симультанная вакцинация (гипериммунная анти-В-сыворотка + 1 доза вакцины исходно, последующие вакцинации через 1 и 6 месяцев) приводит к появлению более чем у 95% пациентов определяемого титра анти-НВs, причем почти сразу после инъекции гипериммунной анти-В-сыворотки в крови обнаруживается протективный уровень анти-НВs.

Иммунизация лиц, уже имеющих иммунную защиту (анти-НВs и анти-НВс-положительные), или хронических носителей ВГВ (НВsAg-положительные или НВsAg-отрицательные и НВеAg-положительные) хотя и безопасна, но большой пользы не приносит.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА РЕКОНВАЛЕСЦЕНТАМИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами вирусного гепатита А

Осуществляется в поликлинике по месту жительства пациента врачом кабинета инфекционных заболеваний (КИЗ), участковым терапевтом/педиатром или врачом общей практики.

- Контрольные осмотры осуществляются при выписке и через 1, 3, 6 месяцев после выписки из стационара.
- Анализируются жалобы, физикальные данные (температура тела, пульс, артериальное давление, цвет кожных покровов и слизи-

стых оболочек, обложенность языка, наличие зуда кожи, «сосудистых» звездочек, пальмарной эритемы; расчесов на коже, экхимозов, оцениваются размеры печени, селезенки, цвет мочи и кала). Устанавливаются пузырьные и панкреатические симптомы.

- При каждом посещении проводятся лабораторные исследования:

- а) уровень билирубина и его фракций;
- б) активность АлАТ, при необходимости – АсАТ;
- в) тимоловая проба.

- При астеновегетативном синдроме назначаются поливитамины.

- При диспептическом синдроме – протеолитические ферменты, гепатопротекторы.

- На протяжении 6 месяцев противопоказаны все виды профилактических прививок.

- Исключаются большие физические нагрузки, длительные командировки на срок до 6 месяцев.

- Необходимо соблюдение режима, диеты, исключение употребления алкоголя (в том числе пива).

- Санаторно-курортное лечение показано через 6 месяцев.

Снятие с учета осуществляется через 6 месяцев после выписки из стационара или лечения на дому при отсутствии жалоб, желтушности кожных покровов, увеличения печени и селезенки и нормальных показателях печеночных биохимических проб.

При сохраняющихся изменениях клинико-лабораторных показателей наблюдение продолжается до их нормализации независимо от календарных сроков.

Диспансерное наблюдение пациентов с гепатитом В, С, D

Больные с парентеральными ВГ подлежат обязательной диспансеризации. Ее организация и содержание зависят от нозологиче-

ской формы ВГ, а также от характера остаточных явлений и форм перенесенного заболевания.

В процессе диспансерного наблюдения первый контрольный осмотр должен проводиться не позже, чем через 1 месяц после выписки из стационара. В случаях, когда больной был выписан со значительно повышенными (более чем в 3 раза) показателями активности АлАТ, АсАТ, осмотр выполняется через 10–14 дней после выписки.

Переболевшие острыми вирусными гепатитами В, С и D могут возвращаться к производственной деятельности и учебным занятиям не ранее, чем через 1 месяц после выписки, если клинико-биохимические показатели являются удовлетворительными (отсутствие астеновегетативного синдрома, гиперферментемия – не более 2-х норм) независимо от наличия HBsAg и маркеров вирусной репликации. При этом сроки освобождения от тяжелой физической работы и спортивных занятий должны составлять 6–12 месяцев.

В течение 6 месяцев после выписки из стационара всем переболевшим любыми острыми ВГ противопоказаны профилактические прививки, кроме (при наличии показаний) столбнячного анатоксина и антирабической вакцины. Нежелательно проведение плановых операций, противопоказано применение гепатотоксичных медикаментов.

Женщинам, перенесшим парентеральные ВГ, рекомендуется избегать беременности в течение года после выписки.

Лица, перенесшие острые гепатиты В, С и D, должны находиться под диспансерным наблюдением в течение 12 месяцев. Медицинские обследования (клинический осмотр, биохимические, иммунологические и вирусологические тесты) проводят каждые 3 месяца.

