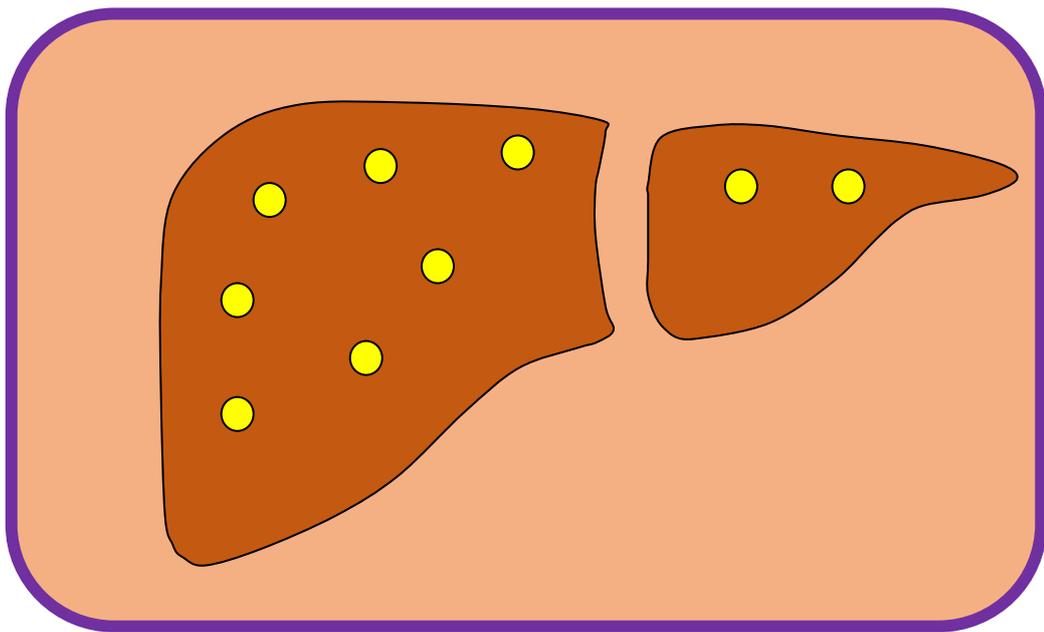


В.А. Анохин, Х.С. Хаертынов

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ

(клиника, диагностика, лечение)

Учебное пособие



**Казань
2023**

**«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

В.А. Анохин, Х.С. Хаертынов

**ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ
(клиника, диагностика, лечение)**

Учебное пособие

**КАЗАНЬ
2023**

УДК 616.36-002-053.2(075.8)

ББК 55.141.16я73

А69

Печатается по решению
Центрального координационно-методического совета
Казанского государственного медицинского университет

Авторы:

профессор, заведующий кафедрой детских инфекций
Казанского ГМУ МЗ РФ, д.м.н. **Анохин В.А.**;
доцент кафедры детских инфекций Казанского ГМУ,
д.м.н. **Хаертынов Х.С.**

Рецензенты:

заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО
Башкирский ГМУ МЗ РФ, профессор, д.м.н. **Валишин Д.А.**;
заведующая кафедрой инфекционных болезней
Казанского ГМУ МЗ РФ, профессор, д.м.н. **Николаева И.В.**

Вирусные гепатиты у детей: учебное пособие / В.А. Анохин,
Х.С. Хаертынов; Казанский государственный медицинский
университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.
– Казань, 2023. – 109 с.

Учебное пособие предназначено для студентов 5 и 6 курсов педиатрического факультета в качестве основного учебного и информационного материала при работе на практических занятиях. В пособии изложены современные представления о патогенезе острых и хронических вирусных гепатитов, принципы диагностики и лечения острых и хронических вирусных гепатитов у детей, а также цирроза печени.

УДК 616.36-002-053.2(075.8)

ББК 55.141.16я73

© Казанский государственный медицинский университет, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	5
Введение.....	7
1. Общая часть.....	8
2. Анатомо-физиологическая характеристика печени.....	8
3. Структура и функции печени.....	10
4. Основные функции печени.....	11
5. Клинические синдромы при заболеваниях печени.....	15
6. Синдром холестаза.....	19
7. Синдром острой печеночной недостаточности....	21
8. Биохимические синдромы при заболеваниях печени.....	23
9. Острые вирусные гепатиты.....	23
Вирусный гепатит А.....	24
Вирусный гепатит Е.....	32
Вирусный гепатит В.....	36
Фульминантная форма гепатита.....	42
Вирусный гепатит С.....	47
Вирусный гепатит Д.....	50
10. Хронические вирусные гепатиты.....	53
Печеночные проявления ХВГ.....	53
Внепеченочные проявления ХВГ.....	55
11. Цирроз печени.....	62
Хронический вирусный гепатит В.....	71
Хронический вирусный гепатит Д.....	77
Хронический вирусный гепатит С.....	78
12. Лечение хронических вирусных гепатитов.....	81
Этиотропная терапия хронического гепатита В.....	82
Этиотропная терапия хронического гепатита Д.....	86
Этиотропная терапия хронического гепатита С.....	87
13. Рекомендуемая литература.....	94
14. Использованная литература.....	95
15. Интернет-ресурсы.....	99
16. Тестовые вопросы.....	100
17. Ответы на тестовые вопросы.....	109

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АПК – антигенпрезентирующая клетка
АСТ – аспаратаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВВПЖ – варикозные вены пищевода и желудка
ВГА – вирусный гепатит А
ВГВ – вирусный гепатит В
ВГС – вирусный гепатит С
ВГD – вирусный гепатит D
ВГЕ – вирусный гепатит E
ВГG – вирусный гепатит G
ВПГ – вирус простого герпеса
ВПП – внепеченочные проявления
ВЭБ – вирус Эпштейн-Барр
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГРС – гепаторенальный синдром
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДК – дендритная клетка
ИФН – интерферон
МНО – международное нормализованное отношение
ОВГ – острый вирусный гепатит
ОПeН – острая печеночная недостаточность
ОПП – острое повреждение почек
ПТИ – протромбиновый индекс
ППВД – препараты прямого противовирусного действия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭ – печеночная энцефалопатия
СПБ – спонтанный бактериальный перитонит
ССВО – синдром системного воспалительного ответа
УВО – устойчивый вирусологический ответ
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХВГ – хронический вирусный гепатит
ХК – холевая кислота
ХДХК – холедезоксихолевая кислота
ЩФ – щелочная фосфатаза

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦП – цирроз печени

AASLD – американская ассоциация по изучению заболеваний печени

APRI – aspartate aminotransferase to platelet ratio index

EASL – European Association for the Study of the Liver

ESPGHAN – Европейское общество по детской гастроэнтерологии, гепатологии и питанию

PD-1 – programmed cell death-1

PD-L1 – programmed cell death-1 ligand

PDGF – platelet-derived growth factor

TGF- β – transforming growth factor beta

ВВЕДЕНИЕ

Учебное пособие предназначено для студентов 5 и 6 курсов педиатрического факультета для подготовки по специальности «Педиатрия».

Изучение учебного пособия способствует освоению универсальных (УК), общепрофессиональных (ОПК) и профессиональных (ПК) компетенций:

УК-1 – способность критически и системно анализировать, определять возможности и способы применения достижения в области медицины и фармации в профессиональной деятельности;

ОПК-1 – способность использовать информационно-коммуникационные технологии в профессиональной деятельности и соблюдать правила информационной безопасности;

ОПК-4 – способность проводить клиническую диагностику и обследование пациентов;

ОПК-5 – способность назначать лечение пациентам при заболеваниях и (или) состояниях, контролировать его эффективность и безопасность;

ОПК-7 – способность проводить и контролировать эффективность мероприятий по профилактике и формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения;

ОПК-8 – способность проводить анализ медико-статистической информации, вести медицинскую документацию и организовывать деятельность находящегося в распоряжении медицинского персонала;

ОПК-9 – способность участвовать в оказании неотложной медицинской помощи при состояниях, требующих срочного медицинского вмешательства;

ПК-1 – способность проводить и организовывать профилактические медицинские осмотры, диспансеризацию и диспансерное наблюдение за пациентами с острыми и хроническими вирусными гепатитами;

ПК-3 – способность проводить обследование пациентов в целях выявления заболеваний и (или) патологических состояний печени;

ПК-4 – способность проводить лечение пациентам с острыми и хроническими вирусными гепатитами, контролировать его эффективность и безопасность.

I. ОБЩАЯ ЧАСТЬ

Вирусные гепатиты, традиционно, объединяют острые и хронические воспалительные заболевания печени, обусловленные одним из 5 первично гепатотропных вирусов – вирусом гепатита А (ВГА), вирусом гепатита В (ВГВ), вирусом гепатита С (ВГС), вирусом гепатита Д (ВГД), вирусом гепатита Е (ВГЕ) и вирусом гепатита G (ВГG). Кроме перечисленных возбудителей, развитие гепатитов могут индуцировать и другие инфекционные агенты: аденовирусы, герпесвирусы (вирус простого герпеса, *Эпштейна-Барр* вирус, цитомегаловирус), лептоспиры, листерии и др.

II. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕЧЕНИ

Печень (*hepar, liver*) – самый крупный внутренний орган человека. Масса печени у новорожденных составляет 1/18 массы тела (4%), у взрослых – 1/36 (2%). К 11 месяцам жизни ее вес удваивается и к 2-3 годам – утраивается. В 7-8 лет её масса в сравнении с таковой при рождении возрастает в 5 раз, а к 16-17 годам – аж в 10. К окончанию подросткового периода она весит уже 1300-1800 г.

К особенностям строения печени у детей раннего возраста относят обильную васкуляризацию, слабое развитие соединительной ткани, малую дифференцировку паренхимы, сравнительно небольшие размеры гепатоцитов и наличие двудерных клеток. Дольчатость печени становится заметной только к годовалому возрасту, и лишь на 8 году жизни ребенка печень получает строение, аналогичное взрослому человеку.

Верхняя граница правой доли печени при максимальном вдохе располагается на уровне IV межреберного промежутка по правой среднеключичной линии. Верхняя точка левой доли достигает V межреберного промежутка по левой парастернальной линии. Верхний край печени имеет несколько косое направление, проходящее по линии от IV правого ребра до хряща V левого ребра. Передненижний край справа по подмышечной линии находится на уровне X межреберного промежутка. Его проекция совпадает с краем реберной дуги по правой срединноключичной линии. В этой области передний край печени отходит от реберной дуги и тянется косо влево и вверх, по средней линии он проецируется на середину расстояния

между пупком и основанием мечевидного отростка. Далее передний край пересекает левую реберную дугу и на уровне VI реберного хряща по левой парастеральной линии переходит в верхний край. Анатомически в печени выделяют две доли – правую и левую.

Размеры печени. Для определения размеров печени педиатрами и терапевтами используется методика перкуссии печени по М.Г. Курлову.

Для определения верхней границы абсолютной тупости печени применяется «тихая» перкуссия, которая проводится сверху вниз. Перкуторная граница отмечается по верхнему краю пальца-плессиметра. Вначале определяется верхняя граница печени по правой среднеключичной линии.

Для определения верхней границы абсолютной тупости печени по срединной линии проводится перпендикуляр от верхней границы печени по правой среднеключичной линии к срединной линии живота.

Для выявления нижней границы печени проводится аналогичное выстукивание по правой среднеключичной линии, срединной линии живота снизу вверх методом тихой перкуссии. Перкуторная граница отмечается по нижнему краю пальца-плессиметра.

Размеры печени по Курлову М.Г. определяются по следующим линиям (таблица 1):

- *по среднеключичной линии* – расстояние от верхней до нижней границ печени;
- *по срединной линии живота* – расстояние от условной верхней до нижней границы печени;
- *по левому реберному краю* – расстояние от условной верхней границы печени по срединной линии живота до нижней границы.

Таблица 1

Размеры печени по М.Г. Курлову в зависимости от возраста (см)

Линия измерения	Возраст детей			
	1-3 года	4-7 лет	8-12 лет	старше 12 лет
Правая среднеключичная	5	6	8	10
Срединная	4	5	7	9
Левая косая	3	4	6	8

У детей раннего возраста размеры печени определяют по правой передней подмышечной, срединно-ключичной и срединной линиям. У здоровых детей раннего возраста размеры печени по этим линиям составляют 5 см, 4 см и 5 см, соответственно.

В норме нижний край печени у детей до 7 лет по правой среднеключичной линии пальпируется ниже края правой реберной дуги:

- в возрасте до 6 мес. – на 2-3 см,
- 6 мес. – 2 года – на 1,5 см,
- 3-7 лет – на 0,5-1 см.

У детей старше 7 лет печень не выступает из-под реберной дуги.

III. СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

Структура печени. Основные клетки паренхимы органа – гепатоциты, которые объединены в печёночные балки. Одна сторона балки обращена к кровеносному синусу, другая – к желчным протокам (рис. 1). Из балок образуется долька. В центре дольки – кровеносные и лимфатические сосуды, а на периферии – желчные протоки. Кроме гепатоцитов в формировании структуры печени принимают участие эндотелиальные клетки, клетки *Купфера*, клетки *Ито* и *Pit*-клетки (табл. 2).

Таблица 2

Типы клеток печени и их основные функции

Тип клеток	Относительная доля (%)	Функции
Гепатоциты	65	<ul style="list-style-type: none"> • Метаболизм абсорбированных компонентов пищи • Биотрансформация ксенобиотиков и конечных продуктов обмена веществ • Белковосинтетическая • Синтез желчных кислот и экскреция желчи • Детоксикационная
Эндотелиальные клетки	24	<ul style="list-style-type: none"> • Эндоцитоз • Пиноцитоз • Синтез сигнальных веществ (простагландин Е₂, цитокинов)
Купферовские клетки	7	<ul style="list-style-type: none"> • Фагоцитоз микроорганизмов, старых эритроцитов, дериватов клеток

		<ul style="list-style-type: none"> • Презентация антигенов • Синтез цитокинов • Эндоцитоз иммунных комплексов, эндотоксина
Клетки Ито (липоциты)	3,5	<ul style="list-style-type: none"> • Накопление витамина А • Сократимость синусоидов и регуляция синусоидного кровотока • Синтез белков экстрацеллюлярного матрикса
<i>Pit</i> -клетки	0,3	<ul style="list-style-type: none"> • Активация клеток-киллеров: защита от вирусов и клеток опухолей

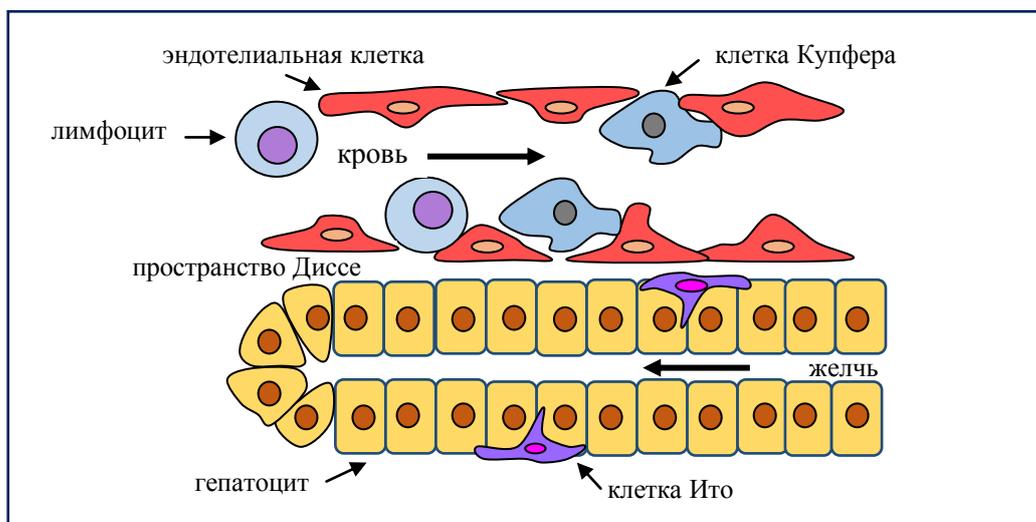


Рис. 1. Схема строения печеночной балки

IV. ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

1. Метаболическая. Печень участвует в белковом, углеводном, жировом, пигментом обмене.

- **Белковый обмен.** В печени осуществляется как синтез белка, так и его катаболизм.

Синтез белка. Печень – единственный орган, где синтезируются альбумины, фибриноген, протромбин, проконвертин и проакцелерин. Также в печени синтезируется основная масса α -глобулинов, а также значительная часть β -глобулинов, гепарина и различных ферментов.

Катаболизм белка. Осуществляется расщепление нуклеопротеинов до аминокислот, пуриновых и пиримидиновых оснований с образованием мочевины, выделяемой затем почками. Конечные стадии катаболизма белка представляют одновременно детоксикационную функцию печени.

Клиническое значение нарушения белковосинтетической функции печени:

- *развитие геморрагического синдрома;*
- *развитие печеночной энцефалопатии (комы);*
- *развитие отечно-асцитического синдрома*

• *Углеводный обмен.* Ключевыми реакциями углеводного обмена являются: превращение галактозы в глюкозу, фруктозы в глюкозу, синтез и распад гликогена, глюконеогенез, окисление глюкозы, образование глюкуроновой кислоты.

Синтез гликогена может осуществляться из глюкозы или других продуктов углеводного обмена (например, из молочной кислоты) и регулируется различными гормонами. Адренкортикотропный гормон, глюкокортикостероиды и инсулин повышают содержание гликогена в печени, тогда как адреналин, глюкагон, соматотропный гормон и тироксин – его содержание понижают.

Глюконеогенез – синтез глюкозы из неуглеводных соединений (лактата, глицерина, некоторых аминокислот: аланина, аргинина, валина, гистидина, глицина, оксипролина, пролина, серина, треонина, аспарагиновой и глутаминовой кислоты). Глюконеогенез обеспечивает жизнедеятельность при недостатке углеводов в пище.

В основе нарушений углеводного обмена лежат повреждения митохондрий, которые ведут к снижению окислительного фосфорилирования. При этом нарушаются энергозависимые функции печени – синтез белка, эстерификация стероидных гормонов.

• *Жировой обмен.* В печени осуществляются следующие процессы обмена липидов: окисление триглицеридов, образование кетонных тел, синтез триглицеридов и фосфолипидов, липопротеинов и холестерина. Участие печени в обмене жиров тесно связано с образованием и выделением желчи, которая, в свою очередь, участвует в расщеплении жиров в кишечнике. При нарушении поступления желчи в кишечник жиры в повышенном количестве выделяются с калом.

• *Пигментный обмен.* Нарушение обмена билирубина лежит в основе развития желтушного синдрома. Печень участвует в захвате билирубина из крови гепатоцитами, конъюгации его глюкуроновой кислотой и выделении связанного билирубина в желчные капилляры.

Этапы обмена билирубина

1 этап

Распад гемоглобина при участии фермента гемоксигеназы с образованием биливердина.

2 этап

Превращение биливердина в неконъюгированный билирубин (непрямой, свободный) – через реакцию восстановления с помощью фермента биливердинредуктазы.

3 этап

Связывание непрямого билирубина с альбумином – это препятствует обратной диффузии билирубина в ткани и обеспечивает целенаправленное поступление билирубина в печень. Способность альбумина связывать билирубин нарушается при концентрации билирубина более 68-86 мкмоль/л (>4-5 мг%).

4 этап

Отделение непрямого билирубина от альбумина (происходит на уровне синусоидальной мембраны) и диффундирование его внутрь гепатоцита при участии транспортных белков, встроенных в синусоидальную мембрану. Самым важным транспортным белком связывания является лигандин – изофермент глутатион-S-трансферазы.

5 этап

Конъюгация непрямого билирубина в гепатоцитах с образованием прямого (конъюгированного) билирубина – происходит при участии фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы. Вначале образуется моноглюкуронид, а затем – диглюкуронид.

Непрямой билирубин оказывает токсическое действие на ядра ЦНС (возможно развитие ядерной желтухи), прямой же билирубин – нетоксичен. Поэтому процесс конъюгации билирубина представляет собой один из механизмов важнейшей функции печени – детоксикационной.

6 этап

Экскреция конъюгированного билирубина из гепатоцитов в желчные канальцы – осуществляется против высокого градиента концентрации и обеспечивается транспортной АТФ-азой, транспортирующей глюкуронид и производные глутатиона через каналикулярную мембрану гепатоцита, а также транспортным белком cMOAT (canalicularmultispecificorganic anion transporter – каналикулярный мультиспецифичный транспортер органических анионов). Попавший в желчные канальцы прямой билирубин далее в составе желчи поступает в желчный пузырь и печень.

7 этап

Гидролиз прямого билирубина в толстой кишке с образованием уробилиногена: часть уробилиногена реабсорбируется в кишечнике и поступает по воротной вене в печень (кишечно-печеночная рециркуляция билирубина) и выделяется с желчью, другая часть – минуя печень, попадает в большой круг кровообращения и выделяется почками.

Особенности билирубинового обмена у новорожденного

- *Короткая продолжительность жизни эритроцитов – 70-90 дней (за счет фетального гемоглобина), тогда как у взрослых – 120 дней.*
- *Снижено связывание билирубина с альбумином, особенно у недоношенных детей.*
- *Замедлена конъюгация билирубина в печени – из-за низкой активности фермента глюкуронилтрансферазы в первые дни жизни новорожденного.*
- *Повышенная реабсорбция билирубина в кишечнике (кишечно-печеночная рециркуляция) обусловлена преобладанием у новорожденного моноглюкуронидов билирубина, которые легче подвергаются гидролизу по сравнению с диглюкуронидом, а также дефицитом нормофлоры кишечника, которая способствует образованию из билирубина стеркобилина и уробилина.*

2. Детоксикационная. Печень обеспечивает обезвреживание различных экзогенных и эндогенных веществ, в том числе синтезируемых в кишечнике микрофлорой (фенол, скатол, индол, аммиак).

Механизмы детоксикации включают: *окислительные процессы* (нейтрализация ароматических углеводородов, стероидов, атофана); *восстановительные реакции* (обезвреживание нитросоединений); *гидролиз* (детоксикация алкалоидов, сердечных гликозидов); *конъюгация* (инактивация ароматических углеводородов, билирубина, желчных кислот, стероидных гормонов); *фагоцитоз* (элиминация из кровотока различных инфекционных агентов, разрушенных эритроцитов).

3. Экскреторная (образование и выведение желчи). Вырабатываемая гепатоцитами желчь через желчные протоки поступает в желчный пузырь. При достижении пищей двенадцатиперстной кишки, ее

клетки высвобождают гормон холецистокинин, стимулирующий сокращение желчного пузыря и выделение желчи. Желчь, попадая в двенадцатиперстную кишку, эмульгирует жиры, что облегчает усвоение липидов. Основные компоненты желчи – желчные кислоты, фосфолипиды, холестерин и желчные пигменты). Нарушения состава желчи могут привести к образованию конкрементов в желчевыводящих путях. Важнейшим стабилизатором коллоидного состояния желчи являются желчные кислоты (ЖК). В печени человека синтезируются две ЖК – холевая (ХК) и хенодезоксихолевая (ХДХК).

Физиологическое значение желчных кислот:

- *ХК и ХДХК образуют мицеллы для транспорта жирорастворимых веществ (холестерина, жирорастворимых витаминов А, Д, Е, К);*
- *Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) образует с холестерином жидкие кристаллы и может стабилизировать мембраны гепатоцитов;*
- *ЖК активируют панкреатическую липазу в кишечнике;*
- *ЖК стимулируют моторику кишечника.*

Клиническое значение дефицита желчных кислот:

- *образование холестериновых камней;*
- *диарея и стеаторея;*
- *нарушение всасывания витаминов;*
- *образование камней в почках (оксалатов).*

V. КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Синдром интоксикации. Характеризуется повышением температуры тела, снижением аппетита, вялостью. Отмечается при остром течении вирусных гепатитов. Связан напрямую с активностью реакций организма (в том числе и иммунных) на инфекционную агрессию. Крайним проявлением синдрома интоксикации является токсикоз и развитие печеночной энцефалопатии при массивных и субмассивных некрозах тканей печени.

Все остальные клинические проявления (синдромы) ассоциированы с расстройствами деятельности самой печени и фактически отражают разную степень недостаточности её функций.

Диспептический синдром. Проявляется: плохим аппетитом, горечью во рту, тяжестью в эпигастрии, отрыжкой, плохой переносимостью жирной пищи, тошнотой, вздутием живота, неустойчивым стулом. Обычно ассоциируется с нарушениями моторики кишечника и желчевыводящих путей.

Астеновегетативный синдром. Характеризуется слабостью, повышенной утомляемостью, снижением физической активности, подавленным настроением, раздражительностью, бессонницей. Отмечается чаще при хроническом течении вирусных гепатитов.

Желтуха. Представляет одно из основных проявлений заболеваний печени. Раньше всего желтуха выявляется на склерах и слизистой оболочке мягкого неба. *Желтушное окрашивание склер появляется при уровне билирубинемии боле 34 мкмоль/л, желтушное окрашивание кожи – при повышении билирубина в крови более 51 мкмоль/л.* В отдельных случаях желтушное окрашивание бывает парциальным – в области носогубного треугольника, лба, ладоней. При интенсивной желтухе цвет кожи со временем становится зеленовато-желтым из-за окисления билирубина в биливердин.

Билирубин присутствует в крови в двух формах – неконъюгированной и конъюгированной. Различные нарушения обмена билирубина могут приводить к развитию следующих форм желтухи: надпеченочной, печеночной и подпеченочной.

Надпеченочная желтуха. Наиболее частой причиной надпеченочной желтухи является гемолиз эритроцитов. При уменьшении продолжительности жизни эритроцитов более чем на 50% (в норме составляет 120 дней) количество образующегося билирубина начинает превышать способность печени по его захвату.

Печеночная желтуха встречается при различных заболеваниях печени. Причина его возникновения – нарушение выделения билирубина из гепатоцитов в желчные канальцы, что сопровождается повышением в крови конъюгированного билирубина. Конъюгированный билирубин выделяется почками, в результате чего моча приобретает темную окраску (цвет «заварки чая»).

Подпеченочная желтуха. В основе развития данной формы желтухи лежит нарушение выделения желчи из желчных путей.

Причины желтух у детей представлен в таблице 3.

