

ГЕПАТИТ С

Гепатит С (ВГС) — антропонозная инфекционная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся легким или субклиническим течением острого периода болезни, частым формированием ХГС, возможным развитием цирроза печени и ГЦК.

Распространение. В мире насчитывается около 170-200 млн. человек, страдающих ХГС. Россия относится к странам, в которых от 2 до 3% населения инфицированы этим вирусом.

Анализ заболеваемости ОГС в нашей стране показывает, что в 2000 г. по сравнению с 1994 г. (первый год официальной регистрации) заболеваемость увеличилась почти в 7 раз — с 3,2 до 20,7 на 100 тыс. населения. С 2001 г. заболеваемость ОГС стала снижаться, и в 2014 г. этот показатель составил 1,55 на 100 тыс. населения. Необходимо учитывать, что данные официальной регистрации, вероятно, не полные, так как невозможно учесть те случаи острых вирусных гепатитов, которые протекают без желтухи (при ОГС доля таких больных составляет около 80%). Основную группу заболевших составляют лица в возрасте 20—29 лет и подростки. В России на смену резкому подъему заболеваемости острыми вирусными гепатитами, наблюдавшемуся в 1996-1999 гг., пришла эпидемия хронических вирусных гепатитов, показатель заболеваемости в 2014 г. составил 51,68 на 100 тыс. населения. В структуре хронических поражений печени доля ВГС достигает более 40%.

Этиология. Возбудитель — HCV относится к семейству Flaviviridae, роду *Hepacivirus*, имеет сферическую форму, диаметр 50 нм, содержит однонитевую молекулу РНК. Нуклеокапсид окружен липидной оболочкой и включенными в нее белковыми структурами, кодированными РНК ВГС. В геноме HCV выделяют две области, одна из которых (локусы *core*, E1 и E2/NS1) кодирует структурные белки, входящие в состав вириона (нуклеокапсид, белки оболочки), другая (локусы NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A/NS5B) — неструктурные (функциональные) белки, не входящие в состав вириона, но обладающие ферментативной активностью и жизненно необходимые для репликации вируса (протеаза, хеликаза, РНК-зависимая РНК-полимераза). Структурные белки оболочки вируса несут на своей поверхности антигенные детерминанты вируса, участвуют в проникновении вируса в гепатоцит, а также в развитии иммунитета и ускользания от иммунного ответа организма на инфицирование ВГС. Высокой нестабильностью характеризуются регионы E1 и E2/NS1. В этих локусах наиболее часто происходят мутации, и они получили название гипервариабельного региона 1 и 2 (HVR1, HVR2). Антитела, вырабатываемые к белкам оболочки, преимущественно к HVR, обладают вируснейтрализующими свойствами, однако высокая гетерогенность этого локуса приводит к неэффективности гуморального звена иммунного ответа.

Согласно наиболее распространенной классификации, выделяют 6 генотипов и свыше 100 субтипов HCV. В различных регионах Земли циркулируют разные генотипы вируса. Так, в России распространены преимущественно генотипы 1в и 3а. Генотип не влияет на исход инфекции, но позволяет предсказать эффективность лечения и определяет его длительность. Пациенты, инфицированные генотипами 1 и 4, хуже отвечают на противовирусную терапию.

Особенность строения генома HCV — его высокая мутационная изменчивость. Мутации в геноме HCV в виде замены отдельных нуклеотидов со временем приводят к образованию родственной, но гетерогенной популяции изолятов, называемых квазивидами. Последовательности генома начинают дивергировать примерно через 8 нед после инфицирования, что, вероятно, связано со специфическим иммунным ответом больного. Способность вируса постоянно изменять свою антигенную структуру позволяет ему избегать иммунной элиминации и длительно персистировать в организме человека.

Эпидемиология. ВГС — антропоноз; единственный источник возбудителя инфекции — человек, больной острым или хроническим гепатитом. ВГС относится к контактным инфекциям. Пути заражения: естественный (вертикальный — при передаче вируса от матери к ребенку, контактный — при использовании предметов быта и половых контактах) и искусственный (артифициальный). Искусственный путь заражения может быть реализован посредством гемотрансфузий инфицированной крови или ее препаратов и любых парентеральных манипуляций (медицинского и немедицинского характера), сопровождающихся нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек, если манипуляции проводились инструментами, контаминированными кровью, содержащей HCV.

Естественные пути заражения ВГС реализуются реже, чем при ВГВ, что связано, с более низкой концентрацией HCV в биологических субстратах. Риск заражения ребенка серопозитивной матерью в среднем составляет 2%, возрастает до 7% при выявлении РНК HCV в крови беременной, до 10%, если женщина практикует внутривенное введение наркотиков, и до 20%, если у беременной регистрируют ко-инфекцию HCV/ВИЧ. Матерям с ХГС не противопоказано кормление грудью, если женщина ВИЧ-негативна и не является потребителем наркотических средств. От ребенка к ребенку инфекция передается редко, поэтому посещение ребенком школы и его общение с другими детьми, включая занятия контактными видами спорта, не ограничиваются. Нет необходимости ограничивать и бытовые контакты, за исключением тех, которые могут повлечь за собой контакт с инфицированной кровью (пользование общей зубной щеткой, бритвой, маникюрными принадлежностями и др.). Больные ХГС должны быть вакцинированы против ВГА и ВГВ.

Половой путь передачи HCV реализуется при гетеро- и гомосексуальных половых контактах. Риск заражения ВГС среди постоянных гетеросексуальных партнеров, один из которых болен ХГС, составляет 1,5% (при отсутствии других факторов риска). Именно поэтому, рекомендуя носителям HCV ставить в известность об инфекции своих половых партнеров, следует подчеркнуть, что риск передачи при половом контакте невелик, некоторые специалисты считают использование презервативов необязательным. При большом числе половых партнеров вероятность заражения возрастает.

Особую опасность в распространении ВГС представляет внутривенное введение наркотических средств без соблюдения правил безопасной инъекционной практики. Подъем заболеваемости ВГС в России в 1990-х гг. был обусловлен ростом наркомании. В России насчитывается более 3 млн. лиц, потребляющих наркотические и психотропные вещества, среди них в последние годы число анти-HCV-позитивных возросло в 3-4 раза, поэтому данная категория лиц представляет особую опасность как источник ВГС. Группой риска также выступают пациенты, которым проводят гемодиализ, больные с онкологической и гематологической патологией и другие, получающие длительное и многократное стационарное лечение, а также медицинские работники, имеющие контакт с кровью, и доноры. Возможно также заражение HCV при переливании препаратов инфицированной крови, хотя в последние годы в связи с обязательным определением анти-HCV у доноров число зараженных после гемотрансфузий лиц резко сократилось и составляет 1—2% всех случаев заражения. Однако даже использование высокочувствительного метода ИФА для тестирования донорской крови не позволяет полностью исключить вероятность передачи этой инфекции, поэтому в трансфузиологическую службу в последние годы внедрен метод карантинизации препаратов крови. В некоторых странах мира проводят тестирование донорской крови на присутствие РНК HCV методом ПЦР. Возбудитель может передаваться не только при парентеральных медицинских манипуляциях (инъекциях, стоматологических и гинекологических манипуляциях, гастро- и колоноскопии и т.д.), но и при нанесении татуировок, ритуальных надрезов, при пирсинге, маникюре и педикюре в случае использования загрязненных инфицированной кровью инструментов.