Диспансерное наблюдение за больными с ХВГ необходимо для контроля за динамикой течения патологического процесса и решения вопроса об инициации противовирусной терапии.

Пациенты с установленным диагнозом хронического ВГ подлежат наблюдению терапевтом, гастроэнтерологом, инфекционистом.

стом 1 раз в год; эндокринологом, неврологом – по показаниям. Проводится определение наличия маркеров ВГ (HBsAg, anti-HBc, anti-HCV, у HBsAg-положительных – anti-HDV, методом ПЦР – РНК HCV и ДНК HBV), исследование уровня билирубина, холестерина, АлАТ, АсАТ, общего белка и его фракций, осадочные пробы, УЗИ органов брюшной полости выполняются 1 раз в год.

При умеренной активности ХВГ осмотр терапевтом, гастроэнтерологом, инфекционистом и проведение лабораторного и инструментального исследования осуществляется 3–4 раза в год.

При регистрации ХГ с выраженной активностью осмотр и обследования производятся 4 раза в год, решается вопрос о стационарном обследовании и лечении.

Снятие с учета при остром ВГВ и ВГD происходит после 1 года наблюдения при отсутствии признаков гепатита и отрицательном результате исследования на HBsAg.

При появлении признаков хронизации ВГВ и ВГD, а также у всех пациентов, перенесших острый ВГС, даже при нормальных биохимических показателях и отсутствии HCV РНК в крови (учитывая высокую вероятность хронизации) диспансерное наблюдение не прекращается.

УЧЕБНЫЕ СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. Женщина 40 лет в течение 2 недель отмечает слабость, потливость, резкое снижение работоспособности, боль в мышцах и суставах рук и ног. В последние дни её беспокоит тошнота, исчез аппетит, потемнела моча, появилась головная боль и головокружение. Температура тела не повышалась. Вчера родственники заметили желтушность склер. Сегодня имели место повторная рвота, головокружение, носовое кровотечение. Госпитализирована по скорой помощи.

Объективно: вялая, заторможенная. Температура тела – 36,3°C. Выраженная желтуха. На коже и слизистых имеются геморрагии,

определяется положительный симптом щипка. Живот мягкий, слегка вздут. Печень у реберной дуги, мягкая. Селезенка не пальпируется. Легкие, сердце – без особенностей. АД – 90/70 мм рт. ст. Пульс – 100 в минуту. Моча цвета пива, кал светло-коричневого цвета.

1. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.
2. КАК ОБЪЯСНИТЬ ПОЯВЛЕНИЕ СИМПТОМОВ СО СТОРОНЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ?
3. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА
4. ЧЕМ ОБЪЯСНИТЬ ГЕМОРРАГИИ?
5. ОСНОВНЫЕ ЛЕЧЕБНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ?
6. КАКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДОЛЖНЫ МОНИТОРИРОВАТЬСЯ?

2. На прием к терапевту обратилась женщина 28 лет. Перенесла ОРЗ, в настоящее время отмечает слабость, плохой аппетит, боль в суставах. 1,5 года назад перенесла вирусный гепатит В. Диету не соблюдала. При осмотре: на коже конечностей и туловища несколько «синяков», которые, по словам больной, образуются последний год от малейших ушибов. Кожа и склеры иктеричны. Печень увеличена и уплотнена, пальпируется селезенка. При биохимическом исследовании крови: уровень билирубина непрямого – 30 мкмоль/л; билирубина прямого – 17 мкмоль/л; АЛАТ – 500 мкмоль/л; АсАТ – 386 мкмоль/л; тимоловая проба – 45 ед.; сулемовая проба – 1,7 мл; протромбиновый индекс – 60%. Обнаружены также HBsAg, HBeAg, anti-HBs IgM.

7. КАКАЯ ФОРМА ЖЕЛТУХИ ИМЕЕТСЯ У ПАЦИЕНТКИ?
8. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.
9. ПЕРЕЧИСЛИТЕ ИМЕЮЩИЕСЯ У ПАЦИЕНТКИ БИОХИМИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ.
10. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ ДИАГНОЗА.
11. ЛЕЧЕНИЕ.
12. КАКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДОЛЖНЫ МОНИТОРИРОВАТЬСЯ?