Причины желтух у детей
(Маркданте К., Клизман Р. Основы педиатрии по Нельсону, 2021)

Причины желтухи	Заболевания
Гемолиз и ретикулоцитоз	Положительная проба Кумбса: <ul style="list-style-type: none"> • группа крови и Rh-фактор
	Отрицательная проба Кумбса: <ul style="list-style-type: none"> • дефицит глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) • гемоглобинопатия: серповидно-клеточная анемия • дефект мембраны эритроцитов: сфероцитоз • гемолитико-уремический синдром • болезнь Вильсона
Конъюгационная	<ul style="list-style-type: none"> • физиологическая неонатальная желтуха • синдром Жильбера • желтуха грудного молока • синдром Криглера-Найяра • гипотиреоз • внутреннее кровотечение • пилорический стеноз
Обструктивная	<ul style="list-style-type: none"> • синдром Алажиль • бидиарная атрезия • киста холедоха • холелитиаз • опухоль • стеноз желчного протока • спонтанная перфорация желчного протока • желчно-слизистая пробка • врожденный фиброз печени
Инфекционная	<ul style="list-style-type: none"> • гепатиты А, В, С, D, E, G • герпесвирусы: ВПГ 1 и 2 типов, ВЭБ, ЦМВ • энтеровирусы Коксакии, Эхо • корь • ветряная оспа • аденовирусы • респираторно-синцитиальный вирус • парвовирус В-19 • токсоплазмоз • сифилис • лептоспироз • бактериальный сепсис • холецистит • синдром Кертиса-Фитца-Хью
Метаболическая	<ul style="list-style-type: none"> • прогрессирующий внутрисемейный печеночный холестаз • болезнь Вильсона

	<ul style="list-style-type: none"> • дефицит альфа1-антитрипсина • галактоземия • тирозинемия • фруктоземия • болезнь <i>Нимана-Пика</i> • болезнь <i>Гоше</i> • синдром <i>Цельвегера</i> • болезнь <i>Вольмана</i> • кистозный фиброз • неонатальный гемохроматоз • индийский детский цирроз • дефекты синтеза желчных кислот
Токсическая	<ul style="list-style-type: none"> • полное парентеральное питание • ацетаминофен • этанол • салицилаты • железо • галотан • изониазид • вальпроат • венооклюзионная болезнь (циклофосфамид) • травяные чаи • летучие углеводороды • токсин <i>Bacillus cereus</i> • фенитоин • эстрадиол • метилдопа
Идиопатическая	<ul style="list-style-type: none"> • идиопатический неонатальный гепатит • семейный доброкачественный рецидивирующий холестаз • холестаз с лимфедемой (синдром <i>Аагенеса</i>) • холестаз с гипопитуитаризмом семейный эритрофагоцитарный лимфогистиоцитоз • шок
Аутоиммунная	<ul style="list-style-type: none"> • аутоиммунный гепатит • склерозирующий холангит • реакция «трансплантат против хозяина»

VI. СИНДРОМ ХОЛЕСТАЗА

Под холестазом понимают нарушение синтеза, уменьшение или полное прекращение оттока желчи. Холестаз не является аналогом желтухи, поскольку выделение билирубина может не нарушаться.

Выделяют 3 группы клинических проявлений холестаза:

- *симптомы, ассоциированные с задержкой веществ, которые должны выводиться желчью;*
- *симптомы, обусловленные недостатком поступления желчи в кишечник;*
- *симптомы, связь которых с холестазом остается пока еще не вполне ясной*

Симптомы, ассоциированные с задержкой веществ, которые должны выводиться желчью:

А. Клинические:

- желтуха;
- зуд кожи;
- потемнение мочи (цвет «заварки чая»);
- образование ксантом и ксантелазм.

В. Биохимические:

- увеличение в крови конъюгированных желчных кислот;
- повышение в крови уровня «ферментов холестаза»: щелочной фосфатазы, ГГТП и 5'-нуклеотидазы.

С. Гистологические:

- обнаруживаются пробки желчи;
- апоптоз гепатоцитов;
- деструкция клеточных органелл (митохондрий, эндоплазматического ретикулума).

При длительно существующем холестазе отмечается развитие вторичного фиброза/цирроза печени!

Симптомы, обусловленные недостатком поступления желчи в кишечник:

- диарея и стеаторея;
- метеоризм;
- признаки гиповитаминозов, обусловленного нарушением всасывания жирорастворимых витаминов А, D, E, К.

Симптомы, связь которых с холестазом остается пока еще не вполне ясной:

- брадикардия;
- артериальная гипертензия;
- нарушение функции почек.

Гепатомегалия. Причины гепатомегалии у детей имеют различный генез, среди которых – воспаление, нарушение оттока крови и желчи, болезни обмена веществ, инфильтративные процессы и др. (табл. 4).

Таблица 4

**Причины гепатомегалии у детей
(Walker W.A.et al., 1975)**

Патогенетические механизмы развития гепатомегалии	Заболевания, вызывающие гепатомегалию
Воспаление	<ul style="list-style-type: none"> • Врожденные инфекции (токсоплазмоз, герпес, цитомегаловирусная инфекция, фетальный синдром краснухи) • Гепатиты А, В, С, D, Е • Абсцесс печени (амебный, бактериальный) • Токсокароз, шистосоматоз • Токсическое и лекарственное поражение печени • Обструкция внутри- и внепеченочных желчных путей
Нарушение оттока крови и желчи	<ul style="list-style-type: none"> • Цирроз печени • Болезнь <i>Вильсона</i> • Стеноз или тромбоз воротной и селезеночной вены • Миелоидная метаплазия • Воздействие винилхлорида • Атрезия желчных протоков • Сердечная недостаточность
Болезни обмена веществ	<ul style="list-style-type: none"> • Гликогенозы • Мукополисахаридозы • Болезнь <i>Гоше</i> • Болезнь <i>Нимана–Пика</i> • Ганглиозидоз <i>GM1</i> • Дефицит $\alpha 1$-антитрипсина • Амилоидоз • Порфирии • Болезнь <i>Вильсона</i>
Инфильтративное поражение печени	<ul style="list-style-type: none"> • Гемолитическая болезнь новорожденных • Метастазы опухоли • Гистиоцитоз X • Лейкоз • Лимфома • Гепатома • Гемохроматоз

	<ul style="list-style-type: none"> • Амилоидоз • Внекостномозговое кроветворение
Первичное поражение печени	<ul style="list-style-type: none"> • Первичный билиарный цирроз • Врожденный фиброз печени • Мультикистоз печени и почек • Наследственная геморрагическая телеангиэктазия
Гиперплазия купферовских клеток	<ul style="list-style-type: none"> • Сепсис • Гранулематозный гепатит • Гипервитаминоз А

VII. СИНДРОМ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Острая печеночная недостаточность (ОПен) – патологический синдром, в основе которого лежит острое поражение гепатоцитов с последующим расстройством их основных функций (белковосинтетической, дезинтоксикационной, продукция факторов свертывания крови, регуляции КЩС и т.д.). Печеночная недостаточность является мультисистемным состоянием, связанным с комплексными взаимодействиями между печенью, почками, сосудистыми структурами, кишечником, центральной нервной системой и иммунной системой. Основными клиническими проявлениями печеночной недостаточности являются: печеночная энцефалопатия, геморрагический и гепаторенальный синдромы.

Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) определяет острую печеночную недостаточность как «заболевание печени, характеризующееся развитием печеночной энцефалопатии и нарушениями коагуляции, обычно с международным нормализованным отношением (МНО) $\geq 1,5$ или более, у пациентов без ранее существовавшего цирроза печени и продолжительностью заболевания <26 недель».

Печеночная энцефалопатия (ПЭ)

В соответствии с критериями *West-Haven* выделяют IV стадии ПЭ (табл. 5).

Таблица 5

Стадии печеночной энцефалопатии

Стадия	Сознание	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции
0	Не изменено	Снижение концентрации внимания и памяти	Не изменено	Увеличение времени выполнения теста

				психометрических функций
I	Дезориентация, нарушение ритма сна и бодрствования	Снижение способности к логическому мышлению, вниманию, счету	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия
II	Сомноленция	Дезориентация во времени, резкое снижение способности к счету	Апатия, агрессия, неадекватные реакции на внешние раздражители	Астериксис, выраженная дизартрия, мышечная ригидность
III	Сопор	Дезориентация в пространстве, амнезия	Делирий, примитивные реакции	Астериксис, нистагм, мышечная ригидность
IV	Кома	–	–	Атония, арефлексия, отсутствие реакции на болевые раздражители

Геморрагический синдром

Проявляется кровоизлияниями, кровоподтеками на коже и в подкожной клетчатке, кровоточивостью десен, кровотечениями (носовыми, маточными, из варикозно-расширенных вен пищевода).

Выделяют 3 возможные причины развития геморрагического синдрома: снижение синтеза факторов свертывания крови (вначале снижается синтез VII, затем II, IX, X, а при тяжелой печеночной недостаточности – I, V и XIII), повышенное их потребление (вследствие развития коагулопатии потребления при синдроме ДВС) и снижение количества тромбоцитов (наиболее частые причины – гиперспленизм и синдром ДВС).

Гепаторенальный синдром. Клиническая картина характеризуется сочетанием симптомов острой почечной недостаточности с прогрессирующей печеночной недостаточностью и портальной гипертензией. Основными проявлениями являются: снижение диуреза, азотемия, низкое содержание в моче натрия, асцит (вследствие гипоальбуминемии и водно-электролитных нарушений).

VIII. БИОХИМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

- **синдром цитолиза** (повышение в крови уровня АЛТ, АСТ) является лабораторным ключевым признаком развития гепатита;
- **синдром холестаза** (повышение в крови уровней общего билирубина преимущественно за счёт прямой фракции, холестерина, щелочной фосфатазы, ГГТП) наблюдается при печеночных и подпеченочных желтухах (при надпеченочных желтухах билирубин повышается за счет непрямой фракции);
- **синдром мезенхимального воспаления** (повышение в крови концентрации α -глобулинов – белков острой фазы воспаления);
- **синдром печеночно-клеточной недостаточности** (снижение ПТИ, уровня прокоагулянтов крови, альбуминов), отражает нарушение различных функций печени (прежде всего, белкосинтетической); выраженность этого синдрома прямо пропорциональна тяжести заболевания.

IX. ОСТРЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Острый гепатит у детей может быть вызван широким спектром инфекционных и неинфекционных причин. Среди инфекционных важнейшая роль принадлежит гепатотропным вирусам А, В, С, D, E и G, различающихся по своим биологическим характеристикам, способам трансмиссии, тяжести заболевания, вероятности хронизации и риску развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Другими значимыми причинами развития острых гепатитов являются герпесвирусы (вирусы простого герпеса 1 и 2 типов, вирус varicella-zoster, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр), энтеровирусы Коксаки и Эхо, парвовирус В19, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус. В 10-15% случаев причины острого гепатита неизвестны.

Современная классификация вирусных гепатитов представлена в табл. 6.

Таблица 6

Классификация вирусных гепатитов

Нозология	Тип	Формы тяжести	Течение
Вирусный гепатит А	Типичная (желтушная);	Легкая	Острое
Вирусный гепатит В		Средней тяжести	Затяжное
Вирусный гепатит С		Тяжелая	Хроническое

Вирусный гепатит D Вирусный гепатит E Микст-гепатиты Вирусный гепатит неуточненный	Атипичная: - безжелтушная - стертая - субклиническая (инаппарантная)	Фульминантная (злокачественная)	
--	--	------------------------------------	--

Хотелось бы обратить внимание, что деление по формам тяжести предполагается только для типичных, желтушных форм. Названия атипичных форм, как это видно в таблице, прямо указывают на сравнительно легкий вариант заболевания, не требующий еще какого-либо дополнительного деления. Форма фульминантная отнесена к разряду типичных (в её клинике обязательна желтуха), хотя по своей сути она описывает вариант неблагоприятного исхода болезни (смерть).

ЭНТЕРАЛЬНЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ А и Е. ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ А

Этиология. Возбудитель – вирус гепатита А (ВГА), РНК-содержащий вирус диаметром 27-30 нм, относящийся к семейству *Picornaviridae*. Впервые идентифицирован С. Фэйнстоном и коллегами в 1973 г. Геном ВГА содержит VPg-протеин (рис. 2).

Выделяют 6 генотипов вируса: 1, 2 и 3 изолированы от больных людей; 4, 5 и 6 – от обезьян Старого Света, которые не патогенны для человека. Разные генотипы ВГА различаются по географическому распространению. Самым распространенным в мире является субтип IA. В России также преобладает генотип IA, реже – генотипы IB и IIIA.

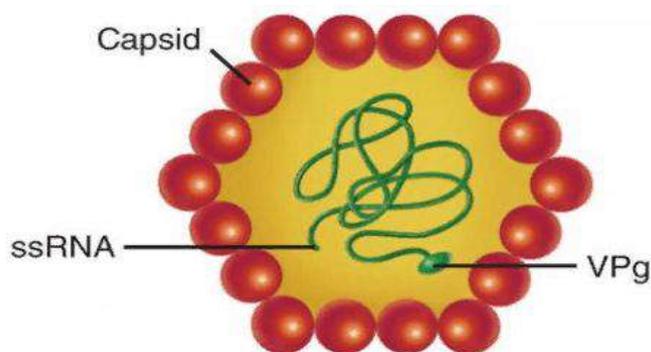


Рис. 2. Структура вируса гепатита А
(Murray P.R, Rosenthal K.S. et al. Medical microbiology, 2002)

ВГА относится к числу наиболее устойчивых к факторам внешней среды вирусов человека: он способен длительно сохраняться в воде, пищевых продуктах, сточных водах, на различных объектах внешней среды в течение нескольких месяцев в температурном диапазоне от +4 до +20°C. Инактивация вируса может осуществляться кипячением, автоклавированием (+121°C, 20 мин.), сухожаровой обработкой. ВГА устойчив к изменениям *pH* (стабилен при *pH* 3,0-9,0). Погибает при воздействии дезинфицирующих средств: растворами хлорной извести при концентрации остаточного хлора 2,0-2,5 мг/л в течение 15 мин., раствором формальдегида в течение 30 минут. Вирус высокочувствителен к ультрафиолетовому облучению.

Эпидемиология. Вирусный гепатит А распространен повсеместно. Наибольший уровень заболеваемости в странах Азии и Африки, он напрямую коррелирует с возрастом детей, санитарно-гигиеническим состоянием и территорией проживания. Гепатитом А болеют преимущественно дети, подростки и люди молодого возраста. Восприимчивость к нему высокая. Иммунитет после перенесенной инфекции пожизненный. Повторные случаи гепатита А не регистрируются.

Источником инфекции являются больные вирусным гепатитом А. При этом наибольшее эпидемиологическое значение имеют больные с безжелтушными и бессимптомными формами болезни.

Ребенок, родившийся от переболевшей гепатитом А матери, на первом году жизни, как правило, не болеет этой инфекцией (вследствие наличия трансплацентарно переданных *IgG*-антител к ВГА). Хроническое течение гепатита А у детей не установлено.

Механизм заражения – фекально-оральный. Пути передачи инфекции: пищевой, водный и контактно-бытовой. Инфицирующая доза очень мала и составляет 100-1000 вирусных частиц.

Инкубационный период колеблется от 10 до 50 дней, составляя в среднем около 30 дней. Выделение больным ВГА фекалиями начинается со второй половины инкубационного периода, а максимальная «заразность» пациентов отмечается в последние 7-10 дней инкубации и в преджелтушном периоде заболевания. После появления желтухи вероятность обнаружения ВГА в фекалиях резко снижается. Вирусемия при гепатите А кратковременна и эпидемиологического значения не имеет. Для вирусного гепатита А характерна осенне-зимняя сезонность.

Патогенез. Входные ворота инфекции при гепатите А – пищеварительный тракт. Вирус, пройдя ротоглотку и желудок, попадает в тонкий кишечник, далее гематогенно через *v.portae* – в печень.

ВГА взаимодействует с Ig-подобным клеточным рецептором на поверхности гепатоцита и проникает внутрь клетки посредством рецепторно-опосредованного эндоцитоза. Внутри эндосомы вирус высвобождает белок VPg, который создает поры на эндосомной мембране и высвобождает вирусный геном в цитоплазме хозяина и повреждает гепатоциты. Размножение вируса происходит как в гепатоцитах, так и в клетках *Купфера*, вызывая отечность гепатоцитов, дегенерацию и образование ацидофильных телец в гепатоцитах. Повреждение клеток печени происходит не напрямую ВГА, как считалось ранее, а в результате иммунного ответа цитотоксических Т-лимфоцитов. Синтезированные вирусные частицы попадают в желчные протоки и выводятся с фекалиями. Одновременно с клеточным иммунитетом активируется и гуморальный – синтезируются и накапливаются вируснейтрализующие антитела. В результате уже через несколько недель происходит элиминация ВГА. *Гепатит А – самолимитирующаяся инфекция, при которой не формируется длительного вирусоносительства и хронизации процесса.*

Печень является единственным органом-мишенью для ВГА. Внепеченочных поражений при гепатите А не зарегистрировано. Результатом реакции организма на ВГА является формирование очаговых некрозов, располагающихся по периферии печеночных долек. Массивного некроза ткани печени при гепатите А не происходит, некроз затрагивает лишь отдельные гепатоциты.

Код по МКБ-10

B15 Острый гепатит А
B15.0 Гепатит А с печеночной комой
B15.9 Гепатит А без печеночной комы

Пример формулировки диагноза: B15.9. Острый вирусный гепатит А, желтушная форма, средней степени тяжести.

Клиническая картина. Вирусный гепатит А может протекать в безжелтушной, желтушной, стертой и субклинической формах. Легкие и среднетяжелые формы гепатита А составляют до 97%, тяжелые – не более 3%.

Начальный (преджелтушный период) составляет 4-7 дней и характеризуется гриппоподобным, реже диспепсическим или астеновегетативным вариантами клинических проявлений.

При *катаральном (гриппоподобном) варианте* гепатит А начинается остро с повышения температуры тела до 39°C, отмечаются миалгии, артралгии, иногда – катаральные проявления в виде насморка и першения в горле.

Для *диспепсического варианта* характерны: снижение аппетита, тяжесть и боли в правом подреберье, тошнота и рвота.

При *астеновегетативном варианте* болезнь начинается постепенно, отмечаются слабость, снижение работоспособности, сонливость. Температура тела остается нормальной.

Выделяют также смешанный вариант, представляющий сочетание диспепсического и катарального синдромов.

Желтушный период проявляется желтушным окрашиванием склер, кожных покровов, слизистых оболочек ротоглотки. Моча приобретает темный цвет (цвета «заварки чая»), кал становится обесцвеченным (ахоличным). С появлением желтухи симптомы интоксикации ослабевают и исчезают. Кроме желтухи, в этом периоде выявляется увеличение размеров печени, которая при пальпации плотная, болезненная, а поверхность ее гладкая. Желтуха при гепатите А у детей развивается редко – в 1-2 случаях из 10, тогда как у взрослых – в 2 из 3 случаев.

Основные синдромы желтушного периода:

Клинические:

- интоксикация;
- холестаза: желтушность кожи и слизистых оболочек, зуд кожи;
- гепатомегалия или гепатоспленомегалия (чаще у детей раннего возраста);
- изменения цвета мочи (холурия) и кала(ахолия).

Лабораторные:

- *цитолиз печеночных клеток* (повышение активности АЛТ, АСТ);
- *холестаза* (гипербилирубинемия за счет прямой фракции билирубина, повышение уровня ГГТП, ЩФ, холестерина в сыворотке крови);
- *мезенхимально-воспалительный синдром* (повышение концентрации α - и β -глобулинов);

- *гепатоцеллюлярная недостаточность* (снижение общего белка, альбуминов, протромбинового комплекса, фибриногена, повышение международного нормированного отношения (МНО) в коагулограмме).

Таблица 7

Критерии степени тяжести вирусного гепатита А по результатам лабораторной диагностики

Признак	Легкая форма	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма
Общий билирубин	< 100 мкмоль/л	100-170 мкмоль/л	170-200 мкмоль/л
Протромбиновый индекс	> 80%	60-80%	< 60%
АЛТ	до 500 ЕД/л (до 10 норм)	до 1000 ЕД/л (10-20 норм)	>1000 ЕД/л (> 20 норм)

Специфическая диагностика. Основным маркером острого вирусного гепатита А являются антитела класса *IgM* в ВГА, которые выявляются уже с первых дней заболевания и циркулируют в крови в течение 3-6 мес. Антитела класса *IgG* к ВГА обнаруживаются в крови параллельно с антителами класса *IgM* и сохраняются у переболевшего пожизненно. При решении вопросов, связанных с иммунопрофилактикой гепатита А, ориентируются на количественные показатели *IgG*-антител к ВГА. Защитная концентрация *IgG*-ВГА составляет 20 МЕ/л.

Обнаружение РНК ВГА в кале и крови диагностического значения не имеет, однако, определение генотипа ВГА представляет важное эпидемиологическое значение при расследовании пищевых вспышек гепатита А и установлении источника инфекции.

Атипичные формы

Безжелтушная форма. Встречается значительно чаще, чем желтушная форма и выявляется, в основном, в период эпидемического сезона при обследовании в очагах вирусного гепатита А у детей и подростков. Протекает с кратковременным повышением температуры тела и умеренно выраженным диспепсическим синдромом. Увеличиваются размеры печени, которая становится болезненной при пальпации.

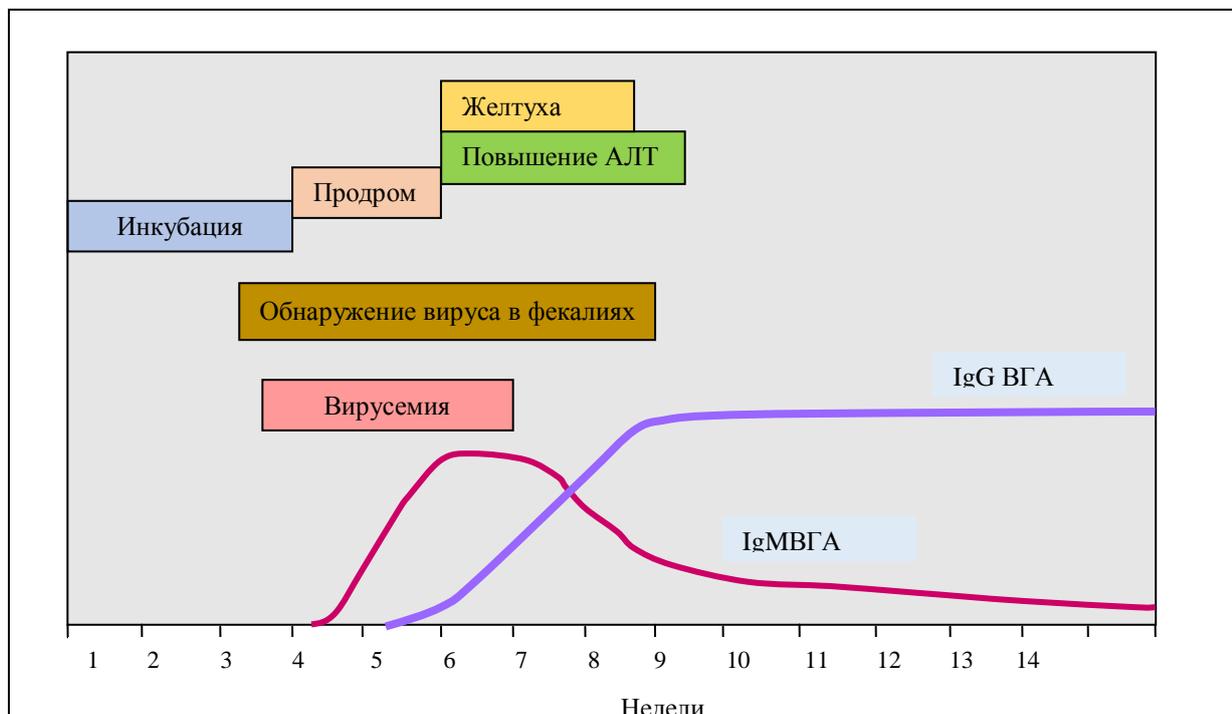


Рис. 3. Течение вирусного гепатита А

В биохимическом анализе крови отмечается повышение активности аминотрансфераз, являющегося ключевым признаком диагностики гепатита при безжелтушной форме.

Стертая форма проявляется слабо выраженным синдромом интоксикации, незначительной или сомнительной желтушностью кожных покровов и склер, незначительным увеличением размеров печени.

Субклиническая форма характеризуется умеренно выраженным повышением в крови активности аминотрансфераз при полном отсутствии клинических проявлений.

Фульминантная форма гепатита А у детей встречается очень редко, в основном, среди взрослого населения, имеющего наркотическую и алкогольную зависимость.

Период реконвалесценции длится от 3 до 6 месяцев. В этом периоде у пациентов отмечают: чувство тяжести в правом подреберье, быстрая утомляемость (особенно после физической нагрузки).

Исходы. У большинства больных отмечается *благоприятный исход* с полным восстановлением структуры и функции печени. Другие возможные исходы – синдром *Жильбера*, постгепатитная гепатомегалия. Возможен также летальный исход (при развитии фульминантной формы гепатита).

Лечение. Противовирусные препараты не используются. При легкой форме заболевания проводится базисная терапия, включающая соответствующую диету (стол №5 по *Певзнеру*) и щадящий режим. Рекомендуются обильное питье. При среднетяжелой и тяжелой формах гепатита А показана дезинтоксикационная терапия (введение жидкости *per os* и внутривенно).

Критерии выздоровления и выписки из стационара:

- отсутствие интоксикации;
- нормализация уровня аминотрансминаз (АЛТ) и билирубина;
- нормализация или значительное уменьшение размеров печени и селезенки;
- появление в крови анти-*IgG* ВГА.

Выписка из стационара проводится при полном исчезновении симптомов интоксикации, желтухи, уменьшении размеров печени, нормализации пигментного обмена и нормализации или значительном снижении активности трансаминаз.

Посещение детских учреждений, школ разрешено при полном клинико-биохимическом выздоровлении.