Естественная восприимчивость людей к HCV определяется инфицирующей дозой. Выявляемые в организме инфицированного человека антитела не обладают протективными свойствами, и их обнаружение не свидетельствует о формировании иммунитета (показана возможность повторного инфицирования HCV как иным, так и гомологичным штаммом).

Наличие ВГС у беременной не является противопоказанием к естественным родам. Новорожденным, родившимся от инфицированных HCV матерей, проводится вакцинация, в том числе против туберкулеза и ВГВ, в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Наличие ВГС у матери не является противопоказанием к грудному вскармливанию.

Патогенез. Существенную роль в проникновении HCV в клетки хозяина играют E1 и E2 HCV. В организме человека существуют рецепторы (SR-B1, DC-SIGN и L-SIGN, CD81, липопротеиды низкой плотности и т.д.), участвующие в процессе внедрения вируса в клетку. После прикрепления вируса к клетке его оболочка сливается с клеточной мембраной, и HCV проникает в гепатоцит путем эндоцитоза. В цитоплазме гепатоцита происходит «раздевание» вирионов и высвобождение вирионной плюс-РНК HCV в цитозоль. РНК ВГС не может реплицироваться в ядре, но имеет участок, с помощью которого она связывается в цитоплазме с рибосомой, и плюс-РНК ВГС выступает как матричная РНК, с которой транслируются белки вируса. В результате трансляции на рибосомах синтезируется полипротеин, из которого после нескольких расщеплений под действием протеаз клетки и вируса образуется 10 белков HCV, которые модифицируются в зрелые белки, формируют репликативный комплекс на мембранах эндоплазматической сети, а также собираются в новые вирусные частицы и секретируются из клеток через аппарат Гольджи путем экзоцитоза. Возможна также внепеченочная репликация HCV, например, в лимфоцитах периферической крови.

Поражение клеток печени обусловлено не только прямым цитопатическим действием компонентов вируса или вирусспецифических продуктов на клеточные мембраны и структуры гепатоцита, но и иммунологически опосредованным (в том числе аутоиммунным) повреждением, направленным на внутриклеточные антигены HCV. Течение и исход инфекции HCV (элиминация вируса или его персистенция) определяют, прежде всего, эффективность иммунного ответа макроорганизма. При острой фазе инфекции уровень РНК HCV достигает высоких концентраций в сыворотке крови в течение первой недели после инфицирования. При ОГС специфический клеточный иммунный ответ запаздывает как минимум на 1 мес., гуморальный — на 2 мес., таким образом, вирус опережает адаптивный иммунный ответ. Развитие желтухи (вследствие Т-клеточного повреждения печени) редко наблюдают при ОГС. Примерно через 8—12 нед после инфицирования, когда возникает максимальное увеличение уровня АЛТ в крови, происходит снижение титра РНК HCV. Антитела к HCV определяются несколько позже и могут вообще отсутствовать, а их появление не означает окончания инфекции. У большинства больных развивается ХГС с относительно стабильной вирусной нагрузкой, которая на 2-3 порядка ниже, чем в острой фазе инфекции.

Выздоровливает только часть больных (20-50%). Исчезновение РНК вируса из печени и, возможно, из других органов происходит позднее, чем из крови, поскольку возврат вирусемии обнаруживают у некоторых пациентов даже через 4—5 мес. после того, как РНК HCV перестала определяться в крови.

Примерно у 50—80% лиц, перенесших острую форму болезни, происходит формирование хронического гепатита. Почти у всех спонтанно выздоровевших от ОГС пациентов можно наблюдать сильный поликлональный специфичный ответ Т-клеток, что убедительно доказывает зависимость между длительностью и силой специфического клеточного иммунного ответа и благоприятным исходом болезни. Напротив, клеточный иммунный ответ у пациентов с хронической HCV-инфекцией обычно слабый, узкофокусный и/или непродолжительный. Известен феномен ускользания из-под

контроля иммунного ответа хозяина, который обусловлен высокой мутационной изменчивостью генома HCV, результатом чего являются способность вируса к длительной (возможно, пожизненной) персистенции в организме человека и развитие хронических форм инфекции — хронического гепатита, цирроза печени и ГЦК.

При HCV-инфекции возможно появление разнообразных внепеченочных поражений, обусловленных иммунопатологическими реакциями иммунокомпетентных клеток, которые реализуются либо иммуноклеточными (гранулематоз, лимфомакрофагальные инфильтраты), либо иммунокомплексными (васкулиты различной локализации) реакциями.

Морфологические изменения в печени при ВГС неспецифичны. Наблюдают преимущественно лимфоидную инфильтрацию портальных трактов, лимфоидную инфильтрацию долек, ступенчатые некрозы, стеатоз, повреждение мелких желчных протоков, фиброз печени, которые определяют степень гистологической активности и стадию гепатита. ХГС даже с невысокой степенью гистологической активности может сопровождать развитие фиброза печени. Фиброзу подвергаются не только портальные и перипортальные зоны долек, но часто выявляют и перивенулярный фиброз. Тяжелый фиброз ведет к развитию цирроза (диффузного фиброза с образованием ложных долек), на фоне которого возможно развитие ГЦК.

Цирроз печени развивается у 15—20% больных с выраженными воспалительными изменениями в ткани печени. В настоящее время, помимо морфологического описания полученных биоптатов, разработано несколько систем числовой оценки, которые позволяют проводить полуколичественное определение индекса гистологической активности — активности воспалительно-некротического процесса в печени, а также стадии болезни, определяемой по степени выраженности фиброза (индекса фиброза). На основании этих показателей (шкал Knodell, Ishak, METAVIR) определяют прогноз заболевания, стратегию и тактику противовирусной терапии.

Лабораторная диагностика. При постановке диагноза ВГС используют *серологические методы*, с помощью которых определяют специфические анти-ВГС с использованием ИФА, в качестве подтверждающего теста выполняют *иммуноблоттинг*. Выявление РНК ВГС осуществляется с помощью *молекулярных методов*: качественных тестов — позволяют определять наличие РНК ВГС, а также количественных тестов — позволяют определять *уровень вирусной нагрузки*. Основным молекулярно-биологическим методом является ПЦР, в том числе ПЦР с гибридационно-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени, используемая для качественных и количественных тестов. Большое значение имеет *определение генотипа HCV*, поскольку результаты этого исследования определяют алгоритм противовирусной терапии (продолжительность курса лечения, дозы противовирусных препаратов) и ее прогноз.

Морфологическая диагностика по данным ПБП (пункционной биопсии печени) позволяет оценить степень некрвоспалительной активности гепатита и стадию заболевания печени (выраженность фиброза), определить тактику противовирусного лечения.

Инфицирование HCV приводит к развитию ОГС, в 50-80% случаев протекающего в безжелтушной форме без клинических проявлений, в результате чего острую фазу заболевания диагностируют редко. Инкубационный период при ОГС колеблется от 2 до 26 нед (в среднем 6—8 нед).

Клинические симптомы ОГС не имеют принципиальных отличий от таковых при других парентеральных гепатитах. Длительность преджелтушного периода составляет от нескольких дней до 2 нед, может отсутствовать у 20% больных.