3. Мужчина 36 лет является активным донором, за последние 6 месяцев – в основном донором плазмы. Направлен в гепатологический центр станцией переливания крови в связи с появившейся у него гипертрансаминаземией: уровень АлАТ – 120 ЕД./мл, общего билирубина – в норме. Ранее подобного повышения результатов ферментных тестов не регистрировалось. Жалоб не предъявляет. При обследовании: отмечено небольшое увеличение печени.

Эпидемиологический анамнез: повышение уровня аминотрансфераз выявлено еще у 2 доноров этой станции. Три месяца назад вместе с семьей на протяжении 2-х недель гостил у друзей в Молдавии.

1. ВАШ ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.
2. ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ ДИАГНОЗА.
3. В ИНФЕКЦИОННЫЙ ИЛИ СОМАТИЧЕСКИЙ СТАЦИОНАР НЕОБХОДИМО ГОСПИТАЛИЗИРОВАТЬ БОЛЬНОГО?
4. ОБЯЗАТЕЛЬНА ЛИ ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ?
5. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОБЛЮДЕНИЮ РЕЖИМА ДНЯ И ДИЕТЫ.
6. ЛЕЧЕНИЕ.
7. ОФОРМЛЕНИЕ ВРЕМЕННОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ.
8. МОЖЕТ ЛИ БОЛЬНОЙ ПРОДОЛЖАТЬ ДОНОРСТВО?

Рекомендуемая литература

Основная

1. Вакцинопрофилактика : лекции для практических врачей / под ред. Ю. В. Лобзина. – СПб. : Литография, 2013. – 286 с.
2. Герок, В. Заболевания печени и желчевыделительной системы / В. Герок, Х. Е. Блюм ; пер. с нем. / под общ. ред. акад. РАМН В. Т. Ивашкина, проф. А. А. Шептулина. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 200 с.
3. Инфекционные болезни : нац. рук-во / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с.
4. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В / В. Т. Ивашкин, Н. Д. Юшук, М. В. Маевская [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, коло-проктологии. – 2014. – № 3. – С. 58–88.
5. Маевская, М. В. Предварительные результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования РНГ-МЗ/Р01-09 «ОРИОН» по применению препарата «Фосфоглив» в комбинированной терапии больных хроническим гепатитом С / М. В. Маевская // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, коло-проктологии. – 2011. – Т. 21, № 4. – С. 52–59.
6. Майер, К. П. Гепатит и последствия гепатита / К. П. Майер / Пер. с нем. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – 424 с.
7. Михайлов, М. И. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика) / М. И. Михайлов, И. В. Шахгильдян, Г. Г. Онищенко. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2007. – 348 с.
8. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / Н. Д. Юшук, В. Т. Ивашкин, К. В. Жданов [и др.]. – М., 2014. – 92 с.

Острые вирусные гепатиты

<i>Основные клинические проявления</i>			
Инкубационный период	ВГА	ВГВ	ВГС
	7–50 дней	45–180 дней	2–26 недель
Преджелтушный период			
Продолжительность	3–7 дней	1–5 недель	До 2 недель
Варианты течения	Диспепсический Катаральный Смешанный	Диспепсический Артралгический	Диспепсический Катаральный
Желтушный период			
Продолжительность	До 14 дней	До нескольких месяцев (чаще 2–6 недели)	До 14 дней
Основные синдромы	Уменьшение или исчезновение симптомов преджелтушного периода. Желтуха. Увеличение размеров печени. Геморрагический синдром (при тяжелом течении)	Ухудшение состояния при появлении желтухи. Геморрагический синдром. Холестатический синдром	Протекает легче, чем остальные ОВГ
Осложнения	Возникают редко: печеночная энцефалопатия, холестаза	Фульминантное течение. Острая печеночная энцефалопатия. Кровотечение	Крайне редко
Исход	Выздоровление	Выздоровление (до 90%) Формирование ХВГ	Формирование ХВГ (90%) Выздоровление