Диспансерное наблюдение. Реконвалесценты вирусного гепатита А нуждаются в диспансерном наблюдении с контролем биохимических показателей через 1, 3 и 6 месяцев: первый осмотр следует проводить в стационаре, где лечился больной, последующие – в детской поликлинике по месту жительства (кабинете инфекционных болезней). Проведение профилактических прививок разрешается не ранее, чем через 1 месяц после выздоровления, занятия спортом – через 3-6 месяцев.

Профилактика

Неспецифическая:

- *санитарно-гигиенические мероприятия* (соблюдение личной гигиены, регулярное мытье рук, употребление только кипяченой воды);
- *наблюдение за лицами, контактировавшими с больными вирусным гепатитом А*, в течение 35 дней с момента последнего контакта (термометрия, осмотр кожи и слизистых, определение размеров печени). При наличии у контактных лиц лихорадки, диспепсических проявлений, потемнения мочи, увеличения размеров печени) проводится анализ крови на определение активности АЛТ.

Специфическая:

а) пассивная иммунизация. Применяют обычный γ -глобулин (нормальный человеческий иммуноглобулин), содержащий анти-ВГА. Возможность быстрой защиты от гепатита А является основанием для проведения пассивной иммунизации населения с целью купирования вспышек заболевания. Иммунная защита после введения γ -глобулина сохраняется 2-4 месяца.

При введении γ -глобулина в течение 14 дней после контакта с вероятным источником инфекции (больным гепатитом А) развитие заболевания удается предотвратить в 87% случаев.

Пассивную иммунизацию считают нецелесообразной, если после контакта с больным гепатитом А прошло более 2-х недель.

При уже развившемся остром гепатите А γ -глобулин не применяется.

б) вакцинация. В настоящее время вакцинация от гепатита А в Российской Федерации осуществляется только по эпидемическим показаниям: при возникновении вспышек гепатита А; при чрезвычайных ситуациях, способных привести к широкому распространению гепатита А (наводнения, нарушения систем водоснабжения и канализации); лицам, выезжающим в эндемичные по гепатиту А регионы и страны мира.

Основная цель вакцинации от гепатита А – защита восприимчивого населения от инфицирования ВГА и развития заболевания. Обязательное условие успешной вакцинопрофилактики гепатита А – проведение вакцинации в ранние сроки от начала вспышки заболевания.

В Российской Федерации зарегистрировано несколько инактивированных вакцин против гепатита А: «Альгавак М» (Россия), «Авахим» (Франция), «Vagta» (США), «Наврих» (США) (табл. 8). Вакцина против гепатита А входит в состав нескольких комбинированных вакцин: «Твинрих» (Бельгия) – вакцина против гепатитов А и В, «Нератырих» (Бельгия) и «Viatim» (Франция) – вакцины против гепатита А и брюшного тифа.

Вакцинация от гепатита А может проводиться с возраста 1-3 лет в зависимости от используемой вакцины. До 18 лет применяется дозировка, содержащая половинную дозу вакцины, используемой для взрослых.

Схема вакцинации от гепатита А включает две внутримышечные инъекции, интервал между которыми составляет 6-

12 месяцев. Протективная концентрация антител от развития гепатита А составляет 20 МЕ/л.

Таблица 8

Вакцины от гепатита А, зарегистрированные в Российской Федерации

Вакцины	Дозы
<i>Альгавак (Россия)</i>	Дети 3-17 лет – 0,5 мл; Взрослые – 1 мл
<i>Avaxim (Sanofi Pasteur, Франция)</i>	Шприц-доза 0,5 мл для детей с 2-х лет и взрослых
<i>Vagta (Merk Sharp & Dourm, США)</i>	Дети 1-17 лет – 0,5 мл; Взрослые – 1 мл
<i>Havrix 720 (Smith Kline, Бельгия)</i>	Шприц-доза 0,5 мл для детей 1-6 лет
<i>Havrix 1440 (Smith Kline, Бельгия)</i>	Шприц-доза 1 мл для детей >16 лет

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ Е

Этиология. Вирус гепатита Е (ВГЕ) относится к семейству *Непевирidae*. Впервые описан М.С. Балаяном в 1983 г. Частица вируса представляет собой округлое образование диаметром около 32 нм, не имеющей наружной оболочки. Вирус имеет 5 генотипов: 1 и 2 выявлены только у людей, 3 и 4 – у людей и у животных, 5 генотип обнаружен только у птиц. Генотип 1 и 2 циркулирует в эндемичных регионах в популяции человека и ассоциируется с большими водными эпидемиями. Для генотипа 3 и 4 свойственна передача вируса от животного к человеку, что позволяет классифицировать заболевание как зооноз. С данными генотипами вируса связывают спорадические, клинически манифестные случаи заболевания. Генотип вируса определяет тяжесть и исходы заболевания. Инфицирование генотипами 1 и 2 ВГЕ, имеющих сходные эпидемиологические и спорадические черты, могут приводить к острому гепатиту, в ряде случаев осложненного острой печеночной недостаточностью и хронизации в исходе заболевания. ВГЕ 3 и 4 генотипа обычно вызывает только острый гепатит, заканчивающийся полным выздоровлением пациента.

ВГЕ хорошо сохраняется при температуре -20°C и ниже, однако, хранение при температуре 0°C , особенно последовательное замораживание-оттаивание, приводит к быстрому разрушению вируса. ВГЕ чувствителен к воздействию хлор- и йодсодержащих дезинфектантов.

Эпидемиология. При гепатите Е выделяют два вида эпидемического процесса, в зависимости от уровня эндемичности и циркуляции генотипов ВГЕ.

Тип I характерен для стран, расположенных в зоне тропического и субтропического климата и ассоциируется с частыми контаминациями воды ВГЕ и отсутствием надлежащих санитарных условий. На данных территориях регистрируются крупные вспышки гепатита Е.

Тип II отмечается в индустриально развитых странах с умеренным и холодным климатом, с качественным водоснабжением и системой очистки сточных вод. Для этих стран характерна спорадическая заболеваемость гепатитом Е.

Механизм заражения при гепатите Е – фекально-оральный, который может реализоваться водным, пищевым и контактно-бытовым путями. Возможна вертикальная передача ВГЕ: развитие гепатита Е у детей периода новорожденности сопровождается высокой младенческой смертностью, достигающей 40%.

Источник инфекции при гепатите Е, обусловленном генотипами 1 и 2, – больной острым гепатитом Е. Восприимчивость к гепатиту Е очень высокая. Наибольшее распространение гепатит Е имеет среди молодых людей от 15 до 40 лет. Возможны повторные случаи заболевания.

Источник инфекции при гепатите Е, обусловленном генотипами 3 и 4, – инфицированные ВГЕ свиньи, а также больные острым гепатитом Е люди. В различных странах Европы ВГЕ обнаруживали в водоемах, расположенных в непосредственной близости от свиноводческих ферм.

Патогенез

ВГЕ попадает в пищеварительный тракт, откуда через *v.portae* достигает печени. Предполагают, что ВГЕ оказывает прямое цитопатическое действие на гепатоциты. ВГЕ выделяется через желчевыводящие пути, попадает в кишечник и выводится с фекалиями. Как и при гепатите А, печень является единственным органом-мишенью для ВГЕ, поэтому внепеченочных проявлений при гепатите Е не бывает.

Код по МКБ-10

B17.2 Острый гепатит Е

Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 20 до 65 дней, в среднем около 35 дней. *Клинические проявления гепатита E* очень схожи с таковыми гепатита A. Однако, в преджелтушном периоде (продолжительность – 5-6 дней) лихорадочная реакция слабо выражена. В основном отмечают диспепсические проявления (тошнота, отсутствие аппетита), боли в правом подреберье. С появлением желтухи синдром интоксикации не уменьшается, что отличает гепатит E от гепатита A.

Гепатит E представляет опасность для беременных женщин во второй половине беременности: в 25% случаев заболевание протекает в фульминантной форме с развитием массивного некроза печени.

Острый гепатит E, обусловленный 1-м и 2-м генотипами

Заболевание может протекать в желтушной, безжелтушной, бессимптомной и фульминантной формах. Наиболее распространенная клиническая форма гепатита E – желтушная.

Желтушная форма

Преджелтушный период характеризуется синдромом интоксикации (повышение температуры тела до 38-39°C, слабость, общее недомогание), диспепсическими проявлениями (снижение аппетита, тошнота, рвота) и болями в правом подреберье. В конце преджелтушного периода моча приобретает цвет «чайной заварки», кал обесцвечивается. Средняя продолжительность этого периода составляет 3 дня (колебания от 1 до 27 дней).

Желтушный период проявляется желтушным окрашиванием кожных покровов и склер различной интенсивности, кожным зудом, гепатомегалией или гепатоспленомегалией. Длительность желтушного периода – 10-28 дней.

В большинстве случаев заболевание заканчивается выздоровлением. Однако, *при инфицировании ВГЕ беременных женщин (особенно в III-м триместре беременности) высока вероятность развития фульминантных форм гепатита E, который в 20-25% случаев заканчивается гибелью матери и плода.*

Фульминантная форма гепатита E протекает с развитием массивного некроза печени и проявляется картиной острой печеночной недостаточности – энцефалопатии, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) в виде геморрагической сыпи, рвоты типа «кофейной гущи», желудочно-кишечными, носовыми, маточными кровотечениями различной

интенсивности. Летальность в послеродовом периоде очень высокая и достигает 28%.

Выделяют также безжелтушную, субклиническую (инапарантную) и стертую формы заболевания.

Острый гепатит E, обусловленный 3-м и 4-м генотипами

Гепатит E, обусловленный данными генотипами, характеризуется:

- возможностью развития как острых (в том числе фульминантной), так и хронических форм заболевания, цирроза печени;
- отсутствием тяжелых форм гепатита у беременных;
- преобладанием заболевания у пациентов мужского пола старшего возраста (>50 лет), имеющих хроническую патологию пищеварительного тракта и иммунодефицитные состояния;
- затяжным периодом реконвалесценции (до 6-8 месяцев).

Критерии выделения хронической формы гепатита E включают: продолжительность заболевания более 6 месяцев (репликация вируса, повышение активности трансаминаз). Хронический гепатит E регистрируется, преимущественно, у пациентов с иммунодефицитными состояниями: у пациентов после трансплатации печени, почек, сердца, у больных с острым лимфобластным лейкозом, у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Лабораторные критерии диагностики гепатита E

- выявление в крови повышенной активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ);
- выявление в кале и/или крови РНК ВГЕ;
- обнаружение в крови анти-ВГЕ *IgM* и/или *IgG*.

Лечение. При легких формах проводится базисная терапия, включающая щадящую диету (стол №5), назначается обильное питье, ограничение физических нагрузок. При среднетяжелых и тяжелых формах дополнительно проводится дезинтоксикационная терапия (внутривенное введение глюкоза-солевых растворов), назначаются гепатопротекторы. Больных с тяжелыми и фульминантными формами гепатита E госпитализируют в отделения интенсивной терапии. Прерывание беременности при развитии гепатита E противопоказано, т.к. утяжеляет течение заболевания.

Профилактика

Неспецифическая профилактика вирусного гепатита Е аналогична таковой при гепатите А. Специфическая профилактика гепатита Е в настоящее время отсутствует.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

Этиология. Вирус гепатита В (ВГВ) – ДНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Нерадnaviridae*. В настоящее время идентифицировано 10 генотипов ВГВ (они обозначаются буквами от А до J).

В крови больных ВГВ обычно циркулируют вирусные частицы разных морфологических типов. Чаще обнаруживают сферические, реже – нитевидные формы. Вирусные частицы такого рода не проявляют инфекционных свойств, и только 7-8% общего пула вируса представлено комплексными двухслойными сферическими образованиями (т.н. частицы Дейна), имеющими клиническое и эпидемиологическое значение. Наружный слой внеклеточного варианта вируса именуется суперкапсидом. Геном представлен неполной двухнитевой кольцевой молекулой ДНК (одна нить нуклеиновой кислоты короче другой) и связанной с ней ДНК-полимеразой. Эта полимераза подобно ретровирусной обладает обратной транскриптазной активностью и включена в нуклеокапсид вместе с т.н. предгеномной РНК (pgRNA). Внутри вирусной частицы pgRNA подвергается обратной транскрипции, образуя (минус «-» не кодирующую) цепь ДНК. Последующий синтез положительной «+» цепи способствует образованию полноценной геномной структуры (полимераза обеспечивает связь с уже упомянутой минус-цепью).

У вирионов выделяют четыре антигена – один поверхностный (HbsAg) и три внутренних (HbeAg, HbcAg и HbxAg) (рис. 4).

Основными являются поверхностный и сердцевинный, которые необходимы вирусу для процессов репликации. Антитела к этим антигенам формируются в ходе заболевания. Повышение титра антител против HbcAg, как правило, связано с формированием противовирусного иммунитета. При инфекционном процессе HbcAg выявляется только в ядрах гепатоцитов, в сыворотку он не попадает. Частью этого антигена является HbeAg, который в свободном виде можно обнаружить в крови. Обычно это свидетельствует о высокой репликативной активности вируса. Такая

кровь очень заразна. Hb_xAg – неструктурный белок (т.е. образующийся только в процессе репликации вируса внутри клетки) и его обнаружение свидетельствует об активности инфекционного процесса.

Поверхностный HbsAg определяет способность вируса к длительной персистенции ; он имеет сравнительно низкую иммуногенность, термостабилен и устойчив к протеазам и детергентам. Известно несколько подтипов HbsAg: adw, adr, ayw, ayr. Общей антигенной детерминантой является «a»-детерминанта, поэтому поствакцинальный иммунитет является защитным по отношению к любому субтипу вируса. В России регистрируют в основном субтипы ауwiadw. Клинические проявления болезни не зависят от субтипа вируса. HbsAg построен из двух полипептидных фрагментов: preS, обладающий выраженными иммуногенными свойствами и preS₂ – полиглобулиновый рецептор вируса, обеспечивающий его адсорбцию на гепатоцитах. Эта структура и обеспечивает гепатотропность вируса. HbsAg синтезируется в цитоплазме инфицированных гепатоцитов, часть его используется для сборки вируса, другая часть секретируется в межклеточное пространство и циркулирует в крови. По этой причине его рассматривают как маркер инфицирования человека ВГВ.

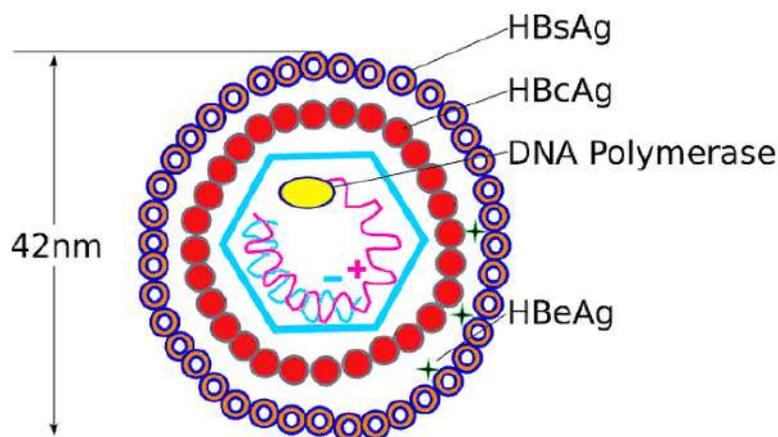


Рис. 4. Структура вируса гепатита В
(Источник: Sagar Aryal, 2019)

ВГВ – онкогенный вирус, с ним ассоциируется развитие гепатоцеллюлярной карциномы.

Эпидемиология. Гепатит В – повсеместно распространенная антропонозная инфекция.

Источник инфекции – больные люди острой или хронической формой заболевания.

Механизм передачи инфекции – гемоконтактный. Пути передачи инфекции: гемотрансфузионный, половой и вертикальный.

Гемотрансфузионный путь передачи реализуется: при использовании нестерильного медицинского инструментария (шприцы, иглы, хирургические инструменты); при переливании препаратов крови и трансплантации органов от инфицированных гепатитом В доноров; при косметических процедурах, связанных с нарушением целостности кожных покровов (маникюр, пирсинг, татуаж).

Половой путь может реализоваться как при гетеро-, так и гомосексуальных половых контактах. В настоящее время это наиболее распространенный путь передачи гепатита В среди взрослого населения.

Вертикальный путь. Основным фактором риска перинатального инфицирования плода и новорожденного является отсутствие вакцинации у матери. Вероятность перинатальной передачи ВГВ при инфицировании беременной женщины зависит от двух факторов: 1) срока беременности, на котором у нее развился ОВГ В, и 2) наличия репликации вируса и уровня вирусной нагрузки.

Влияние срока беременности женщины, на котором у нее развился ОВГ В. Если беременная перенесла ОВГВ в I-II триместре, то вероятность развития гепатита у ребенка составляет 0-10%, если же гепатит у беременной имел место в III-триместре – риск инфицирования плода резко увеличивается и может достигать 25-75%. Известно, что материнские HbeAg, анти-Hbcore, анти-HbeAg проникают через плаценту, тогда как HbsAg проникать через плаценту не способен. Из этого следует, что заражение детей ВГВ, в основном, происходит интранатально, значительно реже – внутриутробно.

Значение репликации ВГВ и уровня вирусной нагрузки. Риск перинатального инфицирования детей, родившихся от матерей, имеющих в сыворотке крови ДНК ВГВ и HbeAg (маркеры репликации ВГВ), составляет 80-90%, а риск развития хронической HBV-инфекции у инфицированных при рождении детей – около 90%. При отсутствии ДНК ВГВ и HbeAg в крови у беременной риск перинатальной передачи ВГВ составляет – 2-15%.

Иммунопатогенез

1. *Отсутствие интерфероновой ответа инфицированными гепатоцитами.* Известно, что вирусные инфекции индуцируют врожденный иммунный ответ, проявляющийся быстрым синтезом инфицированной клеткой интерферона (ИФН)- α/β . Продукция ИФН- α/β сопровождается экспрессией различных ИФН-индуцируемых генов (ИИГ), реализующих различные внутриклеточные противовирусные механизмы.

ВГВ при попадании в печень действует как «вирус-невидимка» и не индуцирует экспрессию ИФН-индуцируемых генов. Поэтому, при внедрении ВГВ в организм отмечается отсутствие продукции ИФН- α/β .

2. *CD4+ Т-клеточный ответ.* CD4+ Т-лимфоциты при остром гепатите активируют антигенпрезентирующие клетки (АПК), в частности дендритные клетки, что необходимо для эффективного CD8+Т-клеточного ответа.

3. *CD8+ Т-клеточный ответ.* CD8+ Т-клеточный ответ играет фундаментальную роль в элиминации вируса и купировании гепатита. Истощение и снижение популяции CD8+ Т-клеток на пике вирусемии задерживает элиминацию вируса и воспалительного процесса в печени до тех пор, пока не произойдет их количественное и функциональное восстановление. Слабовыраженный Т-клеточный ответ – одна из ключевых причин формирования хронического течения гепатита В.

CD8+ Т-клетки проникают в печень, распознают вирусный антиген и секретируют ИФН- γ , который нецитопатически ингибирует репликацию ВГВ в гепатоцитах, предотвращая сборку капсидов, содержащих РНК ВГВ. Во время этого процесса вирусные нуклеокапсиды исчезают из цитоплазмы гепатоцитов, а сами гепатоциты остаются совершенно здоровыми. После секреции ИФН- γ и подавления репликации ВГВ CD8+ Т-клетки активно размножаются *in situ*. При этом способность CD8+ Т-клеток продуцировать ИФН- γ быстро подавляется по мере их размножения. Несмотря на подавление секреции ИФН- γ , цитотоксическая активность CD8+ Т-клеток со временем увеличивается, вызывая некровоспалительные процессы в печени.

4. *Образование антител к HbsAg.* Через несколько недель после попадания ВГВ в организм отмечается синтез анти-HbsAg. Анти-HbsAg нейтрализуют ВГВ, предотвращая прикрепление вируса к

гепатоцитам и способствуют элиминации вируса, образуя комплексы со свободными вирусными частицами, удаляя их из кровотока.

Ключевые положения патогенеза острого гепатита В

- *На ранней стадии инфекции ВГВ действует как «стелс-вирус», оставаясь незамеченным до формирования адаптивного иммунного ответа, происходящего через несколько недель. Относительная невидимость ВГВ для врожденного сенсорного аппарата клеток, вероятно, отражает его стратегию репликации, при этом реплицирующийся вирусный геном защищен частицами вирусного капсида в цитоплазме.*
- *Контроль иммунной системы над репликацией ВГВ начинается тогда, когда активированные ВГВ-специфические CD8+ Т-клетки, попадая в печень, способны распознавать антигены, уничтожать инфицированные клетки и секретировать ИФН-γ, являющийся триггером, усиливающим воспалительный процесс и обладающий нецитопатической противовирусной активностью в отношении ВГВ.*
- *Формирование эффективного ВГВ-специфического CD8+ Т-клеточного ответа зависит от активации АПК, в частности дендритных клеток.*
- *Ключевую роль в активации АПК играют ВГВ-специфические CD4+ Т-клетки.*
- *Результатом отсутствия активации АПК является функционально нарушенный ответ CD8+ Т-клеток. Причина – внутripеченочное примирование ВГВ-экспрессирующими гепатоцитами, что обычно приводит к персистирующей инфекции.*

Инкубационный период продолжается от 45 до 180 дней. Длительность инкубационного периода определяется инфицирующей дозой и возрастом ребенка. При переливании крови (при массивном инфицировании) инкубационный период составляет 1,5-2 месяца, при бытовом инфицировании – 4-6 месяцев. У детей первых месяцев жизни инкубационный период короче, чем у детей старших возрастных групп.

Код по МКБ-10

B16 – Острый гепатит В

B16.2 – Острый гепатит В без дельта-агента с печеночной комой

B16.9 – Острый гепатит В без дельта-агента и без печеночной

Примеры формулировки диагноза: B16.9 Острый вирусный гепатит В, желтушная форма, средней степени тяжести. B16.9; Острый вирусный гепатит В без дельта-антигена, фульминантная форма.

Клиническая картина

Начальный (преджелтушный период). Заболевание, как правило, начинается постепенно, продолжительность начального периода составляет в среднем около 5 дней. Основные проявления в этом периоде – повышение температуры тела, вялость, слабость и диспептические нарушения (снижение аппетита, тошнота, рвота). Миалгии и артралгии, часто наблюдаемые у взрослых пациентов с ОВГ В, у детей регистрируются редко. В отличие от гепатита А катаральные проявления не характерны для преджелтушного периода гепатита В.

Желтушный период. В отличие от гепатита А, при гепатите В с появлением желтухи симптомы интоксикации не ослабевают, наоборот, могут усилиться. Другими значимыми проявлениями в этом периоде являются гепатомегалия, холурия и ахолия. Выраженность желтухи определяются тяжестью гепатита. Клинические и лабораторные критерии тяжести при ОВГ В такие же, как и при ОВГ А.

При тяжелых формах ОВГ В возможно развитие геморрагического синдрома (появление геморрагической сыпи, носовых кровотечений).

Лабораторные изменения в этом периоде характеризуются:

- повышением в крови активности трансаминаз АЛТ, АСТ;
- гипербилирубинемией за счет увеличения уровня прямой фракции билирубина, повышением уровня ГГТП, ЩФ;
- снижением в крови общего белка, альбуминов, ПТИ, фибриногена.

Специфическая диагностика. Традиционно диагностика гепатита В ассоциируется с определением в крови HbsAg – маркер инфицированности организма ВГА. Однако, ключевыми маркерами являются ДНК ВГВ, HbeAg, IgM-HbcoreAg, обнаружение которых в крови ассоциируется с репликацией ВГВ. Другими значимыми маркерами гепатита В являются анти-HbsAg, анти-HbeAg и IgG-

HbcoreAg, обнаружение которых свидетельствует о наступлении периода реконвалесценции. Клиническое значение выявления различных маркеров гепатита В представлено в таблице 9.

Продолжительность желтушного периода при ОВГ В колеблется от 7-10 дней до 1,5-2 мес. У 10% детей наблюдается затяжное течение – сохраняется гиперферментемия в течение 4-6 мес.