В преджелтушном периоде чаще всего преобладает *астеновегетативный синдром*, выражающийся слабостью, быстрой утомляемостью. Часто возникают *диспептические расстройства*: снижение аппетита, дискомфорт в правом подреберье,

тошнота и рвота. Существенно реже бывает *артралгический синдром*, возможен кожный зуд.

Желтушный период протекает значительно легче, чем при других парентеральных гепатитах. Ведущие симптомы острого периода: слабость, снижение аппетита, чувство дискомфорта в животе, реже тошнота, рвота, зуд, головокружение и головная боль. У всех больных увеличена печень, у 20% — селезенка. Для ОГС характерны такие же изменения биохимических показателей, как при других парентеральных гепатитах: повышение уровня билирубина (при безжелтушной форме количество билирубина соответствует нормальным показателям), значительное повышение активности АЛТ (более чем в 10 раз). Нередко отмечают волнообразный характер гиперферментемии, что не сопровождается ухудшением самочувствия. В большинстве случаев уровень билирубина нормализуется к 30-му дню после появления желтухи. Другие биохимические показатели (осадочные пробы, уровень общего белка и белковых фракций, протромбина, холестерина, щелочной фосфатазы) — обычно в пределах нормальных значений. Иногда регистрируют увеличение содержания γ -глутамилтрансферазы. В гемограмме — тенденция к лейкопении, в моче обнаруживают желчные пигменты.

ОГС протекает преимущественно в среднетяжелой или легкой форме. Тяжелое течение встречается редко, а фульминантный ОГС, приводящий к летальному исходу — очень редко, преимущественно среди лиц с ХГВ. При естественном течении 20—50% больных ОГС спонтанно выздоравливают, у остальных происходит развитие ХГС. Спонтанная элиминация вируса ассоциируется с такими факторами, как женский пол, молодой возраст, течение заболевания с клинической симптоматикой, клиренс РНК ВГС в течение 4 нед от начала клинической манифестации, генотип СС rsl2979860.

У большинства больных ОГС отсутствуют клинические признаки острого гепатита. При постановке диагноза учитывают характерные данные эпидемиологического анамнеза: наличие парентеральных манипуляций медицинского и немедицинского характера, переливание крови или ее компонентов; промискуитетное (беспорядочное) поведение в сроки, соответствующие инкубационному периоду. Особую диагностическую ценность для установления диагноза ОГС имеет обнаружение анти-ВГС в динамике болезни (через 4—6 нед) при отрицательном результате исследования этого маркера в ранние сроки болезни. Наличие РНК ВГС в фазе серологического окна (в период отсутствия анти-ВГС) — важный критерий диагноза среди комплекса диагностических признаков ОГС.

В случае выявления РНК HCV через 6 мес. после выявления заболевания диагностируется ХГС, и эти пациенты подлежат диспансерному наблюдению. В случае если через 6 мес. после выявления ОГС РНК HCV не выявляется, данные лица считаются реконвалесцентами ОГС и подлежат динамическому наблюдению в течение 2 лет и обследованию на наличие РНК HCV не реже одного раза в 6 мес.

У 50—80% лиц, перенесших острую форму болезни, происходит формирование **хронического гепатита**. Формирование ХГС может сопровождаться нормализацией клинико-биохимических показателей вслед за острым периодом, однако в последующем вновь появляются гиперферментемия и РНК HCV в сыворотке крови.

Большинство больных с биохимическими признаками ХГС (70%) имеют благоприятное течение (слабовыраженную или умеренную воспалительную активность в ткани печени и минимально выраженный фиброз). Отдаленный исход у этой группы пациентов пока неизвестен. У 30% больных ХГС имеет прогрессирующее течение, у части из них (12,5% — за 20 лет, 20-30% — за 30 лет) происходит формирование цирроза печени, который может быть причиной смерти. Декомпенсированный цирроз печени ассоциируется с повышенной смертностью и является показанием к трансплантации печени. У 70% больных причина смерти — ГЦК, печеночно-клеточная недостаточность и кровотечение. Хроническая HCV-инфекция — одна из основных причин цирроза печени и наиболее частое показание к ортотопической трансплантации печени. Для больных ХГС

риск развития ГЦК через 20 лет после инфицирования составляет 1—5%. Пятилетняя выживаемость больных с этой формой рака составляет менее 5%.

Особенность ХГС — латентное или малосимптомное течение в продолжение многих лет, обычно без желтухи. Чаще всего ХГС выявляют случайно, при обследовании перед оперативным вмешательством, прохождении диспансеризации и т.д. Иногда пациенты попадают в поле зрения врача только при формировании цирроза печени и при появлении признаков его декомпенсации.

Хроническую HCV-инфекцию может сопровождать нормальная активность АЛТ при повторных исследованиях в течение 6—12 мес., несмотря на продолжающуюся репликацию РНК HCV.

Внепеченочные проявления ВГС встречаются у 30—75% больных. Течение ХГС могут сопровождать такие иммуноопосредованные внепеченочные проявления, как смешанная криоглобулинемия, красный плоский лишай, мезангиокапиллярный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, ревматоидные симптомы. Установлена роль HCV в развитии В-клеточной лимфомы, идиопатической тромбоцитопении, поражения эндокринных (тиреоидит) и экзокринных желез (прежде всего вовлечение в патологический процесс слюнных и слезных желез, в том числе в рамках синдрома Шегрена, глаз, кожи, мышц, суставов, нервной системы и других органов).

Особенности хронического гепатита С у детей раннего возраста

Гепатит С у детей раннего возраста обычно имеет перинатальное происхождение (80%). При перинатальном инфицировании ВГ у 90% детей протекает как первично-хронический. При инфицировании на первом году жизни первично-хронический процесс развивается в 75-80% случаев.

Клиническая картина ХГС у детей характеризуется малосимптомностью. Особенностью является несоответствие относительного удовлетворительного самочувствия детей и клинико-биохимических изменений, свидетельствующих о поражении печени.

Заболевание имеет торпидное течение приблизительно в течение 10 лет. После этого времени появляются первые клинические признаки (в пубертатный период). ХГС может иметь бессимптомное, латентное течение вплоть до поздних стадий процесса, во время которых развиваются тяжелые осложнения (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома). Полный симптомокомплекс ХГС развивается спустя 15-18 лет, цирроз печени через 20-22 года, гепатокарцинома – через 28-30 лет.

Критериями постановки диагноза ХГС являются выявление анти-ВГС и РНК ВГС в крови на протяжении не менее 6 мес., иногда — увеличение печени +/- селезенки, повышение активности АЛТ и АСТ и исключение других хронических заболеваний печени. «Золотым стандартом» диагностики ХГС является ПБП. Цели ПБП — установление степени активности некротических и воспалительных изменений в ткани печени (определение индекса гистологической активности), уточнение степени выраженности и распространенности фиброза — стадии болезни (определение индекса фиброза), а также оценка эффективности лечения.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальную диагностику проводят с другими вирусными гепатитами. При постановке диагноза учитывают, прежде всего, свойственное ОГС относительно легкое течение болезни со значительно меньшей степенью выраженности синдрома интоксикации, с быстрой нормализацией биохимических показателей. Большое значение при дифференциальной диагностике имеет динамика маркеров вирусных гепатитов.