<i>Данные лабораторного исследования</i>	
ОАК	Нормоцитоз или лейкопения, относительный лимфоцитоз; СОЭ в норме
ОАМ	Наличие желчных пигментов
Биохимический анализ крови	Билирубин – увеличение за счет прямого, определяет тяжесть течения заболевания Активность АЛТ, АсАТ увеличен Протромбиновый индекс может быть снижен (геморрагический синдром) Тимоловая проба увеличена

Стандарты диагностики хронического вирусного гепатита

Показатели	Кратность исследования	Примечания
Билирубин общий и фракции АсАТ АлАТ Общий анализ крови, включая тромбоциты	1 раз в 6–12 месяцев	Кратность исследования может определяться индивидуально в зависимости от предшествующих показаний, течения заболевания, наличия цирроза и сопутствующих заболеваний
Определение уровня общего белка и фракций Уровень железа, глюкозы, амилазы, мочевины, креатинина крови	1 раз в 12 месяцев	Кратность исследования определяется индивидуально в зависимости от предшествующих показаний
Альфа-фетопротеин	1 раз в 6 месяцев	При повышении показателя назначаются УЗИ и КТ
Аутоантитела	Однократно	При измененных показателях кратность исследования индивидуальная в зависимости от полученных ранее данных
Гормоны щитовидной железы	1 раз в 12 месяцев	То же
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 12 месяцев	При появлении признаков портальной гипертензии кратность исследования определяется индивидуально
ФГДС	Однократно	При выявлении варикозно расширенных вен пищевода кратность исследования определяется индивидуально
Эластометрия печени	1 раз в 12 месяцев	При стабильных показателях и отсутствия прогрессирования патологического процесса

<i>Для ХГВ</i>		
HBsAg Анти-НСV	1 раз в 12 месяцев	Определение анти-НСV проводится для исключения микст-гепатита в случае повышения активности трансаминаз
HBeAg	По показаниям	Наличие этого маркера указывает на активную репликацию вируса. Необходим для определения фазы течения ХГВ (HBeAg-позитивный или HBeAg-негативный гепатит) и контроля ПВТ
Анти-HBe	По показаниям	Сероконверсия по HBeAg является признаком благоприятного течения и свидетельствует о снижении активности вирусной репликации (за исключением мутантных форм)
ДНК ВГВ (качественный анализ)	1 раз в 6 месяцев (качественный анализ)	Количественный анализ не проводится, если результат качественного анализа отрицательный
ДНК ВГВ (количественный анализ)	1 раз в 6 месяцев	При положительном качественном анализе на наличие ДНК ВГВ
<i>Для ХГС</i>		
Анти-НСV HBsAg	1 раз в 12 месяцев	Исследование на HBsAg проводится для исключения микст-гепатита у непривитых против HBV в случае повышения активности трансаминаз
РНК ВГС (качественный анализ)	1 раз в 6 месяцев (качественный анализ)	Количественный анализ не проводится, если результат качественного анализа отрицательный
РНК ВГС (количественный анализ)	1 раз в 6 месяцев	При положительном качественном анализе на наличие РНК ВГС
Генотип ВГС	Однократно	При планировании противовирусной терапии

Учебное издание

Дудник Оксана Валентиновна
Орлова Светлана Николаевна
Шибачева Нина Николаевна
Калистратова Елена Петровна
Копышева Елена Николаевна
Машин Сергей Александрович

**Острые и хронические вирусные гепатиты
в практике участкового терапевта**

Редактор *С. Г. Мальтина*

Подписано в печать 28.09.2015. Формат 60×84 1/16.
Печ. л. 6,75. Усл. печ. л.6,3. Печать плоская.
Тираж 200 экз.

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
153012, г. Иваново, Шереметевский просп., 8
Тел.: (4932) 32-95-74
E-mail: rioivgma@mail.ru

Издательско-полиграфический комплекс «ПресСто»
153025, г. Иваново, ул. Дзержинского, 39, оф. 307
Тел.: (4932) 30-42-91, 26-26-50