Таблица 9

Интерпретация результатов лабораторных исследований

Маркер гепатита В	Клиническое значение
<i>HbsAg</i>	Маркер инфицированности организма вирусом гепатита В появляется через 1,5 месяца после инфицирования, достигает максимальной концентрации в преджелтушном и начале желтушного периода и исчезает у большинства больных в течение 3 мес. после инфицирования (4-6 недель клинического периода)
<i>HbeAg</i>	Указывает на репликацию ВГВ в гепатоцитах и высокую инфекционность крови. Появляется практически одновременно с <i>HbsAg</i> , циркулирует в крови 2-3 недели, исчезает за 1-3 недели до исчезновения <i>HbsAg</i>
<i>IgM-HbcoreAg</i>	Один из наиболее ранних сывороточных маркёров ОВГ В появляется раньше других антител (иногда уже в конце инкубации) и сохраняется в среднем до 1 года после начала ОВГВ
<i>IgG-HbcoreAg</i>	Появляется несколько позже <i>IgM-HbcoreAg</i> и циркулирует в крови многие годы, являясь маркёром перенесённой <i>HBV</i> -инфекции или ХВГ В
Антитела-<i>HbeAg</i>	Появляются через 1-2 недели после исчезновения <i>HBeAg</i> (обычно на 2-3 неделе желтушного периода), сохраняются длительное время. Косвенно отражают завершение репликации
Антитела-<i>HbsAg</i>	Наличие их в крови отражает постинфекционный или поствакцинальный иммунитет. Обнаруживаются после исчезновения <i>HBsAg</i> обычно через 1-4 нед. (так называемая фаза “окна”)

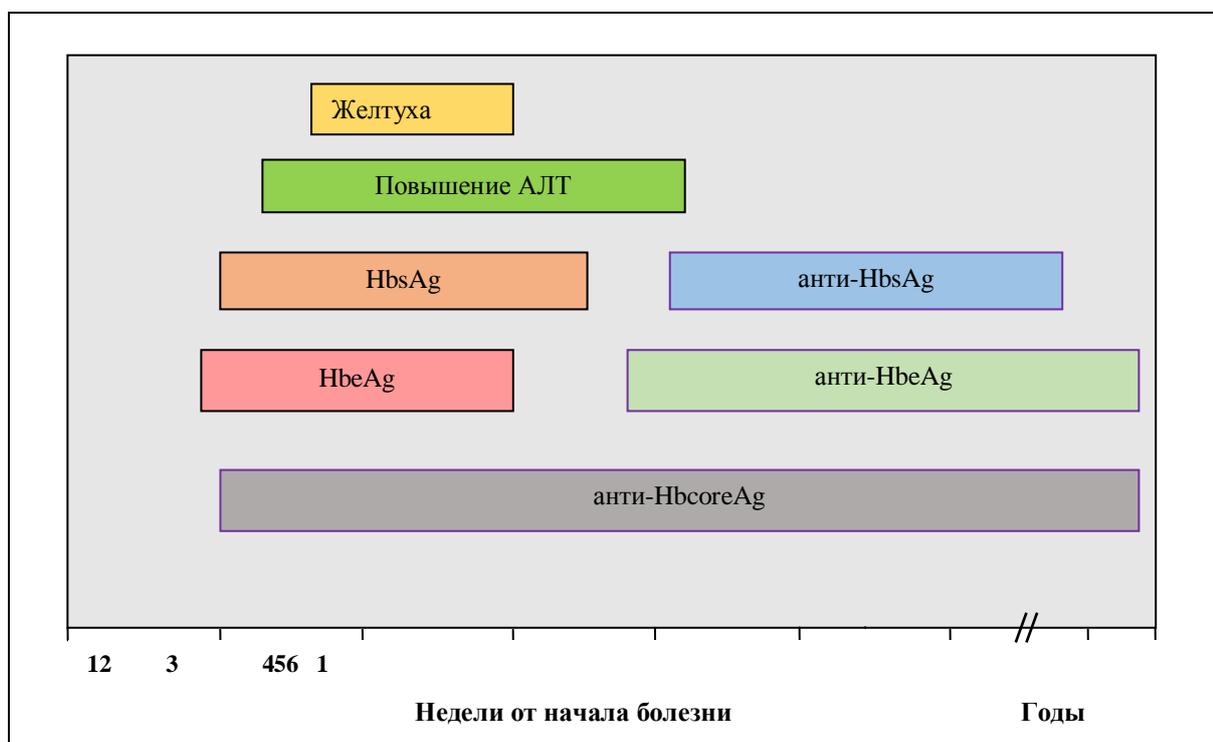


Рис. 5. Течение острого вирусного гепатита В

ФУЛЬМИНАНТНАЯ ФОРМА ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

Диагностические критерии фульминантного гепатита (ФГ) впервые были сформулированы в 1970 г. *Trey C.* и *Davidson C.S.* Авторы определили его как клинический синдром, характеризующийся массивным некрозом печени на фоне выраженного нарушения функции печени, проявляющегося прогрессирующей желтухой, печеночной комой и атрофией печени, развивающейся через 8 недель от появления первых симптомов заболевания у лиц с отсутствием предшествующей истории заболевания печени. До трансплантации печени выживаемость пациентов с ФГ составляла менее 15%, в настоящее – более 65%.

Причины: Наиболее частые причины острой печеночной недостаточности во всем мире включают: ВГА и ВГВ, передозировка парацетамола, идиосинкразические реакции на лекарства, прием внутрь токсинов и метаболические нарушения (табл. 10). Известно о нескольких случаях фульминантного гепатита, обусловленного ВГС. У значительной части пациентов причина фульминантного гепатита остается неустановленной.

Основные причины развития фульминантного гепатита

Причины	Заболевания
Вирусы	Вирусы гепатитов <i>A, B, C, D, E</i> , вирус простого герпеса, вирус <i>Эпштейна-Барр</i> , аденовирус <i>F41</i>
Токсические дозы лекарств	Ацетаминофен (парацетамол), изониазид, тетрациклин, метотрексат, четыреххлористый углерод, амфетамины, мухоморный токсин
Метаболические заболевания	Болезнь <i>Вильсона</i> , дефицит альфа-1-антитрипсина, галактоземия, тирозинемия, синдром <i>Рея</i>
Сосудистые	Синдром <i>Бадда-Киари</i> , веноокклюзионная болезнь, шок, сердечная недостаточность
Ассоциированные с беременностью	<i>HELLP</i> -синдром
Другие	Аутоиммунный гепатит

Клинические критерии:

- острая печеночная энцефалопатия (стадии определяются в соответствии с критериями *West-Haven* – приведены в табл. 5);
- симптом «пустого подреберья»: печень, увеличенная вначале заболевания, с развитием печеночной недостаточности начинает сокращаться в размерах, уходит за край реберной дуги;
- геморрагический синдром – геморрагическая сыпь, кровотечения (носовые, желудочно-кишечные и др.).

Пациенты с фульминантным гепатитом восприимчивы к бактериальным и грибковым инфекциям. Развитие тяжелых бактериальных и грибковых инфекций сопровождается синдромом системного воспалительного ответа (ССВО). Частота бактериемии при фульминантном гепатите составляет 22-80% больных, частота фунгемии – 32%;

Лабораторные критерии:

- ✓ гипербилирубинемия: развитие желтухи вначале заболевания сопровождается повышением в крови билирубина за счет прямой фракции, с развитием печеночной недостаточности отмечается инверсия гипербилирубинемии с преобладанием в крови непрямой фракции билирубина;
- ✓ снижение белковосинтетической функции: отмечается снижение в крови уровня ПТИ, общего белка и альбумина;
- ✓ гипокоагуляция: повышение МНО, удлинение АЧТВ;
- ✓ гиперферментемия: повышение в крови активности печеночных трансаминаз.

Исходы ОВГ В аналогичны тем, которые отмечаются после перенесенного ОВГА и включают:

- выздоровление с полным восстановлением функции печени;
- постгепатитную гепатомегалию;
- формирование дискинезии желчевыводящих путей;
- формирование хронического течения гепатита В (как правило, хронический гепатит В, развивается как первично-хронический процесс);
- летальный исход (при развитии фульминантной формы).

Фактором для прогноза выживаемости при фульминантном гепатите является степень выраженности энцефалопатии.

- ✓ *Спонтанное выздоровление более вероятно при более низкой степени энцефалопатии и составляет 65%-70% у пациентов с энцефалопатией I-II степени и менее 20% у пациентов с энцефалопатией IV степени.*
- ✓ *Основные причины летального исхода при фульминантной форме гепатита – отек мозга и полиорганная недостаточность.*

Лечение. Общие принципы терапии ОВГ В такие же, как и при ОВГ А. Лечение фульминантной формы гепатита включает следующие направления:

- дезинтоксикационная терапия (введение физиологического раствора, раствора альбумина);
- экстракорпоральные методы детоксикации;

✓ *Экстракорпоральные системы поддержки печени делятся на биологические, небιологические (искусственные) и биоискусственные (гибридные методы). Потенциальная польза экстракорпоральной детоксикации – улучшение условий для регенерации печени и клинического выздоровления.*

✓ *Экстракорпоральные системы поддержки могут предотвратить развитие необратимой полиорганной недостаточности и снизить необходимость трансплантации печени.*

✓ *Современные устройства экстракорпоральной поддержки печени у пациентов с острой и хронической печеночной недостаточностью улучшают выживаемость пациентов.*

- интубация и седация – необходима пациентам с прогрессирующей энцефалопатией III или IV степени в связи с развитием отека мозга;

- лечение гипокоагуляции: введение свежезамороженной плазмы, криопреципитата, препарата протромбинового комплекса (протромплекс). Использование отдельных факторов свертывания крови, в частности препарата рекомбинантного VIIa фактора может способствовать формированию тромба путем образования комплексов с экспонированным тканевым фактором, а также усиливать активацию тромбоцитов;

- антибактериальная терапия: согласно рекомендациям AASLD, при отсутствии активной инфекции антибиотикотерапия и противогрибковая терапия должны рассматриваться для всех пациентов с энцефалопатией III-IV ст. или с признаками ССВО. Эмпирическая антибиотикотерапия зависит от данных антимикробного надзора в конкретном отделении и результатов бактериологического исследования пациента;

- трансплантация печени – является «золотым стандартом» лечения необратимой печеночной недостаточности и улучшает выживаемость пациентов.

Профилактика

Специфическая. Активная иммунопрофилактика (вакцинация). Вакцинация от гепатита В включена в Национальный календарь прививок Российской Федерации и является обязательной для детского населения. Эффективность вакцинации от гепатита В составляет 95%. Используются генно-инженерные вакцины: Регевак В, Энджерикс В, Эувакс В, вакцина рекомбинантная дрожжевая. Кроме моновакцин от гепатита В, применяются также комбинированные вакцины, в состав которых входит вакцина от гепатита В: АКДС-геп и Бубо-Кок (вакцины для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша и гепатита В); Бубо-М (вакцина для профилактики дифтерии, столбняка и гепатита В); Инфанрикс гекса (вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита и инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b).

Активной иммунизации подлежат только лица, в крови у которых не выявляются маркеры ВГВ (HbsAg, анти-HbsAg, анти-HbcoreAg).

Вакцинация от гепатита В проводится по схемам:

- ✓ детям, рожденным от неинфицированных ВГВ матерей: 0-1-6 мес.
- ✓ детям, рожденным от матерей, инфицированных ВГВ: 0-1-2-12 мес.
- ✓ экстренная вакцинация (перед операцией с массивной гемотрансфузией): 0-7-21-й день с введением 4-й дозы через 12 мес.

Пассивная иммунопрофилактика. Детям группы риска (рожденным от матерей, инфицированных ВГВ, особенно рожденным с весом менее 2000 г) рекомендуется кроме вакцинации от гепатита В введение специфического иммуноглобулина от гепатита В (Неогепатект или Антигеп).

Неогепатект вводится в дозе 20 МЕ/кг (0,4 мл/кг, не менее 2 мл) внутривенно, Антигеп – 100 МЕ внутримышечно.

Вакцинация от гепатита В недоношенных детей:

- ✓ Дети с весом <2000 г, матери которых не являются носителями HbsAg, прививаются с 1 мес. возраста;
- ✓ Если мать является носителем HbsAg – дети с любым весом прививаются при рождении, детям с массой <2000 г дополнительно вводят специфический иммуноглобулин от гепатита В

Неспецифическая:

- скрининг донорской крови на маркеры гепатита В. Основным маркером, определяемым в крови с целью установления инфицированности человека ВГВ, является HbsAg. Для верификации HbsAg-негативного гепатита В (оккультного гепатита В) рекомендуется проведение тестов на определение в крови анти-HBcoreAg (общие) (встречаемость в 100,0% случаев) и анти-HBeAg (встречаемость в 93,3% случаев);
- инактивация препаратов донорской крови (химические методы);
- дезинфекция медицинского оборудования многоразового пользования.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

Вирус гепатита С (ВГС) – это небольшой РНК-вирус, принадлежащий к семейству *Flaviviridae*. ВГС был идентифицирован группой американских ученых во главе с *M. Houghton* в 1989 г. Вирион имеет внешнюю липидную оболочку (E1 и E2) и внутренний

нуклеокапсид. Внутри нуклеокапсида находится единичная молекула одноцепочечной РНК с положительной полярностью длиной приблизительно 9,5 килобазы (рис. 6).

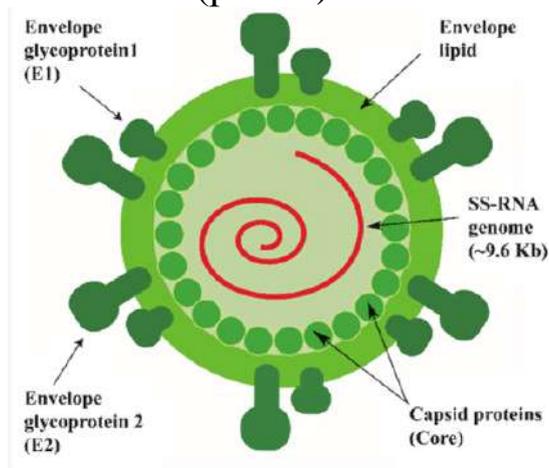


Рис. 6. Структура вируса гепатита С
(Источник: *Sagar Aryal*, 2021)

РНК ВГС транскрибируется в большой полипротеин, который впоследствии расщепляется на несколько полипептидов, помеченных с 5'-3'-конца: ядро, оболочка 1 и 2 и неструктурные белки NS2, NS3, NS4 и NS5A и NS5B (рис. 7).

Область NS3 кодирует вирусную геликазу и протеазу.

Область NS5A кодирует полипептид, который необходим для производства и поддержания репликативного комплекса.

Область NS5B кодирует вирусную РНК-зависимую-РНК-полимеразу, которая необходима для репликации.

Области NS3, NS5A и NS5B являются мишенями действия противовирусных препаратов прямого действия.

ВГС по сравнению с вирусом гепатита В имеет короткий период полужизни и высокий уровень репликации. Эти показатели для ВГС составляют – около 3 часов и $1,1 \times 10^{12}$ вирионов в день, для ВГВ – 24 часа и 10^{11} вирионов в день.

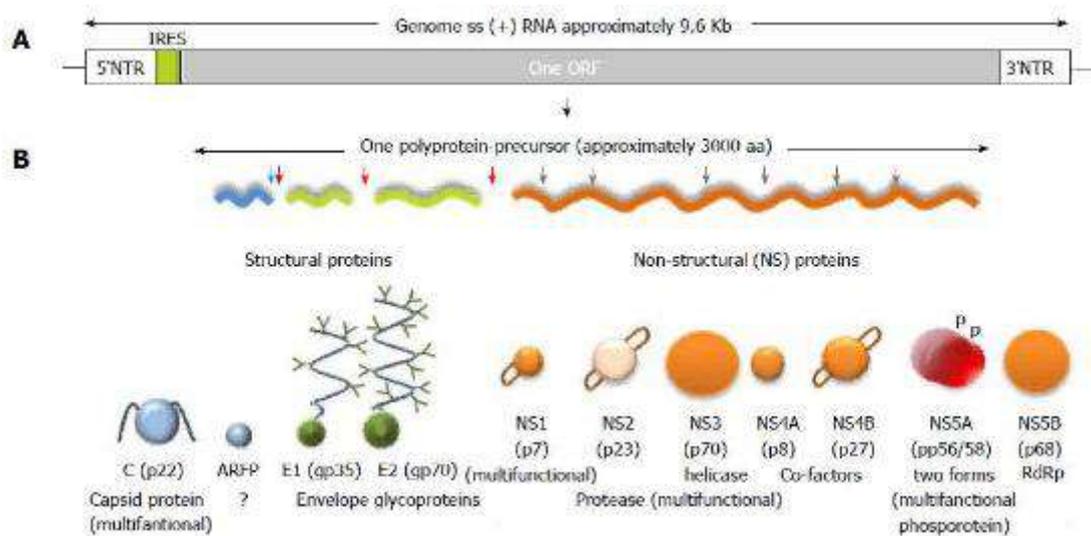


Рис. 7. Геном вируса гепатита С

А. Две нетранслируемые области (5'-и 3' - NTR) расположены по бокам одной открытой рамки считывания (ORF), показанной серым цветом.

В. Предшественник полипротеина, состоящий примерно из 3000 аминокислот, транслируемых из одного ORF. Показаны 3 структурных белка - капсидный белок (показан синим цветом) и два белка оболочки (показаны зеленым цветом) и 7 неструктурных (NS) белков NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B (показаны оранжевым цветом), которые участвуют в расщеплении, сборке, транскрипции и некоторых других функциях. Альтернативный белок рамки считывания (ARFP), который перекрывается с последовательностью капсидного белка, показан синим цветом.

Источник: Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. World J Hepatol 2018; 10(2): 186-212 [PMID: [29527256](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527256/) DOI: [10.4254/wjh.v10.i2.186](https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i2.186)]

ВГС характеризуется высокой генетической вариабельностью. В настоящее время выделяют 6 генотипов и более 90 субтипов ВГС, которые имеют определенные особенности распространенности в мире. При генотипировании ВГС, проведенном в различных регионах мира, было установлено, что наибольшее распространение имеют генотипы 1a, 1b, 2a, 2b и 3a. Они доминируют в Европе, Северной Америке, Азии и Океании. Генотип вируса во многом определяет эффективность стандартной противовирусной терапии (пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином), при которой частота устойчивого вирусологического ответа (УВО)

варьирует в пределах 50-90%. На протяжении двух последних десятилетий генотипирование имело важное значение при выборе схем противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С. Высокая изменчивость ВГС является также препятствием к созданию эффективной вакцины против данной инфекции.

Как и ВГВ, ВГС может индуцировать развитие гепатоцеллюлярной карциномы.

ВГС инактивируется при температуре +60°C в течение 30 минут, а при температуре 100°C – за 2 минуты.

Код по МКБ-10

<i>B17.1 Острый гепатит С</i> <i>B18.2 Хронический гепатит С</i>

Клиническая картина

Острый гепатит С часто протекает инapparантно, субклинически и поэтому диагностика их чрезвычайно затруднена.

Манифестный вариант ОВГС регистрируют в 10-20% случаев. Продромальный период стёртый, могут быть незначительные проявления интоксикации и диспептического синдрома. Желтушный период (отмечается менее чем у половины больных) – кратковременный (5-7 дней), желтуха незначительная, интоксикация умеренная. В целом клинически, острый гепатит С протекает гораздо легче, чем острые гепатиты А и В. Острая фаза гепатита С может закончиться выздоровлением, однако в большинстве случаев она сменяется длительным персистенцированием вируса и хронизацией процесса.

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ D

Вирус гепатита D (ВГD) был открыт в 1977 г. итальянским исследователем М. Rizzetto. ВГD – сферическая частица с диаметром около 36 нм, состоящая из ядра и внешней оболочки, образованной Hbs-AgВГВ (рис. 8). Поэтому ВГD встречается только у лиц, инфицированных вирусом гепатита В. Геном вируса представлен однонитевой РНК. Репликация ВГD происходит только в клетках печени.

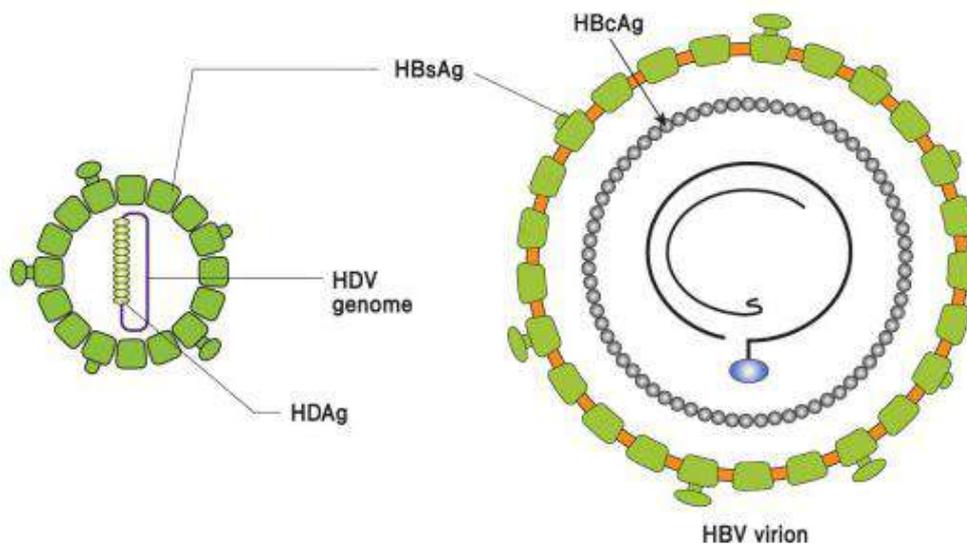


Рис. 8. Структура вируса гепатита D

(Источник: Wang-ShickRyu, *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*, 2017)

Известно 8 генотипов ВГД. Наиболее распространенным в мире является генотип 1, с доминированием в Европе и Северной Америке. 2 генотип превалирует в Азии, странах Ближнего Востока и Египте, 3 генотип – в Южной Америке, 4 генотип – в Японии, Китае, Тайване, 5-8 генотипы – в Африке (генотипы 5-7 обнаруживаются также в странах Европы из-за миграции). На территории Российской Федерации циркулирует преимущественно генотип 1, в Республике Саха (Якутия) выделяется также 2 генотип. При 2 и 4 генотипах вируса наблюдается меньшая частота формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

✓ *Генотип 1 ВГД ассоциируется с более тяжелым течением заболевания, прогрессированием в цирроз печени и развитием гепатоцеллюлярной карциномы*

Эпидемиология

Источник инфекции – больной острой или хронической формой гепатита D.

Пути передачи ВГД:

- *парентеральный*; риску инфицирования ВГД подвержены реципиенты препаратов донорской крови (например, больные гемофилией), медицинские работники (хирурги, трансфузиологи, лабораторные сотрудники, работающие с образцами крови);
- *перинатальный* (встречается редко).

Острый гепатит дельта. Выделяют 2 варианта гепатита D, существенно отличающихся по течению и исходам: коинфекция и суперинфекция.

При коинфекции оба вируса (ВГВ и ВГD) попадают в организм одновременно, при этом наблюдаются 2 волны активности гепатита: первая обусловлена ВГВ, вторая (через 2-4 нед.) – ВГD. Инкубационный период при коинфекции составляет в среднем от 8 до 10 нед. При коинфекции в подавляющем большинстве случаев (более 95%) заболевание имеет циклическое течение и заканчивается спонтанным выздоровлением и элиминацией как маркеров ВГВ (HbsAg, ДНК ВГВ), так и ВГD (IgM-ВГD, РНКВГD). При этом течение острого гепатита D обычно клинически неотличимо от острого гепатита В (в ряде случаев описаны 2 волны обострения заболевания или желтухи). Менее чем в 5% случаев возможно развитие хронического гепатита D, а также фульминантной печеночной недостаточности.

При суперинфекции ВГD попадает в организм человека с хронической HBV-инфекцией. Инкубационный период при суперинфекции составляет 3-4 нед. В этом случае, более чем в 90% случаев отмечается развитие хронического гепатита D. Менее чем в 10% случаев суперинфекция ВГD может разрешиться самостоятельно с сохранением или даже элиминацией ВГВ. При суперинфекции ВГD значительно часто развивается фульминантная форма гепатита.

Маркеры вирусного гепатита дельта

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">✓ обнаружение в крови маркеров гепатита дельта: РНК ВГD, анти ВГD;✓ обнаружение в крови маркеров гепатита В: HbsAg |
|---|

Лечение такое же, как и при остром гепатите В, строится с учетом тяжести клинических проявлений и течения болезни.

Профилактика гепатита D направлена на предупреждение развития гепатита В и включает как специфическую, так и неспецифическую профилактику гепатита В (описано в разделе профилактики острого вирусного гепатита В).

Х. ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ (ХВГ)

ХВГ – воспалительный процесс в печени, продолжительностью более 6 месяцев, проявляющийся печеночной и внепеченочной симптоматикой, с возможным развитием фиброза и цирроза печени. ХВГ вызывают вирусы с парентеральным механизмом передачи – ВГВ, ВГС и ВГД. До 2/3 всех ХВГ обусловлены ВГС, до 1/3 – ВГВ, значительно реже – ВГД.

Коды ХВГ по МКБ-10

<i>V18. Хронический вирусный гепатит</i>
<i>V18.0 Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом</i>
<i>V18.1 Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента</i>
<i>V18.2 Хронический вирусный гепатит С</i>
<i>V18.8 Другой хронический вирусный гепатит</i>
<i>V18.9 Хронический вирусный гепатит неуточненный</i>

Патофизиология ХВГ. Вирусы гепатитов В и С могут вызывать не только острые и хронические формы гепатита, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, но и поражать другие органы и системы – т.н. внепеченочные проявления. В патогенезе ХВГ ведущее значение имеют взаимоотношения факторов хозяина (система HLA, возраст, состояние противовирусного иммунитета) и вируса (внепеченочная репликация вирусов и возможное воздействие их на ткани, локальное образование иммунных комплексов под влиянием вирусных антигенов, формирование аутоантител, реагирующих с тканевыми антигенами, отложение циркулирующих иммунных комплексов в органах и тканях).

В настоящее время установлена репликация ВГВ в: мононуклеарных клетках крови, лимфатических узлах, селезенке, костном мозге, макрофагах, тканях почек, надпочечников, поджелудочной железы, кишечника, кожи, базальных кератиноцитах, эпителиальных клетках экзокринных желез, стромальных фибробластах и нервных клетках.

Репликация ВГС также доказана в периферических мононуклеарных клетках и клетках костного мозга, преимущественно в В-лимфоцитах, в миокарде у пациентов при миокардите или кардиомиопатии, в коже, эпителии протоков экзокринных желез, эндотелии сосудов при криоглобулинемическом синдроме.

При криоглобулинемическом гломерулонефрите цепи РНК и антигены ВГС, а также IgM, IgG к ВГС выявляют в местах повреждения почечных канальцев, антигены ВГС находят в сосудах интерстициальной ткани почек. Репликация ВГС также отмечена в цитоплазме клеток фолликулов лимфатических узлов. Репликация в моноклеарных клетках позволяет ВГВ и ВГС «ускользнуть» от иммунного ответа и длительно персистировать в организме хозяина, что способствует формированию системности поражения.

Иммунопатологические реакции в ответ на вирусы гепатита В и С, формируемые вирусинфицированными иммунокомпетентными клетками, реализуются в иммуноклеточные (лимфомакрофагальные инфильтраты, гранулематоз) и иммуннокомплексные реакции (васкулиты различной локализации), обеспечивающие широкий спектр внепеченочных поражений при ХВГ.

Диагностические критерии ХВГ (общие положения)

Анамнестические:

- неблагоприятный парентеральный анамнез: трансфузии крови и её препаратов, гемодиализ, инъекции, оперативные вмешательства, стоматологические манипуляции;
- для взрослых пациентов – половые контакты с лицом, инфицированным вирусом (вирусами) гепатитов (ВГВ, ВГС, ВГD);
- дети, рождённые от инфицированных вирусом (вирусами) гепатитов (ВГВ, ВГС, ВГD, возможно ВГG) матерей.
- тесный бытовой контакт с инфицированным вирусом (вирусами) гепатитов (ВГВ, ВГС, ВГD) членом семьи.

Клинические. ХВГ характеризуется бессимптомным течением или скудной клинической симптоматикой.