Примеры формулировки диагноза

- В17.1. ОГС, желтушный вариант, среднетяжелая форма (РНК HCV+, анти-HCV+).
- В18.2. ХГС, репликативная фаза (РНК HCV+, генотип 3a), умеренно выраженная активность (индекс гистологической активности — 10 баллов), слабый фиброз (индекс фиброза — 1 балл).

Лечение. Госпитализация показана при остром вирусном гепатите и подозрении на вирусный гепатит.

Режим при легком и среднетяжелом ОГС полупостельный, при тяжелом течении — строгий постельный. При ХГС — ограничение физических нагрузок. Диета щадящая (по кулинарной обработке и исключению раздражающих веществ), стол № 5.

Медикаментозная терапия. В настоящее время ВГС относится к излечиваемым заболеваниям.

Пациентам с острым гепатитом С назначается противовирусная терапия в целях предотвращения прогрессирования болезни в хроническую форму в том случае, если не наступает выздоровления в течение 2—4 мес. после начала болезни и риск формирования ХГС высок. Целью противовирусной терапии ОГС является достижение УВО (устойчивого вирусологического ответа), который подразумевает невозможность выявления РНК ВГС в крови через 24 нед после завершения лечения.

Монотерапия препаратами интерферона (как короткими, так и Пег-ИФН) у больных ОГС обладает высокой эффективностью (80—90%). Предпочтение может быть отдано Пег-ИФН, учитывая меньшую кратность их введения.

Лечение рекомендуют начинать через 8—12 нед после начала заболевания (появления желтухи), если в крови продолжает определяться РНК ВГС. Отсрочка лечения допустима в связи с возможностью спонтанного выздоровления. Иногда лечение начинают раньше — если концентрация РНК ВГС высокая и не снижается при мониторинге ее уровня каждые 4 нед.

При использовании стандартных интерферонов- α -2 применяют следующие схемы:

- У взрослых пациентов: по 5 млн. МЕ в/м ежедневно в течение 4 нед, затем по 5 млн. МЕ через день в течение 20 нед; затем — по 3 млн. МЕ через день внутримышечно в течение 24 нед.
- У детей: по 3 млн. ЕД 3 р/нед.
- Пег-ИФН при ОГС назначают в стандартных дозировках: 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю подкожно. Длительность курса лечения должна составлять 24 нед.
- В том случае, если при лечении ОГС не удалось достигнуть УВО, пациентам показан повторный курс лечения с использованием комбинированной терапии, стандартной для ХГС.
- Противовирусная терапия не показана для профилактики развития ВГС при отсутствии документального подтверждения факта инфицирования HCV.

Комплекс лечебных мероприятий *при хроническом гепатите С* включает базисную и этиотропную (противовирусную) терапию.

Базисная терапия включает соблюдение диеты (стол № 5), курсовое применение средств, нормализующих деятельность желудочно-кишечного тракта, влияющих на функциональную активность гепатоцитов (панкреатических энзимов, гепатопротекторов, желчегонных препаратов, средств для восстановления микрофлоры кишечника и др.). Следует ограничивать физическую нагрузку, лечить сопутствующие заболевания.

Цель этиотропной терапии ХГС — подавление вирусной репликации, эрадикация вируса из организма и прекращение инфекционного процесса. Достижение УВО (устойчивого вирусологического ответа) является основой замедления прогрессирования заболевания, стабилизации или регрессии патологических изменений в печени, предупреждения формирования цирроза печени и первичной ГЦК.

Показания к этиотропной терапии ХГС, основные принципы лечения и наблюдения за больными ХГС с учетом данных ПБП определяют согласительные конференции-консенсусы, регулярно проводившиеся в США и Европе.

Терапию проводят пациентам с ХГС при наличии РНК HCV в сыворотке крови и гистологических признаков поражения печени независимо от исходного уровня АЛТ.

Согласно Российским рекомендациям, **стандартом лечения детей**, инфицированных ВГС, являются схемы *двойной противовирусной терапии* – интерферон/Пег-ИФН + рибавирин.

Противовирусный эффект **интерферона α2** связан с его иммуномодулирующим и противовирусным свойствами. Он ингибирует репликацию вируса и обладает антипролиферативным действием.

Альфа-интерфероны короткого действия (роферон А, интрон, реаферон) разрешены к применению с 2 лет. Применяются в дозе 3 млн. ЕД 3 р/нед – 6-12 месяцев, п/к или в/м.

Пегилированные интерфероны (длительного действия): пегинтерферон-α 2a (пегасис), пегинтерферон-α 2b (пег-интрон), цепэгинтерферон-α 2b (альгерон) разрешены к применению с 3 лет. Являются более предпочтительными в связи с тем, что вводятся один раз в неделю, п/к.

Дозы пегинтерферона-α 2b определяются из расчета 1,5 мкг/кг массы тела (60 мг/м²/нед) 1 раз в неделю, препараты вводят подкожно. Выпускаются в одноразовых шприцах-тюбиках, содержащих готовый раствор ЛС.

Рибавирин назначают в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки. Эффективность рибавирина определяется его опосредованным и прямым действием на вирусную частицу.

При генотипе 1, как и при 4, рекомендуют комбинированное лечение Пег-ИФН с рибавирином в течение 48 нед, при генотипе 2 или 3 — в течение 24 нед.

Схема лечения больных ХГС Пег-ИФН и рибавирином оказывается эффективной не у всех пациентов. Доля достигших УВО после проведенной терапии в целом составляет 50—60%, т.е. почти в половине случаев после курса лечения сохраняется виремия, свидетельствующая об активности инфекционного процесса.

В настоящее время создано большое количество новых лекарственных препаратов, подавляющих или блокирующих ключевые внутриклеточные этапы репликации HCV. Эти препараты называют противовирусными препаратами прямого противовирусного действия (ПППД). Вирусологический ответ при их применении регистрируется у 90—100% больных.

Первыми зарегистрированными в мире и в России препаратами с прямым противовирусным действием для лечения ХГС были **ингибиторы протеазы NS3/4A**. Эти препараты специфичны для генотипа 1 и не могут применяться в качестве монотерапии из-за быстрого развития устойчивости к ним, поэтому они одобрены только для применения в комбинации с Пег-ИФН и рибавирином.

Следует отметить, что ингибиторы протеазы в настоящее время не разрешены к применению у детей.

В России в настоящее время разрешены к применению ингибиторы протеазы NS3/4A первой волны теллапревир и боцепревир; зарегистрированный в 2014 г. ингибитор протеазы NS3/4A второй волны — симепревир.

Золотым стандартом лечения гепатита С у взрослых пациентов с 1 генотипом является *тройная терапия*, включающая пегилированный интерферон, рибавирин и ингибитор протеазы (Симепревир – по 1 капсуле (150 мг) 1 раз в сутки во время еды).

На основе созданных лекарственных препаратов созданы новые схемы лечения, в состав которых не входят интерфероны, что значительно улучшает переносимость противовирусной терапии и уменьшает сроки ее проведения.

Применение симепревира в безинтерфероновых схемах в сочетании с софосбувиром позволяет сократить срок терапии до 12 недель и достичь УВО у 95—97% пациентов.

Препараты нового поколения – **ингибиторы полимеразы NS5B** – софосбувир, дасабувир и др.

Эффективность специфического лечения оценивается на основании нескольких критериев: вирусологического (исчезновение РНК HCV из сыворотки крови),

биохимического (нормализация уровня АЛТ) и морфологического (уменьшение индекса гистологической активности и стадии фиброза).