Основные синдромы, развивающиеся при ХВГ

Печеночные проявления ХВГ:

- Астенический синдром является наиболее часто выявляемым синдромом при ХВГ. Проявляется слабостью, повышенной утомляемостью, снижением работоспособности.
- Гепатомегалия – нередко основной и единственный клинический признак ХВГ. В большинстве случаев отмечается равномерное увеличение правой и левой долей печени. При активном процессе консистенция печени умеренно плотная, край заострён, пальпация болезненна. Снижение активности воспалительного процесса обычно сопровождается уменьшением размеров печени и её болезненности при пальпации (консистенция при этом существенно

не меняется). Отсутствие гепатомегалии может также наблюдаться у больных с уже сформировавшимся циррозом печени.

- Болезненность в области печени встречается часто, как правило, постоянная, ноющая, усиливается после физической нагрузки, связана с воспалительной инфильтрацией и отеком капсулы печени и серозных оболочек (перигепатит), либо с воспалительными изменениями со стороны желчевыводящих путей. Может отмечаться чувство тяжести, переполнения в области правого подреберья, независящее от приёма пищи.

- Спленомегалия. Увеличение селезенки не столь постоянно, как увеличение печени. Значительного увеличения селезенки обычно не бывает. Спленомегалия выражена, как правило, при наличии цирроза печени.

- Диспептический синдром характеризуется тошнотой, усиливающейся после еды и приёма лекарств, горечью во рту, отрыжкой. Этот синдром может быть связан с нарушением дезинтоксикационной функции печени и сопутствующим поражением поджелудочной железы, гастродуоденальной зоны, жёлчного пузыря и желчевыводящих путей.

- Желтуха кожи и слизистых встречается редко. Желтуха обусловлена нарушением экскреторной функции печени и внутрипечёночным холестазом. Развитие желтухи нередко сопровождается кожным зудом и расчёсами на коже.

- «Лакированный язык» – ярко-красная окраска языка, имеющего гладкую, «лакированную» поверхность, связывают с нарушением обмена витаминов.

- Геморрагический синдром встречается у половины больных с ХВГ. Характеризуется геморрагической сыпью (петехии, экхимозы) на кожных покровах туловища и конечностей, носовыми кровотечениями. Развитие геморрагического синдрома при ХВГ обусловлено снижением белковосинтетической функции печени (снижение синтеза факторов свертывания крови) и тромбоцитопенией.

Внепеченочные проявления ХВГ

ХВГ, кроме поражения ключевого органа мишени – печени, часто сопровождается распространением инфицирования и на другие ткани организма, результатом которого является вовлечение в патологический процесс различных органов и систем. Внепеченочная репликация ВГВ и ВГС при хроническом течении гепатита

предполагает системность проявлений, что наблюдается у 25-35% пациентов с ХВГ В и у 40-75% при ХВГ С. Спектр внепеченочных проявлений (ВПП) при ХВГ представлен на рис. 9.

Спектр ВПП при ХВГ:

- аутоиммунные (CREST-синдром, миокардиты с последующей трансформацией в кардиомиопатию, антифосфолипидный синдром);
- нейромышечные (периферическая полинейропатия, синдром Гийена-Барре);
- суставные (артриты, артралгии);
- сосудистые (узелковый периартериит, некротизирующий васкулит);
- кожные (красный плоский лишай, поздняя кожная порфирия);
- эндокринные (сахарный диабет 2-го типа, аутоиммунный тиреоидит);
- гематологические (идиопатическая тромбоцитопения, смешанная криоглобулинемия, В-клеточная лимфома неходжкинского типа, макроглобулинемия, апластическая анемия, гиперэозинофильный синдром);
- почечные (хронический гломерулонефрит).

Одними из наиболее частых внепеченочных проявлений ХВГ являются сосудистые признаки – сосудистые звездочки и пальмарная эритема.

- *Сосудистые звёздочки* (телеангиоэктазии) состоят из пульсирующей центральной части и лучеобразно расходящихся сосудов, напоминающих ножки паучка. Располагаются на коже и слизистых, могут иметь размеры от 1 мм до 10 мм в диаметре. Количество и величина их тем больше, чем тяжелее поражение печени.

- *Пальмарная эритема* («печёночные ладони») – симметричное пятнистое покраснение ладоней и подошв, особенно выраженное в области тенара и гипотенара, иногда сгибательных поверхностей пальцев.

Возникновение сосудистых звёздочек и «печёночных ладоней» связывают с повышением количества эстрогенов в крови, периферической вазодилатацией и артериовенозным шунтированием. Сосудистые звёздочки и «печёночные ладони» коррелируют с биохимическими и морфологическими признаками активности

процесса. Улучшение функционального состояния печени сопровождается уменьшением числа сосудистых звёздочек или их исчезновением, гиперемия ладоней остаётся значительно дольше (часто до биохимической ремиссии).

Большая часть внепеченочных проявлений этих заболеваний идентична для ХВГ В и ХВГ С, но при ХВГВ встречаются также легочные (фиброзирующий альвеолит, легочный гранулематоз, легочный васкулит, плеврит) и экзокринные проявления (синдром Шегрена, острый и хронический панкреатит, хронический гастрит), которые нехарактерны для ВГС. Более подробное описание внепеченочных проявлений при ХВГ В и ХВГ С приводится в соответствующих разделах.

В настоящее время известны 3 механизма развития ВПП при ХВГ: иммунологические нарушения, метаболические нарушения и нарушения гепатокиновой и цитокиновой регуляции.

Иммунологические нарушения при ХВГ характеризуются продукцией аутоантител, высвобождением тканевых антигенов и синтезом антител к ВГВ и ВГС. Результатом этих процессов является образование иммунных комплексов, которые в последующем фиксируются в сосудистой стенке, синовиальной мембране и клубочковой мембране. Таким образом, формируются аутоиммунный гепатит, а также внепеченочные проявления.



Рис. 9. Внепеченочные проявления ХВГ В и ХВГ С

Метаболические нарушения. Известно, что одним из результатов действия ВГС на гепатоциты является развитие стеатоза печени. При этом развитие и выраженность стеатоза печени зависят от скорости репликации ВГС, увеличения липогенеза de novo, формирования инсулинорезистентности, нарушения окисления

жирных кислот, а также окислительного стресса. При этом стеатоз печени рассматривается как особенность ХВГС, а также как обязательное условие, определяющее персистенцию и репликацию ВГС. Стеатоз печени вызывает более быстрое прогрессирование фиброза печени и увеличивает риск развития ГЦК. Кроме того, стеатоз вызывает развитие таких ВППХВГ С, как диабет, метаболический синдром и атеросклероз. Актуальным является факт, что наличие стеатоза снижает эффективность противовирусного лечения, в том числе с применением новых прямых противовирусных препаратов.

Нарушения гепатокиновой и цитокиновой регуляции. ВГВ и ВГС могут изменять естественную гепатокиновую и цитокиновую регуляцию, что способствует формированию системных проявлений заболеваний печени: кожных проявлений, изменений костной системы, патологии системы кровообращения, формированию гепаторенального синдрома, провоцирует формирование воспалительных и функциональных заболеваний кишечника, вызывает психологические и когнитивные расстройства, снижение остроты зрения.

Лабораторные исследования:

а) биохимические:

- повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ);
- диспротеинемия (повышение уровня гамма-глобулинов, снижение уровня альбумина);
- повышение уровня билирубина (преимущественно за счёт прямой фракции);

б) серологические: определение маркёров вирусных гепатитов с установлением уровня репликации вируса.

Иммуноферментный анализ (см. раздел, посвящённый острым вирусным гепатитам).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Позволяет определить активную репликацию вирусов посредством выявления вирусной нуклеиновой кислоты (ДНК, РНК). ПЦР является наиболее чувствительным и специфичным методом для диагностики активной инфекции (даёт возможность установить присутствие одной или нескольких молекул в образце сыворотки).

Инструментальные исследования

- *УЗИ печени, селезёнки* позволяет оценить размеры, структуру органов, состояние портального кровообращения (для хронических

гепатитов характерны: повышение эхогенности паренхимы, уплотнения по ходу сосудов печени; в то же время УЗ-картина может быть неизменённой при слабой выраженности патологического процесса; при развитии цирроза печени увеличиваются размеры селезёнки и диаметр портальной и селезёночной вен).

- *Пункционная биопсия печени* даёт возможность оценить активность и стадию процесса на основании морфологической характеристики, а также выявить вирус и его антигены. В целом для ХВГ характерно: дистрофия и некроз гепатоцитов, лимфомакрофагальная инфильтрация и разрастание соединительной ткани в любом отделе печёночных долек.

Гистологические изменения при ХВГ могут быть разной выраженности и распространённости и оцениваются по индексу гистологической активности (табл. 11) и степени фиброза (табл. 12).

Для оценки степени фиброза в настоящее время широко используются *неинвазивные методы исследования*: не прямые (Фибротест, APRI, FIB-4) и прямые (эластография печени). Привлекательность этих методов обусловлена возможностью избежать проведения биопсии печени.

Таблица 11

Морфологическая диагностика некрвоспалительной степени активности хронического гепатита

Степень активности	Шкала		
	<i>METAVIR</i>	<i>Knodell (IV)</i>	<i>Ishak</i>
минимальная	A1	0-3	0-3
слабовыраженная	A1	4-5	4-6
умеренная	A2	6-9	7-9
выраженная	A3	10-12	10-15
выраженная, с мостовидными некрозами	A3	13-18	16-18

Таблица 12

Морфологическая диагностика стадии фиброза печени

Стадия фиброза	Шкала		
	<i>METAVIR</i>	<i>Knodell (IV)</i>	<i>Ishak</i>
Нет фиброза	F0	0	0
Портальный фиброз нескольких портальных трактов	F1	1	1
Портальный фиброз большинства портальных трактов	F1	1	2

Несколько мостовидных фиброзных септ	F2	3	3
Много мостовидных фиброзных септ	F3	3	4
Неполный цирроз	F4	4	5
Полностью сформировавшийся цирроз	F4	4	6

Метод Фибротест – панель биохимических показателей (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин и др.) и острофазных белков (альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, ферритин и др.), исследуемых в крови пациента и рассчитываемых специальной компьютерной программой. Анализ изменений уровней этих показателей позволяют косвенно судить о стадии фиброза (табл. 13).

Индекс APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) – простой и доступный для использования в большинстве медицинских учреждений показатель, рассчитываемый как соотношение АСТ к количеству тромбоцитов. Многочисленные исследования показывают умеренную диагностическую ценность APRI в диагностике фиброза печени: чувствительность и специфичность в отношении фиброза F2 и F4 у пациентов с ХВГ С составляет 78-88% и 63-76%, соответственно.

Таблица 13

Критерии оценки Фибротеста

<i>Фибротест</i>	<i>Стадия фиброза по METAVIR</i>
0,75– 1,0	F4
0,73– 0,74	F3– F4
0,59– 0,72	F3
0,49– 0,58	F2
0,32– 0,48	F1– F2
0,28– 0,31	F1
0,22– 0,27	F0– F1
0– 0,21	F0

Формула расчета индекса APRI

$$APRI = \text{АСТ/верхняя норма АСТ} \times 100 / \text{тромбоциты} (\times 10^9/\text{л})$$

Интерпретация результатов: _если значение индекса больше 1,0, то вероятность значительного фиброза велика, если меньше 0,5, то с большой вероятностью можно утверждать об отсутствии значимого фиброза и, тем более, цирроза.

Тест FIB-4 предназначен для определения наличия/отсутствия значимого фиброза печени у пациентов, инфицированных ВИЧ и

вирусом гепатита С. Тест рассчитывается по параметрам: возраст пациента и результаты анализов крови (тромбоциты, АСТ, АЛТ).

Тест FIB-4 рассчитывается по формуле:

$FIB-4 \text{ (баллов)} = \text{возраст} \times \text{АСТ} / \text{тромбоциты} \times \text{АЛТ}$.

Интерпретация результата: <1,45 баллов – цирроз печени маловероятен; 1,45-3,25 – «слепая» зона; >3,25 – цирроз печени вероятен

Эластометрия печени – метод основан на определении скорости прохождения низкочастотной (50 Гц) механической волны, распространяющейся в ткани печени. Чем сильнее выражен фиброз, тем быстрее проходят волны. Оценка стадии фиброза печени методом эластографии представлена в табл. 14.

Согласно Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени 2015 г. «Эластография печени является наиболее точным неинвазивным методом выявления цирроза печени у больных с вирусными гепатитами» (уровень доказательности – А1).

К преимуществам эластометрии перед пункционной биопсией печени относятся: воспроизводимость, большая, чем при биопсии; оцениваемый объем ткани печени (в 100-200 раз больше); отсутствие противопоказаний; возможность динамического наблюдения за фиброзом; удобство применения для пациентов; безболезненность процедуры; простота выполнения исследования в амбулаторных условиях.

Таблица 14

Соответствие данных измерения плотности печени методом эластографии стадии повреждения печени по шкале METAVIR

Стадия фиброза (METAVIR)	Плотность печени (кПа)	Описание
F0	<6,2	Нет фиброза
F1	6,2-8,3	Минимально выраженный фиброз
F2	8,3-10,8	Слабо-выраженный фиброз
F3	10,8-14,5	Умеренно-выраженный фиброз
F4	>14,5	Цирроз

Гепатобилиарная сцинтиграфия – радиоизотопное исследование, дающее возможность определить поглотительно-выделительную функцию печени, оценить её размеры и структуру, а также печёночное кровообращение (при незначительной активности процесса на сцинтиграмме определяется увеличенная печень с

равномерным распределением радиофармпрепарата (РФП). Для активного процесса характерны значительное увеличение кардиопортального времени (время между пиками активности над сердцем и над печенью), большая печень, неравномерное накопление РФП по краям (нечёткие контуры), снижение накопления РФП в печени, иногда – неравномерное распределение РФП).

XI. ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ

Цирроз печени (ЦП) – диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов.

Формирование ЦП происходит в результате повреждения печеночной паренхимы и характеризуется избыточным отложением экстрацеллюлярного матрикса в результате увеличения синтеза его компонентов и уменьшения скорости их разрушения. Развитие фиброза сопровождается накоплением и отложением коллагена I, III, IV типов, ламинина, фибронектина, гликозамингликанов, протеогликанов, эластина в пространстве Диссе, что приводит к образованию соединительно-тканной мембраны в стенке внутريدольковых венозных капилляров.

Нарушение процессов обмена между кровью, поступающей через систему v.portae, и гепатоцитами приводит к развитию гипоксии и вовлечению последних в процесс фиброгенеза. В результате активного сокращения пресинусоидальных звездчатых клеток и расширения пространства Диссе, заполненных коллагеновыми волокнами, возникает блок току крови, поступающей по системе v.portae, повышается давление в v.portae, формируется синдром портальной гипертензии и включаются портокавальные шунты. При дальнейшем прогрессировании перечисленных изменений со временем происходит перестройка архитектоники печеночной ткани и развивается ЦП.

Фиброз печени развивается в несколько этапов (рис. 10).

Этап 1. Гибель поврежденных ВГВ и ВГС гепатоцитов, выделение из них лизосомальных ферментов, способствующие выбросу из внеклеточного матрикса цитокинов. Роль цитокинов в регуляции фиброза печени представлена в табл. 9.

Этап 2. Активация цитокинами и фрагментами погибших гепатоцитов клеток Купфера в синусоидах печени с привлечением гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов.

Этап 3. Выделение клетками Купфера, гранулоцитами, лимфоцитами и моноцитами факторов роста – тромбоцитарного фактора роста (PDGF), трансформирующего фактора роста (TGF)- β .

Этап 4. Активация звездчатых печеночных клеток (клеток Ито), трансформация их в миофибробласты с образованием большого количества коллагена и другого внеклеточного матрикса.

Клетки Ито (син.: липоциты, или клетки, накапливающие жир) – перисинусоидальные клетки или клетки, богатые витамином А, находятся в пространстве Диссе, основной их функцией является депонирование витамина А и других ретиноидов. Дефицит ретинола может активировать и трансформировать клетки Ито в миофибробласты с усиленной продукцией внеклеточного матрикса, с развитием перисинусоидального фиброза.

Этап 5. Отложение коллагенов I, III и IV типов, протеогликанов (декорина, бигликана, люмикана, агрекана) и гликопротеидов (фибронектина, ламинина, тенасцина, ундулина) в пространстве Диссе. Результатом фиброза пространства Диссе является нарушение обмена веществ между кровью, протекающей по синусоидам, и гепатоцитами, а также – увеличение сопротивления току крови в синусоидах.

По современным представлениям, фиброз – динамический процесс, который может прогрессировать и регрессировать. Избыток внеклеточного матрикса может расщепляться металлопротеиназами, а гепатоциты способны хорошо регенерировать. Если некроз ограничивается центральными участками долек печени, то возможно полное восстановление структуры печени. При распространении некроза за пределы периферических отделов долек формируются соединительнотканые перемычки. В результате полная функциональная регенерация невозможна, формируются узлы (цирроз).

Роль цитокинов в регуляции фиброза печени

Профиброгенные цитокины (интерлейкины-1, 17)

- Интерлейкин-1 может непосредственно активировать клетки Ито и стимулировать их к выработке MMP-9, MMP-13 и TIMP-1, приводящих к фиброгенезу печени.
- Другим профиброгенным цитокином является интерлейкин-17 (ИЛ-17), уровень экспрессии которого увеличивается со степенью фиброза печени. ИЛ-17 индуцирует фиброз печени путем усиления регуляции фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), TGF- β 1 и коллагена 1 α .

Антифиброгенные цитокины (интерлейкины-10, 22)

- Интерлейкин-10 представляет собой противовоспалительный цитокин, оказывающий антифибротическое действие путем ингибирования активности клеток Ито.
- Интерлейкин-22 индуцирует старение клеток Ито и ограничивает фиброз печени.

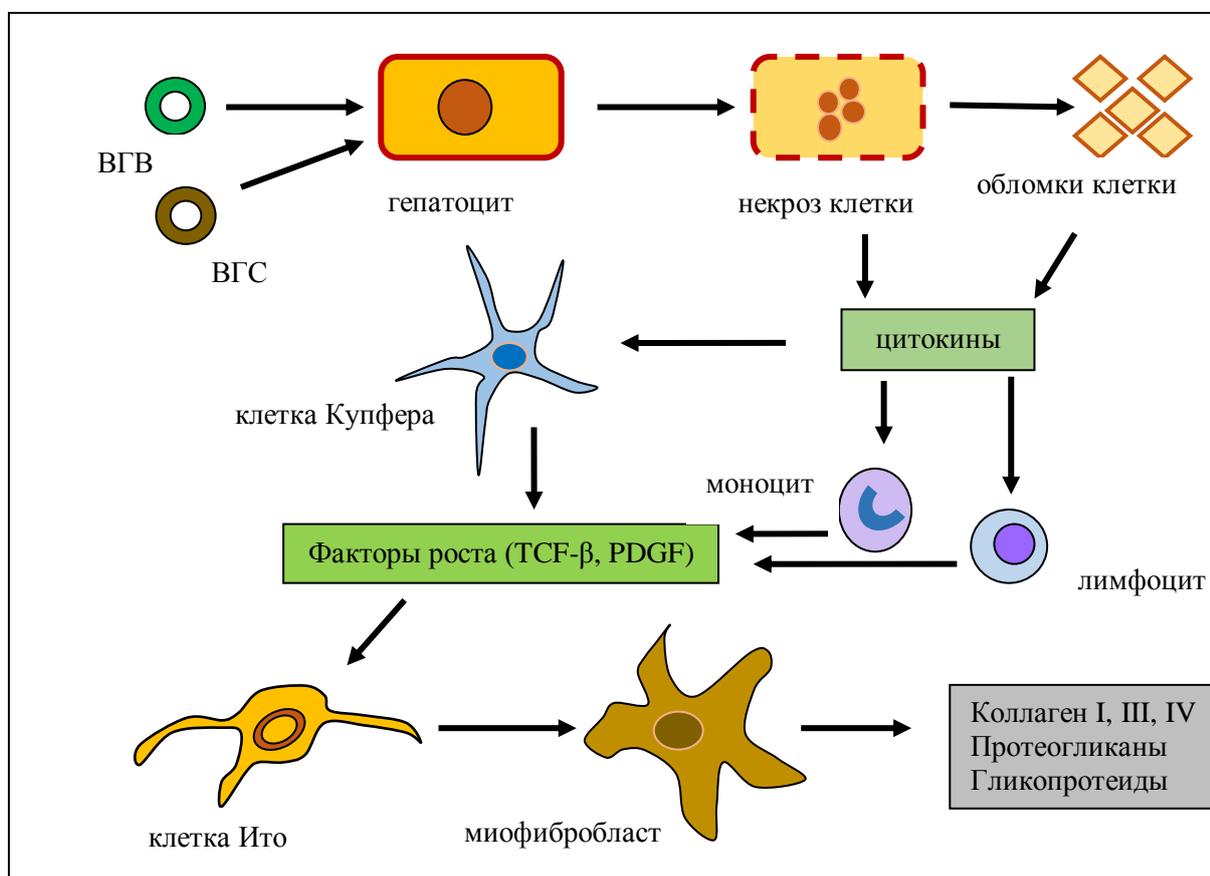


Рис. 10. Патофизиология фиброза и цирроза печени

Клиническая картина ЦП

В течение ЦП выделяют 2 стадии: компенсированный и декомпенсированный ЦП.

Стадия компенсации. В эту стадию у пациентов, как правило, хорошее качество жизни, и заболевание может протекать скрыто в течение нескольких лет.

Стадия декомпенсации проявляется развитием выраженных клинических симптомов, наиболее важными из которых являются:

- асцит (с инфицированием или без инфицирования асцитической жидкости);
- кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка (ВВПЖ);
- печеночная энцефалопатия (ПЭ);
- острое повреждение почек (ОПП) и гепаторенальный синдром (ГРС);
- легочные осложнения (печеночный гидроторакс, гепатопульмональный синдром (ГПС), портопульмональная гипертензия;
- цирротическая кардиомиопатия;
- вторичная надпочечниковая недостаточность;
- инфекционные осложнения (спонтанный бактериальный перитонит, инфекция мочевыводящих путей, пневмония, инфекции мягких тканей и бактериемия).

Асцит – патологическое накопление жидкости в брюшной полости встречается более чем у 50% больных с 10-летней историей заболевания печени, значительно ухудшает прогноз жизни пациентов с ЦП. Среди взрослых пациентов в течение первого года от момента появления асцита выживает от 45 до 82 % больных, в течение 5 лет – менее 50%.

Классификация асцита

В практической работе очень удобна классификация, предложенная Международным клубом по изучению асцита (*International Ascitic Club*), которая включает 3 степени в зависимости от его выраженности:

- 1 степень: жидкость в брюшной полости определяется только при УЗИ;
- 2 степень: проявляется симметричным увеличением живота.
- 3 степень: представляет собой напряженный асцит.

Для оценки тяжести состояния больных с ЦП применяется шкала *Child-Turcotte-Pugh* (табл. 16).

При наличии асцита над местом скопления свободной жидкости в брюшной полости перкуторно можно определить тупой звук вместо тимпанита. Диагностическая точность притупления перкуторного звука при определении наличия асцита составляет 57,1%, симптома флюктуации – 20%.

Таблица 16

**Оценка степени тяжести цирроза печени по шкале
*Child-Turcotte-Pugh***

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	нет	небольшой	напряженный
Энцефалопатия	нет	I-II ст.	III-IV ст.
Билирубин, мг/дл (ммоль/л)	<2,0 (<34)	2-3 (34-51)	>3 (>51)
Альбумин, г/дл (г/л)	>3,5 (>35)	2,8-3,5 (28-35)	<2,8 (<28)
Протромбиновый индекс (%), протромбиновое время (сек.)	>70 <4	50-70 4-6	<50 (>6)

Интерпретация результатов:

5-6 баллов – класс А (100/80%);

7-9 баллов – класс В (81/57%);

10-15 баллов – класс С (45-35%).

Кровотечение из ВВПЖ – жизнеугрожающее состояние, которое возникает при натяжении и разрыве стенки ВВПЖ из-за повышения давления в системе v.portae.

Портальная гипертензия – клинический симптомокомплекс, который проявляется патологическим повышением портального градиента давления, что сопровождается формированием портосистемных коллатералей, через которые происходит сброс крови из портальной вены в обход печени.

Портальная гипертензия может развиваться при различных патологических процессах, сопровождающихся нарушением кровотока в системе v.portae.

Классификация портальной гипертензии по уровню портального блока:

1. Надпеченочная (при заболеваниях, приводящих к нарушению венозного оттока от печени):

- тромбоз/сужение печеночных вен и обструкция нижней полой вены (синдром Бадда-Киари, инвазия опухолью, мембрана в просвете нижней полой вены);

- заболевания сердечно-сосудистой системы (констриктивный перикардит, выраженная трикуспидальная регургитация).

2. Печеночная (при заболеваниях печени):

Пресинусоидальная:

- болезнь Рандю-Ослера;
- врожденный фиброз печени;
- тромбоз ветвей портальной вены (тяжелый бактериальный холангит, злокачественные новообразования);
- первичный склерозирующий холангит;
- гранулематозы (шистосоматоз, саркоидоз, туберкулез);
- хронический вирусный гепатит;
- первичный билиарный цирроз;
- миелопролиферативные заболевания;
- нодулярная регенераторная гиперплазия;
- идиопатическая (нецирротическая) портальная гипертензия/портосинусоидальная болезнь;
- болезнь Вильсона;
- гемохроматоз;
- поликистоз;
- амилоидоз;
- воздействие токсичных веществ (медь, мышьяк, 6-меркаптопурин).

Синусоидальная:

- все случаи ЦП;
- острый алкогольный гепатит;
- тяжелый вирусный гепатит;
- острая жировая печень беременных;
- интоксикация витамином А;
- системный мастоцитоз;
- печеночная пурпура;
- цитотоксичные лекарства.

Постсинусоидальная:

- венооклюзионная болезнь;
- алкогольный центролобулярный гиалиновый склероз.

3. *Подпеченочная* (с вовлечением селезеночной, брыжеечной или воротной вен):

- тромбоз воротной вены и кавернозная трансформация воротной вены;
- тромбоз селезеночной вены;
- висцеральная артериовенозная фистула;
- идиопатическая тропическая спленомегалия.

Клиническая картина портальной гипертензии характеризуется расширенными венами передней брюшной стенки, расходящиеся от пупка («голова медузы»), гепатолиенальным синдромом. Увеличение селезенки – один из наиболее важных диагностических признаков портальной гипертензии. Плотная печень свидетельствует в пользу ЦП, мягкая – за внепеченочный портальный блок.

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) – комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови.

Острое повреждение почек (ОПП) и гепаторенальный синдром (ГРС) – потенциально обратимое нарушение почечной функции, вызванное системным воспалением и/или вазоконстрикцией (в отсутствие других причин) и не отвечающее на адекватную заместительную терапию.

Гипонатриемия разведения – снижение уровня натрия сыворотки крови ниже 130 ммоль/л. Встречается в среднем у 1/3 госпитализированных больных ЦП и асцитом.

Спонтанный бактериальный перитонит (СПБ) – инфицирование асцитической жидкости в отсутствие какого-либо очевидного источника инфекции.

На стадии декомпенсации цирроз печени представляет собой системное заболевание с полиорганной недостаточностью. Пациенты становятся крайне восприимчивы к развитию бактериальных осложнений в результате иммунной дисфункции. Инфекционные осложнения значительно повышают риск острой печеночной недостаточности на фоне хронической и сопровождаются высокой смертностью.

Лабораторная и инструментальная диагностика фиброза и цирроза печени:

- *цитопения в ОАК* (преимущественно, тромбоцитопения различной степени тяжести); возможно наличие двухростковой

цитопении (лейко- и тромбоцитопении), отражающей синдром гиперспленизма (секвестрационной и/или иммунной цитопении). Возможно развитие анемии разного генеза и выраженности: оккультные кровотечения при портальной гастро- и колопатии, дефицит витаминов (фолиевой кислоты и витамина В12), постгеморрагическая анемия (после варикозных кровотечений), а также анемия хронических заболеваний;

- *повышение активности аминотрансфераз*: при ЦП активность АСТ, как правило, выше активности АЛТ;

- *снижение уровня альбумина* в крови при нормальном/пограничном уровне общего белка;

- *признаки гипокоагуляции*: повышение МНО, снижение протромбинового индекса, уровня фибриногена;

- *УЗ-признаки портальной гипертензии*: расширение воротной вены до 13 мм и более, снижение в ней скорости кровотока либо ретроградный кровоток, появление портокавальных коллатералей (параумбиликальная вена, варикозные расширения селезеночной вены и др.), спленомегалия;

- *расширенные вены пищевода* по данным эзофагогастродуоденоскопии.

Дополнительные исследования у пациентов с фиброзом/циррозом печени:

- *проведение компьютерной томографии* (или магнитно-резонансной томографии) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (при отсутствии противопоказаний для введения контраста) при подозрении на тромбоз в венах портальной системы или при выявлении очаговых изменений в печени при проведении УЗИ печени;

- *проведение диагностического лапароцентеза* с последующим исследованием асцитической жидкости всем пациентам с ЦП и асцитом при госпитализации для исключения спонтанного бактериального перитонита (СБП), особенно у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа, а также с целью выявления причины возникновения или прогрессирования асцита.

Исследование асцитической жидкости:

- ✓ рекомендуется проведение подсчета количества нейтрофилов и бактериологического исследования асцитической жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы. Содержание нейтрофилов в асцитической жидкости $> 0,25 \times 10^9$ /л является критерием СБП при отсутствии перфораций или воспаления органов брюшной полости. Немедленный посев асцитической жидкости на гемокультуру позволяет идентифицировать микроорганизм в 72-90% случаев СБП.
- ✓ рекомендуется рассчитывать сывороточно-асцитический альбуминовый градиент (СААГ) в случаях, когда причина асцита не ясна и при подозрении на другие причины асцита.
СААГ = альбумин сыворотки крови – альбумин асцитической жидкости.
- ✓ Значения СААГ 1,1 г/дл и больше в 80 % случаев свидетельствуют в пользу портальной гипертензии как причины развития асцита.

Лечение цирроза печени при ХВГ включает:

- лечение основного заболевания, индуцировавшего развитие цирроза печени – проведение противовирусной терапии ХВГ В и ХВГ С (рассматривается в соответствующих разделах);
- компенсация ЦП (лечение неосложненного ЦП);
- лечение осложнений ЦП.

Лечение асцита проводится в соответствии с рекомендациями Международного клуба по изучению асцита (IAC).

Степень асцита	Лечение
Асцит 1-й степени	Не требуется
Асцит 2-й степени	<ul style="list-style-type: none">• Ограничение натрия (4,6-6,9 г/день)• Диуретики: спиронолактон ± фуросемид При назначении диуретиков рекомендуется проведение мониторинга уровня сознания и концентрации электролитов сыворотки крови: <ul style="list-style-type: none">✓ снижение концентрации сывороточного натрия менее 125 ммоль/л, прогрессирующая почечная недостаточность нарастание печеночной энцефалопатии и развитие судорог – показания для срочной отмены диуретиков;✓ при снижении уровня сывороточного калия менее 3,0 ммоль/л следует отменить фуросемид;

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ при повышении уровня калия выше 6 ммоль/л – отменить спиронолактон
Асцит 3-й степени	<ul style="list-style-type: none"> • парацентез • инфузия раствора альбумина ✓ для профилактики рецидива асцита после проведения парацентеза и инфузии раствора альбумина рекомендуется назначение диуретиков и бессолевой диеты • перитонео-венозное шунтирование • трансплантация печени

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В (ХВГ В)

Вероятность развития ХВГ В определяется возрастом ребенка.

- ✓ У детей, инфицированных перинатально, ХВГ В развивается в 90% случаев.
- ✓ Среди детей, инфицированных ВГВ в возрасте до 5 лет, ХВГ В развивается в 25-50% случаев, у взрослых – в 5%-10% случаев.

Факторы риска перинатального инфицирования: высокий уровень ДНК ВГВ в крови у беременных с ХВГ В; генотип С ВГВ (сероконверсия НВеАgu лиц с этим генотипом по сравнению с другими генотипами ВГВ происходит позже, что обеспечивает репликацию вируса и высокую вирусную нагрузку). Генотип С распространен в Азии, поэтому перинатальная НВV-инфекция в Азии встречается чаще, чем на других континентах. Генотипы А, Е и D преобладают в Африке. Поскольку процент положительных результатов на НВеАg у беременных женщин в Африке низок, вероятность передачи ВГВ от матери ребенку невелика.

Патогенез хронического гепатита В

- На ранней стадии инфекции ВГВ действует как «стелс-вирус», оставаясь незамеченным до формирования адаптивного иммунного ответа, происходящего через несколько недель. Относительная невидимость ВГВ для врожденного сенсорного аппарата клеток сопровождается активной репликацией вируса, при этом реплицирующийся вирусный геном защищен частицами вирусного капсида в цитоплазме.
- Контроль иммунной системы над репликацией ВГВ начинается тогда, когда активированные ВГВ-специфические CD8⁺ Т-клетки попадают в печень, и способны распознавать антигены, уничтожать инфицированные клетки и секретировать ИФН-γ, усиливающий

воспалительный процесс и обладающий нецитопатической противовирусной активностью в отношении ВГВ (так происходит при остром течении гепатита В).

Почему развивается хроническое течение гепатита В?

- Формирование эффективного ВГВ-специфического CD8+Т-клеточного ответа зависит от активации АПК, в частности дендритных клеток.
- Отсутствие «примирования» Т-клеток дендритными клетками – ключевая причина формирования хронического течения гепатита В.
- Результатом отсутствия активации CD8+Т-клеток дендритными клетками является синтез функционально неактивных CD8+ Т-клеток (не обладающих цитотоксической активностью), что на фоне «примирования» Т-клеток ВГВ-экспрессирующими гепатоцитами создает условия для персистенции вируса и хронизации процесса (рис. 11).

На клиническое течение хронической ХВГ В влияют возраст, пол, путь передачи, генотип ВГВ и факторы окружающей среды.

В течение ХВГ В выделяют 4 иммунологические фазы:

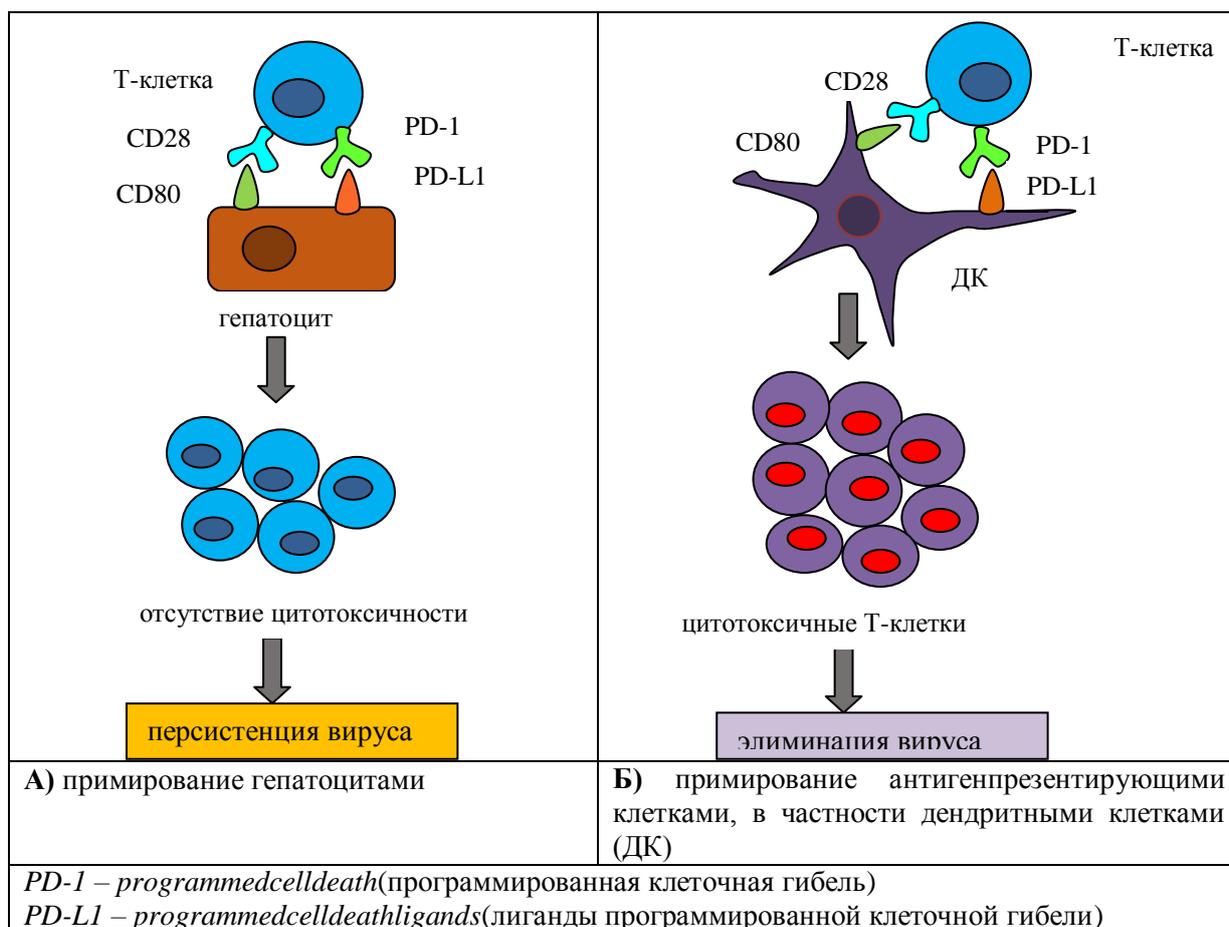


Рис. 11. Результаты примирования Т-клеток

I фаза иммунной устойчивости;

II фаза иммунной реакции (HbeAg-положительный хронический гепатит В);

III фаза низкой репликации;

IV фаза реактивации (HbeAg-отрицательный хронический гепатит В).

Фаза иммунной устойчивости (иммунотолерантная или репликативная фаза) характеризуется наличием в крови HbeAg, высоким уровнем ДНК ВГВ и нормальным (или слегка повышенным) уровнем АЛТ. Биопсия печени показывает нормальную гистологию или минимальные гистологические изменения. Продолжительность иммунотолерантной фазы варьирует и может длиться более 30 лет у перинатально инфицированных детей. У детей, инфицированных после раннего младенчества, эта фаза может быть короткой или не распознанной. Противовирусное лечение в этой фазе ХВГ В неэффективно, поэтому не рекомендуется.

Иммунореактивная фаза характеризуется высокими, колеблющимися или снижающимися уровнями ДНК ВГВ в сыворотке крови, наличием HbeAg и постоянным или периодическим повышением уровня АЛТ. Эти подъемы АЛТ предшествуют сероконверсии HbeAg. После сероконверсии HbeAg (образования анти-HbeAg) уровни АЛТ нормализуются в течение 6 месяцев. Однако, подъемы уровней ДНК ВГВ и активности АЛТ могут сохраняться и после спонтанной сероконверсии в анти-HbeAg. Гистология печени в этой фазе показывает активное воспаление, поскольку иммунная система хозяина начинает распознавать ВГВ в качестве мишени и атакует инфицированные гепатоциты. Иммунологический ответ характеризуется повышением активности АЛТ, снижением уровня ДНК HBV в сыворотке и клиренсом HbeAg на фоне сероконверсии. Продолжительная иммунореактивная фаза ассоциируется с развитием цирроза печени и ГЦК. Предполагается, что активное воспаление во время сероконверсии HbeAg в анти-HbeAg вызывает повреждение печени и увеличивает риск цирроза печени и ГЦК. Частота спонтанной сероконверсии HbeAg составляет менее 2% в год среди лиц в возрасте 3 лет и младше и 4-5% в год у детей старшего возраста (14-16 лет).

Фаза низкой репликации характеризуется наличием анти-HbeAg, стойко нормальным уровнем АЛТ и низким уровнем ДНК HBV в сыворотке (<2000 МЕ/мл). Гистология печени показывает

минимальное воспаление и минимальный фиброз. Фаза низкой репликации также известна как «состояние неактивного носителя». Поскольку существует вероятность дальнейших обострений заболевания, и на этой фазе могут возникнуть такие осложнения, как ГЦК, руководящие принципы APASL 2015 г. предполагают, что обозначение «состояние неактивного носительства» не подходит для этой фазы. Большинство детей с ГЦК имеют положительный результат на анти-НВеАг и сопровождаются циррозом печени.

Фаза реактивации также называется «НВеАг-негативный/анти-НВеАг-положительный хронический гепатит В». После достижения сероконверсии большинство пациентов с анти-НВеАг остаются в фазе низкой репликации. Однако, у некоторых пациентов повторно активируется репликация ВГВ и прогрессирует с повреждением печени. Фаза реактивации обычно характеризуется наличием анти-НВеАг, повышенным или меняющимся уровнем АЛТ и обнаруживаемой ДНК HBV в сыворотке (> 2000 МЕ / мл). При биопсии печени наблюдается умеренное или тяжелое некровоспаление с различной степенью фиброза. Реактивация репликации ВГВ может иногда вызывать возврат к НВеАг-положительному состоянию. У 4-5% детей с ХВГ В достижения сероконверсии НВеАг развивается НВеАг-отрицательный ХВГ В.

В 2017 г. Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) была принята новая номенклатура HBV-инфекции, поскольку признано, что ранее использовавшиеся названия фаз не подтверждены иммунологическими данными и не являются определяющими в принятии решения о проведении ПВТ. Однако, эта новая номенклатура пока еще не принята другими профессиональными сообществами. Новая номенклатура основана на описании двух основных характеристик HBV-инфекции: инфекция/гепатит.

Для определения фазы HBV-инфекции требуется последовательный мониторинг уровней НВеАг, ДНК ВГВ и активности АЛТ в сыворотке крови. Важно, что фазы хронической HBV-инфекции не обязательно могут быть последовательными.

Фазы HBV-инфекции (EASL, 2017 г.)

Фаза 1. НВеАг-положительная хроническая HBV-инфекция (ранее называвшаяся «иммунотолерантная фаза») характерна для лиц, инфицированных перинатально, и ассоциируется с определением ВГВ при сохранной специфической функции Т-клеток.

Для данной фазы характерно:

- наличие в сыворотке крови HbeAg;
- очень высокий уровень ДНК ВГВ в крови;
- стабильно нормальный уровень АЛТ;
- минимально выраженные некровоспалительные изменения в ткани печени;
- отсутствие или медленное прогрессирование фиброза;
- высокий уровень интеграции ДНК ВГВ и клональной экспансии гепатоцитов (показатель возможного гепатоканцерогенеза).

В этой фазе очень низка частота спонтанной элиминации HbeAg. Из-за высокого уровня ДНК ВГВ пациенты высоко заразны.

Фаза 2. HbeAg-положительный хронический гепатит В (ранее называвшаяся «фаза иммунной реактивности») характеризуется:

- наличием HbeAg в сыворотке крови;
- высоким уровнем ДНК ВГВ в крови;
- повышенной активностью АЛТ;
- умеренным или тяжелым воспалительным процессом в печени;
- прогрессированием фиброза печени.

Эта фаза может наступить после первой фазы через несколько лет, и чаще возникает у лиц, инфицированных в зрелом возрасте. Результат этой фазы различен: большинство пациентов достигает сероконверсии HbeAg на антитела-HbeAg и подавления ДНК ВГВ с переходом в фазу HbeAg-негативной инфекции; у других пациентов, с продолжающейся репликацией ВГВ, процесс будет прогрессировать до HbeAg-отрицательной фазы ХВГ В на протяжении многих лет.

Фаза 3. HBeAg-негативная хроническая HBV-инфекция (прежнее название – «фаза неактивного носительства») характеризуется следующими особенностями:

- наличием в сыворотке крови антител-HbeAg;
- необнаруживаемым или низким уровнем ДНК ВГВ в крови (<2000 МЕ/мл);
- нормальным уровнем АЛТ в сыворотке крови.

У некоторых пациентов в этой фазе уровень ДНК ВГВ может быть выше 2000 МЕ/мл (но обычно <20000 МЕ/мл), с устойчиво нормальным показателем АЛТ, минимальной печеночно-воспалительной активностью и незначительным фиброзом. Эти

пациенты имеют низкий риск прогрессирования до цирроза печени или ГЦК, однако может произойти прогрессирование до ХВГ В, что обычно наблюдается у HbeAg-негативных пациентов. Исчезновение HbsAg и/или его сероконверсия может произойти спонтанно, что наблюдается с частотой 1-3% случаев в год. У таких пациентов отмечается низкий уровень HbsAg в сыворотке крови (<1000 МЕ/мл).

Фаза 4. HbeAg-негативный ХВГВ характеризуется:

- отсутствием HbeAg в сыворотке крови;
- наличием антител-HbeAg;
- постоянным или изменяющимся, умеренным или высоким уровнем ДНК ВГВ в сыворотке крови (более низким, чем у HbeAg-позитивных пациентов);
- периодически или постоянно повышенным уровнем АЛТ;
- некровоспалением и фиброзом по данным гистологического исследования ткани печени.

У большинства пациентов в этой фазе имеются мутации в предъядерной (pre-core) и/или в ядерной (core) промоторных областях ядра ВГВ, что исключает или сводит к минимуму экспрессию HbeAg. Эта фаза связана с низкой частотой спонтанной ремиссии заболевания.

Фаза 5. HbsAg-негативная фаза (известна также как «оккультная HBV-инфекция», или оккультный гепатит В), характеризуется:

- отрицательным HbsAg в сыворотке крови (следует учитывать, что отсутствие HbsAg может быть связано с чувствительностью анализа, используемого для его обнаружения);
- наличием антител к HbcoreAg (с или без обнаруживаемых антител к HbsAg);
- нормальным уровнем АЛТ;
- как правило (но не всегда!), не обнаруживаемая ДНК ВГВ в сыворотке крови;
- частым обнаружением в печени ДНК гепатита В (кзк-ДНК – ковалентно замкнутая кольцевая ДНК, в англоязычной литературе: *cccDNA*).

✓ Элиминация HbsAg до начала цирроза ассоциируется с минимальным риском декомпенсации цирроза печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы, а также улучшением выживаемости.

✓ Если цирроз развился до элиминации HbsAg, пациенты

подвержены риску возникновения гепатоцеллюлярной карциномы, поэтому следует продолжить наблюдение за пациентами для своевременного предупреждения ее формирования.

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ D (ХВГ D)

Как уже было отмечено, развитие гепатита D возможно только вместе с гепатитом В: репликации ВГD возможна только при наличии HbsAg. При этом ВГD, как правило, подавляет активность ВГВ (лишь у 10-20% больных определяется ДНКВГВ в крови).

В настоящее время выделяют 3 фазы течения HDV-инфекции в зависимости от вирусологического профиля:

- острая фаза с выраженной репликацией ВГD, высокой активностью АЛТ и супрессией ВГВ;
- хроническая фаза, характеризующаяся уменьшением активности ВГD, реактивацией ВГВ и умеренным повышением активности АЛТ;
- третья фаза с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в результате репликации одного из вирусов или ремиссии в исходе значительного уменьшения активности обоих вирусов.

Стадийность течения прослеживается у большинства больных с хроническим гепатитом D.

ХВГD – наиболее тяжёлая форма среди всех ХВГ, угрожающая жизни пациентов, характеризуется преимущественно быстро прогрессирующим течением со значительно более быстрым развитием цирроза печени (у 15% пациентов – в течение 1-2 лет, у 70% пациентов – в течение 5-10 лет) по сравнению с гепатитом С (у 10-20% пациентов – в течение 20 лет) и В (у 20% пациентов – в течение 5 лет), более высоким по сравнению с ХВГВ риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (в 3-6 раз), трансплантации печени (в 2 раза) и смерти (в 2 раза).

Большая часть пациентов с ХВГD имеют постоянно повышенную активность аминотрансфераз в крови. Пациенты часто не доживают до развития гепатоцеллюлярной карциномы и погибают от осложнений цирроза печени, преимущественно от печеночной недостаточности. Значительно реже наблюдается мягкое течение ХВГD с медленным прогрессированием.

Клинические проявления хронического гепатита D существенно не отличаются от таковых, наблюдаемых при ХВГВ без дельта-антигена. При ХВГ D отмечается более высокая активность

печеночного процесса по сравнению ХВГ В. Также отмечается более высокая гипергаммаглобулинемия, наличие ревматоидного фактора и криоглобулинов в сыворотке крови при хроническом гепатите D.

Специфическая диагностика ХВГ D:

Маркеры хронического гепатита D:

- HBsAg;
- антител к ВГD
- РНК ВГD

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С (ХВГ С)

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.

Основные клинические проявления ХВГ С:

- *астеновегетативный синдром*: повышенная утомляемость, сниженный аппетит, болезненность в правом подреберье при нарушении диеты и физических нагрузках;
- *гепатомегалия*, может быть единственным клиническим проявлением болезни;
- *признаки хронической коагулопатии*: дефицит факторов свертывания крови, всего протромбинового комплекса.

Клинические симптомы при ХВГ С могут полностью отсутствовать.

Внепеченочные проявления ХВГ С у детей редки, за исключением развития субклинического гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита, встречающихся, соответственно, в 11% и 5,6% случаев. У взрослых частота внепеченочных проявлений ХВГ С колеблется от 40 до 74%. У некоторых взрослых пациентов внепеченочные симптомы являются первыми проявлениями ХВГ С при отсутствии признаков поражения печени.

Классификация внепеченочных проявлений ХВГС
(*P. Cacoubetal. Digestive and Liver Disease, 2014*)

А. Значительная распространенность:

- смешанная криоглобулинемия/криоглобулинемический васкулит;
- В-клеточная НХЛ.

В. Более высокая распространенность, чем в контроле:

- сахарный диабет 2 типа;
- резистентность к инсулину;
- гломерулонефрит;
- почечная недостаточность;
- усталость;
- когнитивные нарушения;
- депрессия;
- нарушение качества жизни;
- сердечно-сосудистые заболевания (например, инсульт, ишемическая болезнь сердца);
- синдром *Сикка*;
- артралгия/миалгия;
- продукция аутоантител (например, криоглобулинов, ревматоидного фактора, антинуклеарных, антикардиолипидных, антитиреоидных и антигладкомышечных антител);
- моноклональные гаммапатии;
- иммунная тромбоцитопения;
- поздняя кожная порфирия;
- красный плоский лишай.

С. Возможная ассоциация

- полиартрит;
- зуд;
- фибромиалгия;
- хроническая полирадикулоневропатия;
- легочный альвеолит.

Д. Неподтвержденная ассоциация

- полимиозит;
- дерматомиозит;
- узелковый полиартериит;
- псориаз;
- язва роговицы *Мурена*;
- узловатая эритема.

Е. Связь с противовирусным лечением (альфа-интерферон)

- гипо-/гипертиреоз;
- депрессия;

- усталость;
- нарушение качества жизни;
- саркоидоз;
- лишай;
- кожный васкулит;
- периферическая невропатия.

Лабораторные признаки ХВГ С:

• *повышение в крови активности печеночных трансаминаз АЛТ и АСТ.* Активность аминотрансфераз колеблется от нормальных до умеренных значений, превышающих ВГН в 5-6 раз. В большинстве случаев активность АЛТ и АСТ минимальная (не превышает 1,5-2 норм) и носит волнообразный характер;

• *обнаружение в крови суммарных IgG-антител к ВГС* (антитела к структурным и неструктурным белкам ВГС: *core, NS3, NS4, NS5*);

• *детекция в крови РНК ВГС.*

Пигментный обмен, белково-синтетическая функция печени, у большинства детей с ХВГ С, не нарушены.

Обследование детей, рожденных от матерей с ВГС (перинатальный контакт)

- ✓ Рекомендовано проведение ПЦР крови на РНК ВГС в возрасте старше 2 мес. (в 2, 6, 12 и 18 мес.).
- ✓ При обнаружении РНК ВГС в крови ребенка в возрасте младше 6 мес. устанавливается диагноз «Острый вирусный гепатит С», в возрасте старше 6 мес. – «Хронический вирусный гепатит С»
- ✓ При отсутствии РНК ВГС в крови ребенка, проводится наблюдение до 18 мес. с частотой обследования – 1 раз в 6 мес.
- ✓ В случае стойко отрицательных результатов ПЦР и отсутствии антител к ВГС в крови ребенок снимается с учета.
- ✓ Проведение ИФА крови на антитела к ВГС целесообразно в возрасте 12 и 18 мес. для решения о снятии с учета по перинатальному контакту.
- ✓ В случае, если антитела к ВГС в крови не определяются уже к возрасту 12 мес., допустимо снятие с учета в этом возрасте.