Возможно несколько вариантов ответа на противовирусное лечение.

Если регистрируют нормализацию уровня АЛТ и АСТ и исчезновение РНК HCV в сыворотке крови сразу после окончания терапии, то говорят о *биохимическом и вирусологическом ответе* в конце лечения.

Отсутствие лечебного эффекта означает отсутствие нормализации уровня АЛТ и АСТ и/или сохранение РНК HCV в сыворотке крови на фоне проводимой терапии.

Основным *критерием эффективности лечения* считают достижение УВО — невозможность выявления РНК HCV в крови с помощью чувствительной ПЦР через 24 нед после завершения лечения.

Рецидив болезни регистрируют при появлении РНК HCV в сыворотке крови (на фоне повышения уровня АЛТ и АСТ или без него) после прекращения лечения.

УВО — надежный критерий элиминации вируса из организма, является показателем излечения. Длительное наблюдение за пациентами, которые ответили на противовирусную терапию достижением УВО, показало, что практически у всех (99%) пациентов на протяжении многих лет сохраняется авиремия.

Частота вирусологического ответа зависит от генотипа вируса. Чаще всего на лечение отвечают больные с генотипами 2 и 3, у больных с генотипами 1 и 4 вероятность успешного вирусологического ответа существенно ниже.

Низкий уровень виремии сегодня определяется как концентрация вируса 400 000-800 000 МЕ/мл.

Быстрый вирусологический ответ (БВО) — исчезновение вирусной РНК через 4 нед после начала терапии; авиремия сохраняется на протяжении всего периода лечения.

Ранний вирусологический ответ (РВО) полный — исчезновение вирусной РНК через 12 недель после начала терапии; сохранение авиремии на протяжении всего периода лечения.

Ранний вирусологический ответ (РВО) частичный — уменьшение вирусной нагрузки через 12 недель после начала терапии не менее чем на 2 log (в 100 раз).

При достижении БВО длительность курса терапии может быть сокращена до 24 недель при генотипах 1 и 4 и до 12-16 нед — при генотипах 2 и 3. При наличии неблагоприятных факторов, влияющих на частоту УВО, продолжительность курса терапии не изменяется.

При регистрации полного РВО курс лечения продолжается до 48 нед. При достижении частичного РВО длительность лечения удлиняется до 72 недель.

Отсутствие РВО указывает на низкие шансы достижения УВО и требует отмены лечения.

Вирусологический прорыв — повторное выявление РНК в крови после достижения вирусологического ответа в любое время в процессе противовирусной терапии.

Рецидив заболевания — появление РНК HCV в крови после окончания успешного курса (достижение неопределяемого уровня РНК на момент окончания терапии).

Вне зависимости от генотипа при двойной противовирусной терапии рекомендуется исследование вирусной нагрузки исходно (перед началом терапии), через 4, 12 и 24 нед лечения, а также в конце курса лечения и через 24 нед после ее окончания.

Во время лечения препаратами интерферонового ряда и рибавирином возможно развитие нежелательных явлений. Во время лечения следует вести наблюдение за детьми, осуществлять биохимический контроль (каждые 2 нед в начале лечения, затем ежемесячно), исследовать гемограмму (с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов) через 2 нед после начала лечения, затем через 4 нед, далее — 1 раз в месяц (при необходимости — чаще). Контролируется также уровень тиреотропного гормона и антинуклеарных антител (1 раз в 3 мес.).

ХРОНИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ

Актуальность проблемы хронических гепатитов

Хронические гепатиты – группа болезней печени, имеющих продолжительность не менее 6 мес., характеризующихся прогрессирующим течением, приводящим к инвалидности, а также летальным исходам.

Проблема хронизации вирусных гепатитов особенно актуальна в детском возрасте.

При перинатальной инфекции (передача инфекции от матери ребенку) у 90% больных заболевание принимает хроническое течение.

У детей младшего возраста инфекция хронизирует несколько реже (при гепатите В – в 20-50%, при гепатите С – в 50-80%).

У взрослых частота хронизации достигает 5-10% при гепатите В и 50% – при гепатите С.

Значительная часть (42%) хронических гепатитов у взрослых имеют истоки в детском возрасте, а 20-30% хронических носителей относятся к категории лиц, инфицированных перинатально.

Имеются данные о преимущественном развитии гепатокарциномы у хронических носителей HBV, первично инфицированных перинатально или в раннем детстве.

Паренхиматозные поражения печени у детей могут быть обусловлены самыми разнообразными причинами.

Классификация хронических заболеваний печени (Международная рабочая группа гастроэнтерологов, 1994 г.)

1. Хронический вирусный гепатит (В, С, D и др.)

2. Аутоиммунный гепатит

3. Первичный билиарный цирроз печени

4. Первичный склерозирующий холангит

5. Лекарственноиндуцированный гепатит

6. Криптогенный гепатит

7. Генетические заболевания (гемохроматоз, недостаточность α 1-антитрипсина, болезнь Коновалова- Вильсона, гликогеновая болезнь и др.)

Поражение печени может быть также вторичным, на фоне тяжелого соматического заболевания или генерализованной инфекции.

Среди всех причинных факторов доминирующую роль играют вирусные поражения печени.

Этиологическая структура хронических болезней печени у детей

Хронический вирусный гепатит – 36%

Хронический гепатит В – 39%

Хронический гепатит С – 45%

Хронический гепатит D – 9%

Хронический гепатит (В+С) – 5%

Другие хронические гепатиты – 2%

Метаболические болезни – 42%

Болезнь Вильсона-Коновалова – 11%

Гликогеновая болезнь – 16%

Недостаточность α 1-антитрипсина

Фруктоземия

Другие метаболические болезни

Аутоиммунный гепатит – 5%

Криптогенный гепатит – 10%

Другие болезни печени – 4%

Симптом Аллажиля, жировой гепатоз, фиброхолангиокистоз.

В структуре хронических болезней печени на долю вирусных гепатитов с установленной этиологией приходится около 1/3 случаев (36%). Заболевания невирусной природы составляют 64%.

Для большинства известных на сегодняшний день вирусных гепатитов В, С, D, F, G, TTV, Senv установлена склонность к хронизации. Гепатиты В и С в структуре хронических **вирусных** заболеваний печени составляют 84% (39% и 45%).

В патогенезе хронизации гепатита можно выделить несколько факторов:

1. Вирусы В и С *способны существовать в нескольких биологических вариантах*, называемых мутантными формами. Наиболее часто обнаруживаемый мутант для гепатита В – НВе-негативный вариант вируса. Для вируса гепатита С – это квазивиды.
2. **Иммуногенетический статус организма.** В патогенезе ХГВ имеет значение HLA система, которая детерминирует силу иммунного ответа. При сильном ответе Т-цитотоксических клеток происходит элиминация вируса и самопроизвольное выздоровление. При более слабом Т-клеточном ответе – отсутствие элиминации и хроническая персистенция вируса. Изъяк иммуногенность вируса гепатита С вирус вызывает слабый иммунный ответ и не вызывает интенсивного антителообразования.
3. Вирусы стимулируют *образование пептидов, вызывающих Т-клеточную анергию* и хронизацию процесса.
4. **Феномен «избегания» вирусом адекватного иммунного ответа.** Репликация вирусов В и С возможна как в печени, так и вне ее (внепеченочные проявления в виде поражения мышц, щитовидной железы, поджелудочной железы, кишечника), в том числе в иммунонеприкосновенных зонах (моноклеары, клетки костного мозга).
5. Вирусы индуцируют иммунные нарушения и создают *условия для развития аутоиммунных заболеваний*: гломерулонефрита, фиброзирующего альвеолита, аутоиммунного гепатита.