Степень активности ХВГ С определяется.

1. *По результатам пункционной биопсии печени.* Активность ХВГ оценивается по результатам гистологического исследования

ткани печени (используется шкала Knodell: определяется выраженность гепатоцеллюлярного некроза).

2. По степени повышения активности печеночных трансаминаз АЛТ и АСТ. Оценивается кратность превышения верхней границы нормы (ВГН): минимальная активность – в 1,5-2 раза выше нормы; низкая активность – в 2-5 раз; умеренная активность – в 5- 10 раз; высокая активность – более чем в 10 раз выше ВГН.

3. По уровню вирусной нагрузки (ВН). Общепринятым является подразделение ВН на «низкую» – до 800 000 МЕ/мл и «высокую» – более 800 000 МЕ/мл.

ХВГ С имеет торпидное течение приблизительно в течение 10 лет. После этого времени появляются первые клинические признаки (в пубертатный период). ХВГС может иметь бессимптомное, латентное течение вплоть до поздних стадий процесса, во время которых развиваются тяжелые осложнения (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома).

Полный симптомокомплекс ХВГС развивается спустя 15-18 лет, цирроз печени через 20-22 года, гепатокарцинома – через 28-30 лет.

Факторы риска развития цирроза печени у детей с ХВГС:

- *коинфекция гепатотропными вирусами*: ВГВ, ВГD, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ и др.;
- *врожденные метаболические болезни*: болезнь Вильсона, гликогенозы (в основном I-IV типов, редко IX), муковисцидоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, галактоземия, тирозинемия;
- *врожденные аномалии печени и желчевыводящих путей*: первичный склерозирующий холангит, болезнь Алажиля и др.

ХII. ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Этиотропная терапия ХВГ (рассматривается отдельно для ХВГ В и ХВГ С в соответствующих разделах).

Патогенетическая терапия ХВГ

Базисная терапия включает в себя щадящий режим и диету. Из рациона исключают жареные, копченые, маринованные блюда, тугоплавкие жиры (свинина, баранина).

Гепатопротекторы. Фосфолипиды+Глицерризиновая кислота. Детям старше 12 лет, по 1-2 капсулы 3 раза в сутки внутрь во время еды (примечание: используется при отсутствии клинических и лабораторных признаков холестаза).

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Дозировка: 10-15 мг/кг/сутки внутрь. Детям в возрасте до 3 лет применяется в форме суспензии, детям старше 3 лет – капсулы.

Препараты, используемые с целью дезинтоксикации

Янтарная кислота + Меглюмин + Инозин + Метионин + Никотинамид используется детям старше 12 мес., внутривенно капельно из расчёта 6-10 мл/кг в сутки со скоростью 3-4 мл/мин., курс терапии – до 14 дней.

Ферменты. Панкреатин 0,2-0,3 г внутрь 3 раза в сутки во время еды, длительность курса 10-15 дней.

Пробиотики. Бифидобактерии бифидум, по 5 доз 3 раза в день. Другие пробиотики, содержащие бифидобактерии, продуцирующие молочную кислоту, длительность курса 2-3 недели.

Диуретики

Спиронолактон (калийсберегающий диуретик, антагонист альдостерона) назначается детям старше 3 лет в начальной дозе 1-3,3 мг/кг или 30-90 мг/м²/сутки в 1-4 приема. Через 5 дней дозу корректируют и при необходимости увеличивают в 3 раза по сравнению с первоначальной.

Фуросемид (петлевой диуретик) назначается при недостаточной эффективности антагонистов альдостерона.

Дозировка: для детей старше 3 лет начальная дозировка – 2 мг/кг массы тела через рот (при парентеральном введении – 1 мг/кг); при отсутствии эффекта доза препарата может быть увеличена на 1-2 мг/кг при введении через рот (при парентеральном введении – на 1 мг/кг), но не раньше чем через 6-8 ч. при введении через рот (при парентеральном введении – не менее 2 ч).

Препараты крови. Альбумин (10-20% растворы), Свежезамороженная плазма (СЗП).

Инфузии раствора сывороточного альбумина или СЗП проводятся в случае снижения уровня альбумина сыворотки ниже 30 г/л, формировании безбелковых отеков, асцита.

Хирургическое лечение. Трансплантация печени проводится при декомпенсации функции печени.

Этиотропная терапия ХВГ В

Цель противовирусной терапии ХВГ В – эффективное и устойчивое подавление репликации ВГВ для снижения риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

- ✓ Научное сообщество признало, что «стерилизующее» лечение ХВГ В – достижение полной элиминации транскрипционной матрицы ВГВ (ковалентно замкнутой кольцевой ДНК) из всех инфицированных гепатоцитов в обозримом будущем маловероятно.
- ✓ Современная концепция лечения ХВГ В заключается в «функциональном» излечении, т.е. элиминация из крови *HBsAg* с сероконверсией на анти-*HBsAg* или без сероконверсии.

Кого следует лечить:

- детей с затяжной иммунореактивной фазой (HBeAg-положительный хронический гепатит В). Обоснование: активированный иммунитет хозяина против инфицированных ВГВ гепатоцитов вызывает повреждение ткани печени;
- детей с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В. Обоснование: продление или повторное возникновение воспаления печени после сероконверсии HBeAg приводит к прогрессированию повреждения печени;
- детей с циррозом печени, вызванным ВГВ, даже если уровень АЛТ в норме (лечение следует начать немедленно). Обоснование: цирроз печени является фактором риска развития ГЦК и присутствует у большинства детей с ГЦК.

Кого не следует лечить:

- детей в фазе иммунной толерантности, поскольку противовирусное лечение в этой фазе малоэффективно;
- детей с нормальным уровнем АЛТ при отсутствии цирроза печени независимо от статуса HBeAg и уровня ДНК ВГВ в сыворотке крови.

Для отбора детей, которых следует лечить противовирусными препаратами, оцениваются уровни АЛТ (отражающие повреждение печени), статус HBeAg, уровни ДНК ВГВ в сыворотке (отражающие активность репликации вируса) и гистология печени (отражающая прогрессирование заболевания).

Конечной целью ПВТ является достижение сероконверсии HBsAg.

Первичные цели ПВТ различаются в зависимости от клинической ситуации:

- для детей с HBeAg-положительным ХВГ В – это достижение сероконверсии HBeAg. Возникновение сероконверсии HBeAg может привести к низкому уровню репликации ВГВ и нормализации уровня АЛТ;

- для детей с HBeAg-негативным ХВГ В – снижение уровня ДНК ВГВ в крови и нормализация активности АЛТ. Сероконверсия HBeAg у них не может быть использована для оценки ответа на лечение;

- для детей с компенсированным циррозом печени – снижение уровня ДНК ВГВ до неопределяемого уровня. Длительное и адекватное подавление ВГВ может предотвратить прогрессирование фиброза печени в декомпенсированный цирроз. Более того, при длительном подавлении репликации вируса возможен даже регресс фиброза печени.

Для лечения детей с ХВГ В у детей в настоящее время используются 5 препаратов: ИФН-альфа и четыре нуклеозидных/нуклеотидных аналога: ламивудин, адефовир, энтекавир и тенофовир (табл. 17).

Таблица 17

**Противовирусные препараты,
используемые для лечения ХВГ В у детей**

Препарат	Возраст, с которого разрешен препарат	Доза и способ введения	Продолжительность лечения
ИФН-альфа-2в	с 1 года	6 млн. МЕ/м ² 3 раза в неделю	24 недели
ПегИФН-альфа-2а	старше 3 лет	180 мкг/1,73 м ² 1 раз в неделю	24 недели
Ламивудин	старше 3 лет	3 мг/кг в сутки (максимально – 100 мг в сутки) <i>per os</i> 1 раз в день	1 год
Энтекавир	с 2-х лет	при массе тела 10–30 кг: 0,015 мг/кг/сутки (максимально 0,5 мг); при весе >30 кг: 0,5 мг/сутки <i>per os</i> 1 раз в день	1 год (до 12 мес. после сероконверсии HBeAg)
Адефовир	с 12 лет	10 мг/кг в сутки <i>per os</i> 1 раз в день	1 год (до 12 мес. после сероконверсии HBeAg)
Тенофовира алафенамид	с 12 лет	25 мг/сутки <i>per os</i> 1 раз в день	1 год (до 12 мес. после сероконверсии HBeAg)
Тенофовира дизопроксила фумарат	с 12 лет	300 мг/сутки <i>per os</i> 1 раз в день	1 год (до 12 мес. после сероконверсии HBeAg)

Оценка эффективности лечения. Выделяют вирусологический, серологический, биохимический и гистологический ответ на лечение.

Показатели, которые определяют при оценке эффективности лечения:

- уменьшение количества ДНК ВГВ в сыворотке крови до неопределяемого уровня;
- элиминация HBeAg;
- нормализация активности АЛТ.

Оценка вирусологического ответа. Для пациентов, получающих аналоги нуклеозидов/нуклеотидов:

- вирусологический ответ – не обнаруживаемый в сыворотке уровень ДНК ВГВ методом ПЦР с пределом обнаружения 10 МЕ/мл;
- первичное отсутствие ответа – снижение в сыворотке количества ДНК ВГВ менее чем на один \log^{10} через 3 мес. терапии;
- частичный вирусологический ответ – уменьшение количества ДНК ВГВ более чем на один \log^{10} МЕ/мл, но обнаруживаемая ДНК ВГВ после минимум 12 мес. терапии;
- вирусологический прорыв – подтвержденное повышение количества ДНК ВГВ более чем на один \log^{10} МЕ/мл по сравнению с наименьшим значением ДНК ВГВ на фоне терапии (может предшествовать биохимическому прорыву, характеризующемуся повышением активности АЛТ);
- устойчивость ВГВк аналогам нуклеозидов/нуклеотидов характеризуется выявлением вариантов ВГВ с мутациями, которые снижают восприимчивость к препаратам;
- устойчивый вирусологический ответ (УВО) вне терапии может быть определен как уровни ДНК ВГВ в сыворотке крови <2000 МЕ/мл течение минимум 12 мес. после окончания терапии (для пациентов, которые закончили прием препаратов).

Для пациентов, получающих интерферонотерапию (ПегИФН-а):

- вирусологический ответ – уровень ДНК ВГВ <2000 МЕ/мл в сыворотке крови через 6 мес. лечения и в конце терапии;
- УВО – уровень ДНК ВГВ в сыворотке крови <2000 МЕ/мл в сыворотке крови в течение не менее 12 мес. после окончания терапии.

Оценка серологического ответа:

- элиминация HBeAg и сероконверсия на HBeAb – только для HBeAg-позитивных пациентов;

- элиминация HBsAg и сероконверсия на HBsAb – для всех пациентов.

Оценка биохимического ответа: нормализация активности АЛТ (при традиционной верхней границе нормы около 40 ЕД/л). Для подтверждения устойчивого биохимического ответа после лечения требуется определение АЛТ не реже одного раза в 3 мес. в течение минимум 1 года после окончания лечения.

Оценка гистологического ответа: снижение некровоспалительной активности (более чем на 2 балла по индексу гистологической активности Knodell или по системе Ishak) без прогрессирования фиброза печени по сравнению с гистологическими данными, полученными до лечения.

Мониторинг ХВГ В у детей

Рекомендации Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) предлагают следующий план мониторинга детей с ХВГ В:

- HBeAg-положительные пациенты с повышенным уровнем АЛТ: определение активности АЛТ и уровня ДНК ВГВ каждые 3-4 мес. в течение не менее 1 года для установления показаний к терапии;
- HBeAg-положительные пациенты с нормальным уровнем АЛТ: определение активности АЛТ и уровня ДНК ВГВ каждые 6 мес.;
- HBeAg-негативные пациенты: определение активности АЛТ и уровня ДНК ВГВ каждые 3-4 мес. в течение не менее 1 года для исключения HBeAg-негативного активного гепатита.

Этиотропная терапия ХВГ D

Проводится только взрослым пациентам и рекомендована всем пациентам с наличием РНК ВГD в крови.

Схема 1. Пациентам с ХВГ D, в том числе с компенсированным циррозом печени (класс А по шкале Чайлд-Пью), не имеющим противопоказаний к интерферонам и непереносимости интерферонов, рекомендуется проведение лечения булевиртидом в комбинации с интерферонами (Булевертид 2 мг 1 раз в день подкожно 48 недель + Пэгинтерферон альфа-2а по 180 мкг 1 раз в неделю п/к 48 недель).

Схема 2. Пациентам с ХВГ D, в том числе с компенсированным циррозом печени (класс А по шкале Чайлд-Пью), имеющим противопоказания к интерферонам и непереносимость интерферонов, проводится лечение булевиртидом в виде монотерапии (2 мг 1 раз в день подкожно в течение 48 недель).

Этиотропная терапия ХВГ С

Эволюция этиотропной терапии ХВГ С. За последние 2 десятилетия в лечении ХВГ С был совершен серьезный прорыв. Противовирусное лечение ХВГ С начало проводиться с конца 80-х годов XX века – применялись препараты интерферона альфа (ИФН-альфа) 2a или 2b. Интерфероны активируют ферменты самой клетки (эндонуклеаза и протеинкиназа), которые подавляют образование вирусных белков. В результате клетка приобретает устойчивость к действию вируса на 24-48 часов. С конца 90-х годов XX века стала применяться комбинация ИФН-альфа и рибавирина. Рибавирин действует более прицельно – он очень похож на вещество, из которого строится генетический материал и клетки человека, и вируса гепатита. При построении вирусной генетической информации рибавирин встраивается в цепочку и прерывает её образование. В результате вирус не может продолжать своё размножение. Этот препарат активен в отношении нескольких РНК- и ДНК-содержащих вирусов, включая ВГС.

В начале 2000-х годов формула интерферона была изменена – были синтезированы и стали использоваться пегилированные ИФН-α (2a и 2b). Пегилированные интерфероны действуют намного дольше простых за счет присоединённых молекул полиэтиленгликоля. Они сохраняются в организме не 1-2 суток, а целую неделю. Это снижает количество и частоту инъекций, а также делает более стабильной концентрацию лекарства в крови.

Сочетание пегилированных интерферонов и рибавирина более десяти лет занимало ведущие позиции в противовирусном лечении гепатита С. Первое время большим ограничением являлась высокая стоимость такого лечения, но постепенно с годами она снижалась. Недостатки терапии пегилированными ИФН – длительное лечение (от 6 месяцев до 1,5 лет), тяжёлые побочные эффекты при невысокой эффективности. С учетом большой продолжительности лечения вероятность побочных реакций неизбежно возрастала. Падала приверженность проводимому лечению. Пациенты отказывались от терапии, опасаясь серьёзных побочных эффектов, либо прекращали уже начатое лечение. Нужно признать, что интерфероны и рибавирин в ходе таких схем терапии оказывают сильное и, подчас, разнонаправленное воздействие на самые разные ткани организма. Поэтому нужны были препараты точечного прямого действия на вирус. «Тяжелая артиллерия» в лечении гепатита, представленная

интерферонами и рибавирином, имеющая большой радиус поражения помимо своей основной цели – ВГС, стала уступать место более точным «снайперам» – инновационным препаратам, обладающим меньшими побочными эффектами и негативным влиянием на организм.

Противовирусная активность интерферона и пегинтерферона основана на их способности стимулировать интерферон-стимулированные гены (ISG), которые обладают эндогенной противовирусной активностью. Это взаимодействие приводит к активации множества генов, ответственных за реализацию реакций врожденного иммунитета. Рибавирин является нуклеозидным аналогом, который усиливает действие интерферона. Комбинация этих препаратов приводила к устойчивому клиренсу ВГС и ремиссии у 40-50% пациентов. Частота ответов была выше на определенных генотипах ВГС, поэтому у пациентов с генотипами вируса 2 и 3 она достигала 70-80%. Нужно признать, что последующее длительное наблюдение действительно демонстрировало отсутствие репликации ВГС и разрешение активности заболевания у более чем 98% пациентов. Но недостатки пегинтерферон-рибавирин терапии были очевидны. В 2010 году три ВГС-специфических ингибитора протеазы были одобрены для применения и внедрены в практику: боцепревир, телапревир и симепревир. Все они были специфичны для генотипа 1 ВГС и обладали низкой или нулевой активностью в отношении часто встречающихся генотипов 2 или 3, или менее распространенных геновариантов 4, 5 и 6. Тройная терапия пегинтерфероном, рибавирином и ингибитором протеазы, специфичным для ВГС (боцепревир, телапревир или симепревир), увеличила частоту ответа у пациентов с хроническим гепатитом С, генотип 1 с 40-45% до 65-75%. Однако трудность такого рода лечения состояла в том, что частота побочных эффектов интерферонотерапии, к сожалению, возрастала.

Прогресс в терапии гепатита С произошел в 2013 году с одобрения ВГС-специфического ингибитора РНК-полимеразы, софосбувира. Он не только увеличивал частоту ответа в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином, но также позволял проводить лечение без интерферона. При этом препарат сочетали с рибавирином, ингибиторами протеазы HCV или новым классом агентов, которые подавляют активность NS5A ВГС. В 2014 году были одобрены полностью оральные противовирусные схемы,

специфичные для лечения ВГС, которые давали уже более 95% ответов у пациентов с генотипом 1. Кроме того, успешная терапия большинства пациентов проводилась в течение только 8-12 недель! Оральные схемы произвели буквально революцию в терапии гепатита С, позволяя лечить практически всех пациентов, независимо от тяжести заболевания или сопутствующих процессов, со сравнительно небольшими побочными эффектами и общей продолжительностью терапии в 8, 12 или максимум 24 недели. Схемы лечения менее распространенных генотипов вируса стали доступны в 2015, 2016 и 2017 годах. Несколько классов препаратов, которые комбинируются в схемах с двумя, тремя или четырьмя препаратами, включают нуклеозидные и нуклеозидные ингибиторы полимеразы РНК ВГС, антагонисты NS5A и ингибиторы протеазы HCV.

Противовирусные препараты для лечения ХВГ С

Группа 1– Ингибиторы протеазы (NS3/4A):

- асунапревир (торговое название Сунвепра);
- боцепревир (торговое название Виктрелис);
- паритапревир (в составе комбинированного препарата с торговым названием Викайра Пак);
- симепревир (торговое название Совриад);
- телапревир (торговое название Инсиво);
- grazoprevir (в составе комбинированного препарата с торговым названием Зепатир);
- glecaprevir (в составе комбинированного препарата с торговым названием Мавирет);
- voxilaprevir (в составе комбинированного препарата с торговым названием Восеви).

Группа 2 – Ингибиторы РНК-полимеразы (NS5B):

- дасабувир (в составе комбинированного препарата с торговым названием Викайра Пак);
- софосбувир.

Группа 3 – Ингибиторы репликазы (NS5A):

- даклатасвир (торговое название Даклинза);
- ледипасвир (в России не зарегистрирован, но проводятся клинические исследования, в комбинации с софосбувиром);
- омбитасвир (в составе комбинированного препарата с торговым названием Викайра Пак);

- элбасвир (в составе комбинированного препарата с торговым названием Зепатир);
- велпатасвир (в составе комбинированного препарата с торговым названием Эпклюза);
- пибрентасвир (в составе комбинированного препарата с торговым названием Мавирет).

Комбинированные противовирусные препараты «прямого» действия:

- Викеира Пак (дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир), таблетки 250 мг; 12,5 мг + 75 мг + 50 мг, режим дозирования – 1 таблетка дасабувира 2 раза в день (утром и вечером) и 2 таблетки омбитасвир + паритапревир + ритонавир (утром), генотип 1.

- Восеви (софосбувир, велпатасвир, воксилапревир), таблетки 400 мг/100 мг/100 мг, режим дозирования – 1 таб. 1 раз в день, пангенотипный.

- Зепатир (гразопревир/элбасвир), таблетки 100 мг/50 мг, режим дозирования – 1 таблетка в день, генотипы 1, 3 и 4.

- Мавирет (глекапревир/пибрентасвир), таблетки 100 мг/40 мг, режим дозирования – 3 таблетки в день, пангенотипный.

- Харвони (ледипасвир/софосбувир), таблетки 90 мг/400 мг, режим дозирования – 1 таблетка в день, генотип 1.

- Эпклюза (велпатасвир/софосбувир), таблетки 100 мг/400 мг, режим дозирования – 1 таблетка в день, пангенотипный.

Таблица 18

Противовирусные препараты, используемые для лечения ХВГ С у детей

Препарат	Генотипы	Возраст	Режим дозирования
Рибавирин	1-6	1-18 лет	15 мг/кг в день в 2 приема
Ледипасвир/софосбувир	1, 4-6	с 12 лет	90 мг/400 мг в день
Глекапревир/пибрентасвир	все	с 12 лет	100 мг/40 мг в день
Велпатасвир/софосбувир	все	с 12 лет	100 мг/400 мг в день

ВОЗ, Европейская и Американская ассоциации по изучению болезней печени рекомендуют отказаться от лечения ХВГ С у детей препаратами на основе ИФН!

В настоящее время *терапия ХВГ С у детей* осуществляется только безинтерфероновыми схемами, с применением препаратов прямого противовирусного действия (ПППД).

Детям старше 12 лет терапия ХВГ С проводится следующими препаратами:

Глекапревир+Пибрентасвир. Используется при любом генотипе ВГС. Рекомендуемая доза препарата составляет глекапревир 300 мг/пибрентасвир 120 мг (три таблетки по 100 мг/40 мг) один раз в сутки во время еды. Для пациентов, не получавших ранее противовирусную терапию, длительность лечения составляет 8 недель.

Софосбувир+рибавирином. Применимо при генотипах 2 и 3. Рекомендуемая доза препарата составляет Софосбувир 400 мг (одна таблетка по 100 мг/40 мг) один раз в сутки во время еды в сочетании с приемом рибавирина внутрь 15 мг/кг/сут., разделенным на два приема. Рекомендованный режим и продолжительность лечения препаратом: у пациентов со 2 генотипом – 12 недель, у пациентов с 3 генотипом – 24 недели.

Ледипасвир+софосбувир. Применимо при инфицировании 1, 3, 4, 5 или 6 генотипами ВГС. Рекомендуемая доза препарата составляет 490 мг (одна таблетка содержит Софосбувир 400,0 мг и Ледипасвир 90,0 мг) один раз в сутки во время еды.

Продолжительность лечения у пациентов без цирроза печени: пациентам, инфицированным 1, 4, 5, 6 генотипами, препарат назначается курсом 12 недель; для пациентов с 1 генотипом, не получавших ранее противовирусную терапию и без цирроза печени, длительность лечения может быть сокращена до 8 недель. У пациентов с циррозом печени (компенсированным или декомпенсированным) длительность терапии составляет 12 недель в сочетании с приемом рибавирина внутрь 15 мг/кг/сут., разделенным на 2 приема, либо 24 недели без добавления рибавирина. Для детей, инфицированных 3 генотипом, с компенсированным циррозом и/или предыдущей неэффективностью лечения, препарат назначается курсом 24 недели в сочетании с приемом рибавирина внутрь 15 мг/кг/сут, разделенным на два приема.

Велпатасвир+Софосбувир. Применимо при генотипах ВГС 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Рекомендуемая доза препарата составляет 500 мг (одна таблетка содержит софосбувир 400,0 мг и велпатасвира 100,0 мг) один раз в сутки независимо от приема пищи.

Продолжительность лечения при отсутствии цирроза печени: пациентам, инфицированным 1, 2, 3, 4, 5 и 6 генотипами без цирроза печени и с компенсированным циррозом, препарат назначается

курсом 12 недель. Длительность терапии у пациентов с декомпенсированным циррозом печени составляет 12 недель в сочетании с приемом рибавирина (внутри 15 мг/кг/сут. разделенным на 2 приема, либо 24 недели без добавления рибавирина). Добавление рибавирина можно рассматривать для детей, инфицированных 3 генотипом, с компенсированным циррозом, препарат также назначается курсом 12 недель в сочетании с приемом рибавирина внутри 15 мг/кг/сут, разделенным на 2 приема.

Детям от 3 до 12 лет, вне зависимости от генотипа ВГС, рекомендуется назначение препарата Глекапревир 50 мг + Пибрентасвир 20 мг (Мавирет), форма выпуска гранулы

Рекомендованная доза Глекапревира/Пибрентасвира для детей от 3 до 12 лет и массой тела от 12 кг до 45 кг

Масса тела ребенка (кг)	Количество саше × 1 раз/сутки
> 12 до < 20 кг	3 саше (150 мг + 60 мг)
> 20 до < 30 кг	4 саше (200 мг + 80 мг)
> 30 до < 45 кг	5 саше (250 мг + 100 мг)

Факторы, которые необходимо учитывать при выборе тактики лечения:

- степень выраженности фиброза печени: пациентам с выраженным фиброзом (F3-F4 по шкале METAVIR) показано безотлагательное начало ПВТ;
- генотип ВГС;
- возраст ребенка;
- доступность и возможность проведения лечения в соответствии с необходимым видом оказания медицинской помощи;
- предшествующий опыт противовирусной терапии ХВГ С.

Показания для госпитализации детей с ХВГ С:

- обострение хронического гепатита С (появление желтухи, ухудшение общего состояния, повышения активности АЛТ выше 5 норм, снижение уровня ПТИ до 60% и менее, общего белка и альбумина на 20% и более от нижней границы нормы);
- признаки декомпенсации цирроза печени – проявления геморрагического синдрома, возникновение периферических отеков, асцита.

Критерии выписки из медицинской организации:

- снижение активности АЛТ менее 3 норм, уровня общего билирубина до 2 норм и менее; нормализация/тенденция к нормализации белково-синтетической функции печени (ПТИ, общего белка и альбумина);
- купирование кровоточивости; исчезновение отеков.

Диспансерное наблюдение.

До проведения ПВТ ХВГ С. Проведение осмотра врачом-инфекционистом и/или врачом-педиатром по месту жительства или в территориальном специализированном центре: 1 раз в 6 мес.

ОАК: 1 раз в 6 мес.

ОАМ: не реже 1 раза в 12 мес.

Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин с фракциями, общий белок, альбумин): 1 раз в 6 мес.

ПЦР крови РНК ВГС (качественный анализ): не реже 1 раза в 12 мес. (при обострении ХВГ С проводится количественная ПЦР на РНК ВГС).

Проведение протеинограммы и коагулограммы: не реже 1 раза в 12 мес.

Проведение УЗИ брюшной полости: не реже 1 раза в 12 мес.

Проведение неинвазивной диагностики фиброза (эластография печени и/или оценка выраженности фиброза на основе комплекса сывороточных биомаркеров): не реже 1 раза в 3 года.

После проведения ПВТ ХВГ С. Проведение осмотра врачом-инфекционистом и/или врачом-педиатром по месту жительства или в территориальном специализированном центре: 1 раз в 6 мес. После ПВТ безинтерфероновой схемой первое обследование проводится через 3 мес. после окончания курса; после ПВТ с использованием интерферонов – через 6 мес.

Лица с наличием IgG-антител к ВГС, у которых отсутствует РНК ВГС при наблюдении в течение 2 лет с периодичностью не реже одного раза в 6 мес., считаются реконвалесцентами и подлежат снятию с диспансерного учета.

ОАК: 1 раз в 6 мес.

ОАМ: не реже 1 раза в 12 мес.

Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин с фракциями, общий белок, альбумин): 1 раз в 6 мес.

ПЦР крови РНК ВГС (качественный анализ): не реже 1 раза в 6 мес. (при обострении ХВГ С проводится количественная ПЦР на РНК ВГС).

Определение спектра антител к ВГС методом ИФА: перед снятием с диспансерного учета.

Проведение протеинограммы и коагулограммы: не реже 1 раза в 12 мес.

Проведение УЗИ брюшной полости: проводится перед снятием с учета.

Проведение неинвазивной диагностики фиброза (эластография печени и/или оценка выраженности фиброза на основе комплекса сывороточных биомаркеров): не реже 1 раза в 2 года.

Пациенты с сохраняющимся фиброзом печени остаются под диспансерным наблюдением несмотря на элиминацию РНК ВГС.

XIII. РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная литература:

1. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Т.1. – М., 2019. 877 с.
2. Инфекционные болезни у детей / Под редакцией академика РАН Учайкина В.Ф., профессора Шамшевой О.В. – М., ГЭОТАР-Медиа. – 2021. 919 с.
3. Волынец Г.В., Панфилова В.Н.. Хронический вирусный гепатит В у детей и подростков: современный взгляд на проблему. – Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020; 65:(3): 47-60.
4. Методические рекомендации. Хронический вирусный гепатит С у детей. – С.-Петербург, 2021.

Дополнительная литература:

1. Кильдиярова Р.Р., Лобанов Ю.Ф. Наглядная детская гастроэнтерология и гепатология. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2014. 124 с.
2. Крюков Е.В., Черкашин Д.В., Салухов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С. – Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2022. Т. 24, №2. – С. 341-352.
3. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. Journal of Hepatology. – 2018.

4. Herrmann J., Petit P., Grabhorn E. et al. Liver cirrhosis in children – the role of imaging in the diagnostic pathway. *Pediatric Radiology*, 2022.
5. Komatsu H., Inui A., Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment. *Ann Transl Med.* 2017; 5(3):3.
6. Pinto R.B., Schneider A.C.R., da Silveira T.R. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World J Hepatol* 2015; 7(3): 392-405.
7. Sellier P.O., Maylin S., Brichtler S. et al. Hepatitis B Virus-Hepatitis D Virus mother-to-child co-transmission: A retrospective study in a developed country. *Liver International*. 2018;38:611-618.
8. Squires J.E., Balistreri W.F. Hepatitis C Virus Infection in Children and Adolescents. *Hepatology communications*. 2017; 1(2): 87-98
9. Sokal E.M., Paganelli M., Wirth S. et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol*. 2013; 59(4): 814-829.

XIV. ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Абдурахманов Д.Т., Есмембетов К.И., Никулкина Е.Н. и др. Хронический гепатит дельта: современное состояние проблемы и перспективы лечения. *Клиническая фармакология и терапия*. – 2019; 28(1):26-34.
2. Александров П.А. Окультный хронический вирусный гепатит В как источник распространения вируса. / Альманах «Инфекционные болезни – 2014». – СПб.: ВВМ, 2014. 6-9.
3. Баранов А.А., Денисов И.Н., Чучалин А.Г. Руководство по первичной медико-санитарной помощи. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1541 с.
4. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Т.1. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2019. 877 с.
5. Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н.. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения. – *Тер. архив*. – 2013, 4:106-110.
6. Волынец Г.В., Панфилова В.Н.. Хронический вирусный гепатит В у детей и подростков: современный взгляд на проблему. – *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2020; 65:(3): 47-60.

7. Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыделительной системы. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. 1999 с.
8. Денисов М.Ю. Пропедевтика заболеваний органов пищеварения у детей. – Новосибирск: НГУ, 2004. 111 с.
9. Захарова Н.И., Пыков М.И., Горяйнова А.Н., Калоева З.В. Дифференциальная диагностика гепатомегалий у детей. – 2015. 200 с.
10. Зильбернагель С., Ланг Ф. Клиническая патофизиология. Атлас. – Практическая медицина, 2016. 437 с.
11. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С и др. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. – М., МЕДпресс-информ, 2016. 155 с.
12. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С и др. Клинические рекомендации российского общества по изучению заболеваний печени и российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021; 31 (6): 56-102
13. Инфекционные болезни у детей / Под редакцией академика РАН Учайкина В.Ф., профессора Шамшевой О.В. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2021. 919 с.
14. Кильдиярова Р.Р., Лобанов Ю.Ф. Наглядная детская гастроэнтерология и гепатология. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2014. 124 с.
15. Клинические рекомендации. Хронический вирусный гепатит D у взрослых. – 2021.
16. Клинические рекомендации. Цирроз и фиброз печени. – 2021. 99 с.
17. Крюков Е.В., Черкашин Д.В., Салухов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С. – Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2022. Т.24, №2. С.341-352.
18. Лопатина Е.Ю., Забозлаев Ф.Г., Верхотин А.А. Внепеченочные поражения при хронических вирусных заболеваниях печени: Клиническая практика. – 2010; 2: 47-51
19. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. – М., Медицина, 1999. 423 с.
20. Маркданте К., Клигман Р. Основы педиатрии по Нельсону. – М., 2021. 848 с.
21. Методические рекомендации. Хронический вирусный гепатит С у детей. – С.-Петербург, 2021.

22. Педиатрия / Под ред. Баранов А.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 2048 с.
23. Подымова С.Д. Болезни печени. – М.: Медицина. 2005. 767 с.
24. Понукалина Е.В., Чеснокова Н.П., Полутова Н.В. Общая характеристика анатомо-физиологических особенностей печени: иннервации, кровоснабжения, микроморфологии и функциональной значимости в организме. Концепция «Общества знаний» в современной науке. – Сборник статей международной научно-практической конференции. – 2019; 166-171.
25. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Ситкин С.И. Заболевания печени и желчевыводящих путей. – 2011. 526 с.
26. Рыжкова Р.В. Дифференциальная диагностика хронических гепатитов. Учебное пособие. – Иркутск: ИГМУ, 2020. 62 с.
27. Соколова М.В., Коноплева М.В., Семенов Т.А. и др. Механизмы иммунологического ускользания вируса гепатита В. – Вестник РАМН. 2017; 72 (6):408-419.
28. Федостина Е.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение осложнений цирроза печени. – Фарматека, 2012; S1: 7-18.
29. Фомичева А.А., Мамонова Н.А., Пименов Н.Н. и др. Состояние и перспективы терапии хронического гепатита С у детей в Российской Федерации. – Журнал инфектологии, 2021; 13(1): 50-57.
30. Цыркунов В.М., Андреев В.П., Кравчук Р.И., Кондратович А.И. Клиническая цитология печени: звездчатые клетки Ито. – Журнал Гродненского государственного медицинского университета, 2016, №4. С. 90-99.
31. Шульпекова Ю.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее коррекции. – Гастроэнтерология, приложение к журналу Consilium Medicum. – 2005; 1: 26-31.
32. Эсауленко Е.В., Алексеева М.В., Сухорук А.А. и др. Фульминатный гепатит в реальной клинической практике. – Инфекционные болезни, 2017; 15 (2): 70-74.
33. Ющук Н.Д. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика и лечение. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 304 с.
34. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 592 с.

35. Arnone O.C., Serranti D., Bartolini E. et al. Chronic hepatitis B in children, report of a single-centre longitudinal study on 152 children. *J Viral Hepat.* 2020; 27(12):1344-1351.
36. Bortolotti F., Guido M., Bartolacci S. et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006;43:556-62.
37. Cacoub P., Gragnani L., Comarmond C., Zignego A.L. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and Liver Disease.* 2014; 46: S165–S173
38. Chung R.T., Stravitz R.T., Fontana R.J. et al. Pathogenesis of Liver Injury in Acute Liver Failure. *Gastroenterology.* 2012; 143, e1-e7.
39. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology.* 2018.
40. Herrmann J., Petit P., Grabhorn E. et al. Liver cirrhosis in children – the role of imaging in the diagnostic pathway. *Pediatric Radiology,* 2022.
41. Hoffman R., Mahajana A., Agmon P. et al. Successful Use of Recombinant Activated Factor VII (Novoseven) in Controlling Severe Intra-Abdominal Bleeding after Liver Needle Biopsy. *Thrombosis and Haemostasis.* 2002; 87: 346-347.
42. Iannacone M., Guidotti L.G. Immunobiology and pathogenesis of hepatitis B virus infection. *Nature Reviews Immunology.* 2022; 22: 19–32
43. Iorio R., Giannattasio A., Cirillo F. et al. Long-term outcome in children with chronic hepatitis B: a 24-year observation period. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 943-9.
44. Isogawa M., Tanaka Y. Immunobiology of hepatitis B virus infection. *Hepatology Research* 2015; 45: 179-189.
45. Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020. *Hepatology Research.* 2021; 51:725-749.
46. Komatsu H., Inui A., Fujisawa T. Pediatric hepatitis B treatment. *Ann Transl Med.* 2017; 5(3):3.
47. Lumley S.F., McNaughton A.L., Klenerman P. et al. Hepatitis B Virus Adaptation to the CD8+ T Cell Response: Consequences for Host and Pathogen. *Front. Immunol.* 2018; 9:1561.
48. Murray P.R, Rosenthal K.S. et al. *Medical microbiology,* 2002. 826 p.
49. Morabito V., Adebayo D. Fulminant Hepatitis: Definitions, Causes and Management. *Health,* 2014, 6, 1038-1048.

50. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol.* 2018; 10 (2): 186-212.
51. Pinto R.B., Schneider A.C.R., da Silveira T.R. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World J Hepatol* 2015; 7(3): 392-405.
52. Pugliese F., Ruberto F., Summonti D. et al. Activated Recombinant Factor VII in Orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2007; 39:1883-1885.
53. Schönrich G. and Raftery M.J. The PD-1/PD-L1 Axis and Virus Infections: A Delicate Balance. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; 9:207
54. Sellier P.O., Maylin S., Briclher S. et al. Hepatitis B Virus-Hepatitis D Virus mother-to-child co-transmission: A retrospective study in a developed country. *Liver International.* 2018;38:611-618.
55. Squires J.E., Balistreri W.F. Hepatitis C Virus Infection in Children and Adolescents. *Hepatology communications.* 2017; 1(2):87-98.
56. Sokal E.M., Paganelli M., Wirth S. et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Hepatol.* 2013; 59(4): 814-829.
57. Wang-ShickRyu. *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*, 2017. 440 p.

XV. ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ:

1. Информационно-поисковые системы:
Medline https://www.nlm.nih.gov/medline/medline_overview.html
PubMed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
2. Научная электронная библиотека eLibrary.ru: <http://elibrary.ru>
3. Журнал инфектологии
<https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-50-57>
4. Журнал Детские инфекции
<https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-35-41>
5. Журнал Российский вестник перинатологии и педиатрии
<https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-11-19>
6. Journal of hepatology
<https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepB-English-report.pdf>
7. Journal of hepatology
<https://easl.eu/wp-content/uploads/2020/10/EASL-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>

XVI. ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

(выберите один правильный ответ)

1. Варианты начала острого вирусного гепатита А в преджелтушном периоде заболевания:

- 1) гриппоподобный, диспепсический, астеновегетативный
- 2) кореподобный, диспепсический, артралгический
- 3) астеновегетативный, артралгический, диарейный
- 4) мононуклеозоподобный, диспепсический, артралгический

2. С наступлением желтушного периода при вирусном гепатите А выраженность синдрома интоксикации:

- 1) уменьшается
- 2) усиливается
- 3) не меняется
- 4) имеет волнообразный характер

3. В каком периоде заболевания при остром гепатите А отмечается наибольшая заразность больного?

- 1) в инкубационном
- 2) в преджелтушном
- 3) в желтушном
- 4) на протяжении всего заболевания

4. Каковы лабораторные критерии среднетяжелой формы острого вирусного гепатита А:

- 1) повышение активности АЛТ < 10 раз, уровень ПТИ $> 80\%$
- 2) повышение уровня билирубина в крови до 100 мкмоль/л, повышение активности АЛТ до 10 раз, уровень ПТИ $> 80\%$
- 3) повышение уровня билирубина в крови от 100 до 170 мкмоль/л, повышение активности АЛТ от 10 до 20 раз, снижение уровня ПТИ до 60%
- 4) повышение уровня билирубина в крови от 170 до 200 мкмоль/л, повышение активности АЛТ > 20 раз, снижение уровня ПТИ ниже 60%

5. Атипичными формами острого вирусного гепатита А являются все перечисленные, кроме:

- 1) безжелтушная
- 2) стертая
- 3) субклиническая
- 4) энцефалитическая

6. Диспансерное наблюдение после перенесенного острого вирусного гепатита А проводится в:

- 1) 1, 3, 6 мес.
- 2) 1, 2, 3 мес.
- 3) 1, 2, 3, 6 мес.
- 4) 1, 3, 6, 12 мес.

7. Пассивная иммунизация для профилактики гепатита А считается нецелесообразной, если после контакта с больным гепатитом А прошло:

- 1) более 3 дней
- 2) более 7 дней
- 3) более 14 дней
- 4) более 21 дня

8. Какова максимальная продолжительность инкубационного периода при вирусном гепатите В:

- 1) 30 дней
- 2) 60 дней
- 3) 90 дней
- 4) 180 дней

9. Укажите схему вакцинации от гепатита В детей, родившихся от матерей, инфицированных вирусом гепатита В:

- 1) 0-1-6
- 2) 0-1-2-12
- 3) 0-1-2-6
- 4) 0-1-6-12

10. Укажите клинико-лабораторные признаки синдрома холестаза:

- 1) желтуха, спленомегалия, повышение в крови билирубина за счет непрямой фракции
- 2) гепатомегалия, повышение в крови активности АЛТ, холестерина
- 3) желтуха, гепатомегалия, повышение в крови билирубина за счет прямой фракции
- 4) гепатомегалия, повышение в крови уровня триглицеридов, снижение уровня глюкозы

11. Укажите маркеры репликации вируса гепатита В?

- 1) HBsAg, а/т HBeAg, IgGHBcoreAgВГВ
- 2) а/т HBsAg, а/т HBeAg
- 3) HBsAg, IgGHBcoreAgВГВ

4) ДНК ВГВ, HBeAg

12. Основной лабораторный признак развития острого гепатита:

- 1) повышение в крови уровня прямого билирубина
- 2) повышение в крови активности АЛТ
- 3) повышение в крови уровня щелочной фосфатазы
- 4) снижение в крови уровня протромбинового индекса

13. Основным клиническим признаком преджелтушного периода острого вирусного гепатита В является:

- 1) повышение температуры тела
- 2) боли в правом подреберье
- 3) темная моча
- 4) рвота

14. Какие генотипы вируса гепатита С наиболее распространены:

- 1) 1a, 1b, 2a, 2b и 3a
- 2) 2a, 3a, 4a
- 3) 5, 6
- 4) 3b, 4a, 4b,

15. Какова частота манифестации клинических проявлений при остром вирусном гепатите С:

- 1) 10-20%
- 2) 30-40%
- 3) 50-60%
- 4) 70-80%

16. Какие неструктурные белки вируса гепатита С являются мишенями противовирусной терапии:

- 1) NS2, NS4a и NS5B
- 2) NS3, NS5A и NS5B
- 3) NS1, NS4a, NS4b
- 4) NS1, NS2, NS4b

17. Основным исходом естественного течения острого вирусного гепатита С является:

- 1) элиминация вируса гепатита С
- 2) развитие хронической формы заболевания
- 3) развитие гепатоцеллюлярной карциномы
- 4) развитие внепеченочных проявлений

18. Критерии развития острой печеночной недостаточности включают:

1) энцефалопатию, уменьшение размеров печени, появление геморрагического синдрома, снижение в крови уровня протромбинового индекса, повышение в крови билирубина за счет непрямой фракции

2) энцефалопатию, увеличение размеров печени и селезенки, снижение в крови уровня гемоглобина и эритроцитов, повышение в крови билирубина за счет непрямой фракции

3) увеличение размеров печени, появление геморрагической сыпи, повышение в крови билирубина за счет прямой фракции

4) энцефалопатию, увеличение в крови размеров печени, снижение в крови уровня глюкозы и повышение уровня триглицеридов

19. Причиной развития острой печеночной недостаточности при гепатите В+Д является:

- 1) цирроз печени
- 2) синдром ДВС
- 3) массивный некроз печени
- 4) жировой гепатоз

20. Основным лабораторным критерием тяжести при остром вирусном гепатите является:

- 1) повышение в крови уровня билирубина
- 2) повышение активности трансаминаз
- 3) снижение количества тромбоцитов
- 4) снижение уровня протромбинового индекса

21. Для какой группы пациентов острый вирусный гепатит Е представляет наибольшую опасность в прогностическом отношении:

- 1) детей раннего возраста
- 2) детей школьного возраста
- 3) беременных женщин в третьем триместре
- 4) беременных женщин в первом триместре

22. Основными клинико-лабораторными проявлениями фульминантной формы гепатита Е у беременных являются:

1) энцефалопатия, геморрагический синдром, повышение активности АЛТ, низкий уровень протромбинового индекса

2) гемолитическая анемия, повышение активности АЛТ, низкий уровень тромбоцитов

3) повышение артериального давления, энцефалопатия, высокий уровень белка в моче

4) энцефалопатия, высокий уровень белка в моче, высокий уровень креатинина в крови

23. Вирусный гепатит E преимущественно распространен:

- 1) в странах северной Европы
- 2) в странах южной Европы
- 3) в Сибири и на Дальнем Востоке
- 4) в странах южной и юго-восточной Азии

24. Пангенотипный противовирусный препарат для лечения хронического гепатита C, разрешенный для детей с 3-месячного возраста:

- 1) глекапревир/пибрентасвир
- 2) софосбувир/лептасвир
- 3) софосбувир/даклатасвир
- 4) грезапревир/элбатасвир

25. Какова продолжительность терапии противовирусными препаратами прямого действия хронического гепатита C:

- 1) 4 недели
- 2) 8 недель
- 3) 24 недели
- 4) 48 недель

26. Эффективность лечения хронического вирусного гепатита C препаратами прямого противовирусного действия составляет не менее:

- 1) 50%
- 2) 70%
- 3) 90%
- 4) 95%

27. Лечение хронического вирусного гепатита B у детей проводится указанными препаратами, кроме:

- 1) ламивудин
- 2) тенофовир алафенамид
- 3) энтекавир
- 4) булевиртид

28. Тяжесть заболевания при хроническом вирусном гепатите обуславливается развитием нижеперечисленных синдромов, кроме:

- 1) печеночной недостаточности
- 2) геморрагического
- 3) отечно-асцитического

4) апластической анемии

29. Наиболее частым клиническим проявлением хронического вирусного гепатита является:

- 1) «пальмарная эритема»
- 2) астено-вегетативный синдром
- 3) синдром холестаза
- 4) гепатолиенальный синдром

30. Ранним проявлением синдрома портальной гипертензии является:

- 1) варикозное расширение вен пищевода
- 2) усиление сосудистого рисунка на коже передней брюшной стенки
- 3) гепатомегалия
- 4) повышение артериального давления

31. Основной причиной развития отечно-асцитического синдрома является снижение в крови уровня:

- 1) альбумина
- 2) альфа-глобулинов
- 3) гемоглобина
- 4) натрия

32. Какой метод исследования позволяет получить максимально точную информацию о выраженности фиброза печени:

- 1) исследование коагулограммы
- 2) УЗИ
- 3) компьютерная томография
- 4) эластография

33. Окультный гепатит В характеризуется:

- 1) обнаружением в крови HBsAg, отсутствием ДНК ВГВ
- 2) обнаружением в крови ДНК ВГВ, отсутствием HBsAg
- 3) отсутствием в крови ДНК ВГВ, обнаружением HBsAg, обнаружением IgGHB-coreAg ВГВ
- 4) отсутствием в крови HBsAg, ДНК ВГВ, обнаружением IgGHB-coreAg ВГВ

34. При каком вирусном гепатите отмечается самая быстрая прогрессия цирроза:

- 1) гепатит В
- 2) гепатит С
- 3) гепатит D

4) гепатит E

35. Определение какого маркера в крови необходимо для диагностики оккультного гепатита В:

- 1) HbsAg
- 2) HbeAg
- 3) анти-HbcoreAg
- 4) ДНК ВГВ

36. Какой противовирусный препарат используется для лечения хронического гепатита D:

- 1) адефовир
- 2) булевертид
- 3) глекапревир/пибрентасвир
- 4) тенофовир

37. Какая шкала используется для оценки тяжести состояния больных с циррозом печени:

- 1) Child-Turcotte-Pugh
- 2) METAVIR
- 3) ISHAK
- 4) Knodell

38. Какой генотип вируса гепатита D вызывает развитие наиболее тяжелых форм заболевания:

- 1) генотип 1
- 2) генотип 2
- 3) генотип 3
- 4) генотип 4

39. Какое минимальное количество нейтрофилов в асцитической жидкости при отсутствии перфораций или воспаления органов брюшной полости отражает развитие спонтанного бактериального перитонита:

- 1) $> 0,1 \times 10^9/\text{л}$
- 2) $> 0,25 \times 10^9/\text{л}$
- 3) $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$
- 4) $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$

40. Какое количество сыворотно-асцитического альбуминового градиента свидетельствуют в пользу портальной гипертензии как причины развития асцита:

- 1) $< 0,25$ г/дл
- 2) $< 0,5$ г/дл
- 3) $> 0,5$ г/дл

4) >1,1 г/дл

41. Какова цель противовирусной терапии для детей с HBeAg-положительным ХВГ В:

- 1) достижение сероконверсии HBeAg
- 2) снижение уровня ДНК ВГВ в крови и нормализация активности АЛТ
- 3) снижение уровня ДНК ВГВ до неопределяемого уровня
- 4) достижение сероконверсии HBsAg

42. Какова цель противовирусной терапии для детей с HBeAg-негативным ХВГ В:

- 1) достижение сероконверсии HBeAg
- 2) снижение уровня ДНК ВГВ в крови и нормализация активности АЛТ
- 3) снижение уровня ДНК ВГВ до неопределяемого уровня
- 4) достижение сероконверсии HBsAg

43. Какова цель противовирусной терапии для детей с HBeAg-негативным ХВГ В:

- 1) достижение сероконверсии HBeAg
- 2) снижение уровня ДНК ВГВ в крови и нормализация активности АЛТ
- 3) снижение уровня ДНК ВГВ до неопределяемого уровня
- 4) достижение сероконверсии HBsAg

44. Через сколько лет развивается полный симптомокомплекс хронического гепатита С:

- 1) 1-3 года
- 2) 5-10 лет
- 3) 15-18 лет
- 4) 20-25 лет

45. Наиболее частым внепеченочным проявлением хронического гепатита С является:

- 1) альвеолит
- 2) иммунная тромбоцитопения
- 3) смешанная криоглобулинемия
- 4) синдром Сикка

46. Трансформация каких клеток в миофибробласты с образованием большого количества коллагена и другого внеклеточного матрикса происходит при формировании цирроза печени:

- 1) клетки Ито

- 2) клетки Купфера
- 3) гепатоциты
- 4) синусоидальные клетки

47. Какие клетки иммунной системы имеют решающее значение в элиминации вируса гепатита В:

- 1) CD4-клетки
- 2) CD8- клетки
- 3) В-клетки
- 4) дендритные клетки

48. Основные причины летального исхода при фульминантном гепатите:

- 1) бактериальные осложнения
- 2) обусловленный коагулопатией геморрагический синдром
- 3) отек мозга и полиорганная недостаточность
- 4) тромбоз в *v.portae*

49. Каковы показания для антибактериальной терапии при фульминантном гепатите:

- 1) при любом повышении температуры тела
- 2) только при доказанной бактериальной инфекции
- 3) энцефалопатия III-IV ст. или признаки синдрома системного воспалительного ответа даже при отсутствии бактериальной инфекции
- 4) энцефалопатия любой степени

50. Дайте наиболее полное определение острой печеночной недостаточности:

- 1) заболевание печени, характеризующееся развитием печеночной энцефалопатии и геморрагического синдрома
- 2) заболевание печени, характеризующееся развитием печеночной энцефалопатии и геморрагического синдрома с продолжительностью заболевания <26 недель
- 3) заболевание печени, характеризующееся развитием печеночной энцефалопатии и геморрагического синдрома у пациентов без ранее существовавшего цирроза печени и продолжительностью заболевания <26 недель
- 4) заболевание печени, характеризующееся развитием печеночной энцефалопатии и нарушениями коагуляции, обычно с МНО $\geq 1,5$ или более, у пациентов без ранее существовавшего цирроза печени и продолжительностью заболевания <26 недель

XVII. ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

Вопрос	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ответ	1	1	2	3	4	1	3	4	2	3
Вопрос	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Ответ	4	2	3	1	1	2	2	1	3	4
Вопрос	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Ответ	3	1	4	1	2	4	4	4	2	1
Вопрос	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Ответ	1	4	2	3	3	2	1	1	2	4
Вопрос	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Ответ	1	2	3	3	3	1	2	3	3	4

Учебное пособие

Анохин Владимир Алексеевич, Хаертынов Халит Саубанович

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ

Редактор Шамонова А.М.