Клиническая картина хронического гепатита

Степень выраженности клинических синдромов варьирует в зависимости от давности, активности и фазы заболевания.

В первые 3-10 лет от начала заболевания имеют место клинические признаки **бессимптомного течения хронического гепатита.**

Единственным клиническим признаком является увеличение и уплотнение печени. Печень обычно увеличена незначительно или умеренно (+3+5 см. из-под края реберной дуги), слегка болезненна или чувствительна при пальпации, поверхность ее гладкая. Увеличение селезенки отмечается у 1/3-1/2 части детей. Дети остаются активными, физическое развитие их не страдает.

Ведущие клинические симптомы **манифестного хронического гепатита** (через 3-10 лет от начала заболевания).

- Астеновегетативный (немотивированная вялость, утомляемость, головные боли, эмоциональная лабильность).
- Диспептический синдром (снижение аппетита, тошнота, изредка рвота, низкая толерантность к пищевым нагрузкам, особенно к жареной и жирной пище).
- Абдоминальный синдром – тупые боли в эпигастрии и правом подреберье.
- Увеличение и уплотнение печени.
- Увеличение и уплотнение селезенки.
- Изменение кожных покровов и слизистых (сухость, шелушение, желтушность, венозная сеть, гипо- или гиперпигментация).
- Внепеченные сосудистые поражения: капилляриты, телеангиэктазии («печеночные звездочки») выявляются лишь у части больных, обычно очень слабо выражены и единичны (на открытых участках: лицо, тыльная поверхность кистей, реже предплечий). Пальмарная эритема встречается в 1/3 больных.
- Геморрагический синдром (экхимозы, петехии, множественные синяки, кровоточивость из десен, носовые и ректальные кровотечения) отражают наличие

тромбоцитопатии и тромбоцитопении, а также коагулопатии вследствие печеночной недостаточности.

Следует отметить, что желтуха кожи и слизистых, нарушение билирубинового обмена у детей с хроническим гепатитом отсутствует. Появление острой желтухи связано с суперинфекцией другим гепатотропным вирусом.

Холестатический вариант ХГВ у детей не встречается. Наличие холестаза требует исключения другой патологии (врожденной патологии желчных путей, муковисцидоза, дефицита альфа-1-антитрипсина).

Внепеченочные проявления при хронических гепатитах

При развитии полного симптомокомплекса хронического гепатита появляются внепеченочные проявления. У детей внепеченочные проявления при хронических гепатитах встречаются значительно реже, чем у взрослых (поскольку полный симптомокомплекс разворачивается только к подростковому возрасту или позднее). Чаще внепеченочные проявления начинают проявляться в подростковом возрасте.

Внепеченочные поражения связаны с образованием и отложением иммунных комплексов в ответ на массивную антигемию с учетом внепеченочной локализации и репликации вируса. Внепеченочные проявления также связаны с печеночной недостаточностью и обменными нарушениями преимущественно стероидных гормонов эстриола и эстрадиола, с последующим повреждением сосудов.

Внепеченочные проявления, связанные с иммунокомплексными реакциями

Связаны с поражениями кожи, сосудов, почек, суставов, легких, щитовидной железы, слюнных желез, поджелудочной железы, костного мозга, опухолевыми процессами, поражением глаз.

- акродерматит Джанотти-Крости, рецидивирующие дерматиты, рецидивирующая крапивница, *eritema nodosum*,
- геморрагический васкулит, узелковый полиартериит
- гломерулонефрит, нефропатия
- доброкачественные артропатии
- интерстициальный пульмонит, пневмофиброз
- аутоиммунный тиреоидит
- синдром Шегрена (сиалоаденит, прогрессирующая деструкция слюнных желез)
- панкреатопатии
- миелосупрессия, тромбоцитопения/патия, апластическая анемия, лейкопения, иммунная цитопения
- В-клеточная лимфома (при гепатите С)
- увеит, кератит (при гепатите С)
- плоский лишай (при гепатите С)

Внепеченочные проявления, ассоциирующиеся с сосудистыми нарушениями

- капилляриты (первый симптом). Наиболее часто на щеках.
- телеангиэктазии: мелкие, единичные, выявляются на открытых частях тела (лицо, тыльная поверхность кистей и предплечий)
- пальмарная эритема (на далеко зашедшей стадии)
- плантарная эритема (на далеко зашедших стадиях, только у детей подросткового возраста).

Внепеченочные проявления пубертатного и препубертатного периодов

- гормональные расстройства гипофизарно-гонадной системы (дисменорея, гинекомастия, гипогонадизм, олиго- и аспермия, снижение либидо, угри, гирсутизм, стрии)
- дисфункции щитовидной железы, гипертиреоз, гипотиреоз
- хроническая надпочечниковая недостаточность
- сахарный диабет аутоиммунного происхождения
- диспитуитаризм. Нарушение тиреоидных и гонадотропных гормонов. Ожирение.

При далеко зашедшем процессе внепеченочные проявления включают:

- хроническую печеночную энцефалопатию
- нарушения свертывания крови (экхимозы на голенях, руках, носовые кровотечения)
- полинейропатии у подростков.

Классификация хронических гепатитов. Действующая в настоящее время в мире классификация хронических гепатитов принята группой международных экспертов в 1994 г. в Лос-Анджелесе (США).

Этиология	Фаза вирусной репликации	Активность	Стадия
Хронический вирусный гепатит (В,С,D,G)	Репликативная	Минимальная	Без фиброза
Аутоиммунный гепатит	Нерепликативная (интегративная)	Низкая	Слабо выраженный фиброз
Лекарственный хронический гепатит		Умеренная	Умеренно выраженный фиброз
Криптогенный хронический гепатит		Высокая	Выраженный фиброз
			Цирроз печени

В современной классификации ХГ учитываются 4 основные критерия оценки: этиология, фаза вирусной репликации, степень активности и стадия хронизации процесса.

В окончательном клиническом диагнозе должна быть отражена этиология хронического гепатита (ХГВ, ХГС, ХГD, ХГ смешанной этиологии и т.д.); фаза вирусной репликации (репликативная, нерепликативная); активность (минимальная, низкая, умеренная, высокая) и стадия процесса.

Термин криптогенный применяется к хроническому гепатиту неустановленной этиологии.

В репликативную фазу в крови определяются ДНК HBV или РНК HCV.

Если маркеров репликации вируса нет, а в сыворотке крови определяются HBsAg или выявляются анти-HCV, без признаков биохимической и морфологической активности процесса состояние называется здоровым носительством (нерепликативная фаза хронического гепатита).

Степень активности хронического гепатита определяется на основании:

- клинических признаков;
- биохимических признаков – по степени повышения трансаминаз в сыворотке крови;
- морфологических признаков – по результатам гистологического исследования биоптатов печени.

Стадия заболевания определяется на основании:

- морфологических критериев,
- косвенно по УЗИ.

Клинические проявления ХГ в зависимости от степени активности процесса

У детей с минимальной и низкой степенью активности:

- состояние удовлетворительное
- незначительная астения
- умеренное увеличение печени и чувствительность при пальпации
- иногда капиллярит щек
- АЛТ и АСТ увеличены в 2-2,5 раза выше нормы

У больных с умеренной активностью:

- состояние чаще нарушено
- отмечается вялость, снижение аппетита

- боли в животе, увеличение печени до 3-5 см, ее болезненность
- единичные телеангиэктазии

У детей с выраженной степенью активности:

- отмечается стойко сохраняющаяся астения, быстрая утомляемость
- боли в животе, увеличение печени до 7-10 см, болезненность печени.
- отмечается субиктеричность склер,
- внепеченочные проявления: капиллярит, телеангиэктазия, яркая пальмарная эритема
- геморрагический синдром в виде экхимозов на туловище, конечностях, кратковременные носовые кровотечения.

Следует отметить, что для гепатитов В и С характерна низкая и умеренная активность, для гепатита D - высокая.

Биохимические признаки активности процесса у больных с хроническим гепатитом.

Возрастание активности АЛТ и АСТ:

- в 1,5-2 раза против нормы – как минимальная активность гепатита
- в 3-4 раза – как низкая активность
- в 5-10 раз – как умеренная активность
- в более чем 10 раз – как выраженная активность

Морфологические признаки активности по данным биопсии печени зависят от выраженности и обширности некрвоспалительного процесса в печени и оценивается по индексу гистологической активности: Кноделля, гистологическому индексу склероза, Десмета.

Составные компоненты гистологического индекса активности процесса

Компоненты ГИА	Диапазон оценки, баллы
1. Некрозы гепатоцитов	0-10
2. Дистрофия гепатоцитов	0-4
3. Воспалительный инфильтрат	0-4
4. Фиброз	0-4

Индекс гистологической активности в баллах (по Knodell и соавт.)

Показатели	Баллы
I. Перипортальные и мостовидные некрозы	
a) отсутствуют	0
b) слабо выраженные ступенчатые некрозы	1
c) умеренные ступенчатые некрозы (до 50% периферии портальных трактов)	3
d) выраженные ступенчатые некрозы (свыше 50% портальных трактов)	4
e) умеренные ступенчатые некрозы и мостовидные некрозы	5
f) выраженные ступенчатые некрозы и мостовидные некрозы	6
g) мультилобулярные некрозы	10
II. Внутрислобковая дегенерация и очаговые некрозы	
a) нет	0
b) слабо выраженные (баллонная дегенерация или фокусы некроза в 1/3 долек)	1
c) умеренные (вовлечено 1/3-2/3 долек печени)	3
d) выраженные (вовлечено больше 2/3 долек печени)	4
III. Портальное воспаление	
a) отсутствует	0
b) слабое (клетки воспалительного инфильтрата встречаются в 1/3 трактов)	1
c) умеренное (воспалительная инфильтрация в 1/3-2/3 портальных трактов)	3
d) выраженное (обильная инфильтрация более 2/3 портальных трактов)	4
IV. Фиброз	
a) отсутствует	0
b) фиброз портальных трактов	1

с) мостовидный фиброз (порто-портальный или порто-центральный)	3
д) цирроз	4

Соответствие гистологической активности и активности процесса

Индекс гистологической активности (балл)	Активность процесса
1-3	Минимальная
4-8	Низкая
9-12	Умеренная
13-18	Высокая

При хроническом гепатите с **высокой активностью** дольковая архитектоника печени полностью нарушена, отмечается деструкция мелких желчных протоков.

Стадии фиброза могут быть ориентировочно установлены по УЗИ: с оценкой гемодинамики в бассейне воротной вены методом УЗ доплерографии.

Отсутствие фиброза – печень не увеличена, паренхима однородная, низкой эхогенности, сосуды воротной вены не расширены.

Слабо выраженный фиброз – печень слабо увеличена, паренхима однородная. Уплотнена в перипортальной зоне за счет мелкоочаговых структур, сосуды воротной вены не расширены.

Умеренно выраженный фиброз – печень увеличена, паренхима равномерно или участками уплотнена за счет мелкоочаговых структур.

Выраженный фиброз или цирроз – контур печени неровный, паренхима плотная за счет мелко- или среднеочаговых структур. Плохо визуализируются желчевыводящие протоки среднего калибра, расширенные и плотные междольковые септы. Воротная и селезеночная вены извиты, могут быть видны коллатерали, часто множественные. При печеночно-клеточной недостаточности выявляется асцит.

Информативными методами диагностики фиброза печени являются **эластометрия (фибросканирование)** и лабораторные тесты крови — ФиброТест и ФиброМетр.

ДИАГНОСТИКА

Этиологическая диагностика гепатитов основана на выявлении маркеров инфекции при помощи методов детекции вирусных антигенов и антител к ним, а также вирусных нуклеиновых белков при помощи ПЦР или метода гибридизации.

Выявление вирусных нуклеиновых белков молекулярно-биологическими методами (гибридизации и ПЦР)

- при гепатите В вирусного генома (ДНК HBV)
- при гепатите С вирусного генома (РНК HCV)
- при гепатите D вирусного генома (ДНК HDV)

детекция вирусных антигенов

- HBsAg – поверхностный антиген гепатита В
- HBeAg – антиген инфекционности гепатита В
- HDAg – антиген гепатита дельта
- HCAg – внедряется метод определения антигена гепатита С

выявление антител

- серологическая диагностика гепатитов

HBV-инфекция:

- анти-HBs
- анти-HBeAg
- anti-HBc IgM,
- anti-HBc IgG.

HCV-инфекция:

против структурных белков

- анти-HCV IgM
- анти-HCV IgG
- анти-core IgG

против неструктурных белков

- анти NS3 IgG
- анти-NS4 IgG
- анти-NS5 IgG

HDV-инфекция

- анти-HDV класса IgM (на ранних этапах болезни)
- анти-HDV класса IgG

Диагностика гепатита В базируется на выявлении в сыворотке крови основного маркера – HBeAg, а также ДНК вируса. Состояние репликативной активности оценивается по наличию HBeAg. Исчезновение HBeAg и появление антител к нему (анти-HBeAg) регистрирует прекращение репликации и трактуется как состояние сероконверсии. Исчезновение HBeAg и появление антител к нему трактуется как окончание процесса.

Маркерами, указывающими на репликацию вируса, являются HBeAg, anti-HBe IgM и ДНК вируса.

Диагностика гепатита С подтверждается обнаружением маркеров HС-вирусной инфекции (анти-HCV IgM и IgG, анти-core HCV IgG), а также выявлением РНК вируса.

Маркерами, указывающими на репликацию вируса, являются анти-HCV IgM и РНК вируса.

Диагноз гепатита D подтверждается обнаружением маркеров HD-вирусной инфекции (анти-HDV IgM, IgG), а также РНК вируса.

При хроническом гепатите оценивается уровень вирусной нагрузки:

Низкая вирусемия: $\leq 10^3$ копий/мл;

Средняя вирусемия: 10^4 - 10^6 копий/мл;

Высокая вирусемия: $\geq 10^7$ копий/мл.

Биохимические лабораторные тесты при хронических вирусных гепатитах неспецифичны. Они не несут информации об этиологии болезни, но отражают характер поражения печени и состояние ее функций.

В качестве скрининга принято использовать группу ферментов:

АЛТ (аланиновая трансаминаза), ГГТ (гамма-глутамилтрансфераза), ХЭ (холинэстераза), ЩФ (щелочная фосфатаза).

АЛТ локализуется преимущественно в гепатоцитах, в цитоплазме и первой реагирует на нарушение проницаемости паренхиматозных клеток печени.

АСТ (аспарагиновая трансаминаза), локализуется в митохондриях.

Повышение ГГТ и ЩФ свидетельствует о наличии холестаза.

Активность ХЭ снижается при нарушении белково-синтетической функции печени.

Лабораторные критерии хронизации процесса:

- Повышенная активность АЛТ, АСТ, ГГТ в сыворотке крови не менее 6 мес.
- Снижение белковосинтетической функции печени – альбумина и протромбинового индекса.
- Диспротеинемия с повышением γ -глобулинов и снижением альбуминов.
- Могут выявляться в низких титрах аутоантитела.
- В коагулограмме – тенденция к гипокоагуляции.

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ

Следует помнить, что режимно-диетические факторы при хроническом гепатите – основа терапии.

1. Режим. При высокой активности процесса показан постельный или полупостельный режим. Высокая двигательная активность ухудшает состояние ребенка. Запрещаются бег, прыжки, поднятие тяжести. Большую опасность представляют ушибы живота, а также избыточная инсоляция, переезды, связанные с быстрой акклиматизацией.

2. Диета. Должна быть сбалансированной и полноценной. Содержание белков и углеводов должно соответствовать возрастной норме. Более 50% должны составлять белки животного происхождения. Исключаются тугоплавкие жиры, экстрактивные вещества. Не рекомендуются холодные блюда и газированные напитки, которые провоцируют спазм желчного пузыря.

3. Интерферонотерапия

Показания к интерферонотерапии у детей

- наличие ДНК или РНК вируса в сыворотки крови
- увеличение активности АЛТ в 2 и более раз
- наличие некротических и фиброзных изменений в ткани печени при биопсии

Препараты α -интерферона п/к или в/м (с 2 лет)

- $\alpha 2a$ -IFN и $\alpha 2b$ - IFN (роферон А, интрон, реаферон) «короткие»

Препараты ПЕГ-интерферона «длительного действия» (пегинтерферон- α 2а (пегасис), пегинтерферон- α 2b (пег-интрон), цепэгинтерферон- α 2b (альгерон)) **п/к или в/м (с 3 лет)**

Для лечения ХГВ рекомендуемая доза «короткого» IFN- α составляет 6 млн. МЕ/м² поверхности тела через день. Максимально она может быть увеличена до 10 МЕ/м². Продолжительность лечения HBeAg-положительного гепатита – 16-24 недели, HBeAg-негативного – 48 недель.

4. Аномальные нуклеозиды

У детей с 3 мес. жизни разрешен к применению ламивудин (зеффикс, эпивир) в дозе 3 мг/кг/сут (не более 100 мг/сут) per os. Препарат применяется 1 раз в сутки в течение 12 мес. (но не менее, чем 3 мес. после наступления сероконверсии). При отсутствии динамики в течение 6 мес. – осуществляется его отмена.

Форма выпуска: табл. – 100 мг, раствор для приема внутрь 25 мг в 1 мл, 5 мл.

При мутантном вирусе (HBe-негативном) проводится только интерферонотерапия.

При лечении ХГС одобрена комбинация «короткого» IFN- α в дозе 3 млн. МЕ/м² по 3 раза в неделю и рибавирин. Рекомендуемый курс – 12 мес.

Рибавирин применяется в дозе 10-15 мг/кг/сутки – 1-2 раза в день. Курс – 6-12 мес. с контролем эффективности. Рибавирин применяется с 3 лет.

В ходе лечения врач регулирует дозы IFN и кратность его введения (ежедневно, через день, 3 раза в неделю) в зависимости от переносимости препарата (выраженность побочных эффектов) и его эффективности.

При гепатите D проводится только интерферонотерапия.

Пациентам в возрасте с рождения до 2 лет, которым по международным стандартам терапии парентеральные IFN не показаны, в нашей стране назначается **виферон** - отечественный α_2 -IFN с витаминами E и C ректально в дозе из расчета 3 млн. МЕ ИФН/м² или 50-100 тыс. МЕ/кг/сутки ректально по схеме.

В первые 10 дней ежедневно 2 раза в сутки, далее 2 раза в сутки 3 дня в неделю через день в течение 6-9 месяцев.

Детям до 1 мес. – виферон 150 тыс. МЕ по 1 суппозиторию 2 р/сут

2-3 мес. – виферон 150 тыс. МЕ 2 суппозитория утром, 1 вечером

3-5 мес. – виферон 150 тыс. МЕ по 2 суппозитория утром и вечером

5-9 мес. – виферон 500 тыс. МЕ по 1 суппозиторию утром и вечером

старше 9 мес. – виферон 100000 МЕ 1 суппозиторий утром и виферон 500 тыс. суппозиторий вечером.

Оценка эффективности проводится через 3 мес. после начала интерферонотерапии.

Критерии эффективности:

- исчезновение или уменьшение в сыворотке ДНК HBV или РНК HCV
- нормализация активности трансаминаз
- улучшение морфологической картины печени

Если отсутствует ремиссия (сохраняется прежний высокий уровень ДНК или РНК в крови, повышена АЛТ, сохраняется прежней гистологическая картина), интерферонотерапия признается неэффективной и прекращается.

Если достигнута первичная ремиссия (улучшение показателей в течение 3 мес.), то терапия продолжается до 6 мес. Если достигнута стабильная ремиссия (нормализация и сохранение ремиссии в течение 6 мес.), терапия продолжается до 12 мес.

Прогностически неблагоприятными факторами терапии пациентов с ХГ считаются мужской пол, длительность инфицирования более 2 лет, низкая активность трансаминаз, высокая концентрация вируса в крови.

Интерферонотерапия при перинатальном инфицировании эффективна у 20-30% больных, частота HBeAg сероконверсии не превышает 10%.

5. Сопроводительная терапия

При отсутствии синдрома цитолиза медикаменты ограничиваются как фактор, провоцирующий обострение. Исключение делают для гепатопротекторов из растительного сырья.

Патогенетическая терапия

С целью купирования синдрома холестаза и как гепатопротектор используется урсодеоксихолевая кислота (урсофальк, урсосан) в суточной дозе 15-20 мг/кг в 3 приема, при неэффективности возможно увеличение дозы до 30 мг/кг/сут. При длительном лечении препарат применяют в поддерживающей дозе 10 мг/кг/сут. Курс лечения 3-12 мес.

Рекомендуются гепатопротекторы. Фосфоглив (эссенциальные фосфолипиды, соли глицериновой кислоты) назначается по ½-1 т. 3 раза в день. Курс 1 мес.

Хофитол (экстракт артишока полевого) можно использовать у детей с рождения (хофитол) в каплях 5-15 капель. Курс 3-4 нед.

Галстена (экстракты расторопши, хелидонина, одуванчика) применяется в дозе 1 капля на год жизни 2 раза в день через час после еды. Курс 2-3 нед.