

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ОСТРЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ: СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Подымова С. Д.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый московский государственный медицинский университет им И. М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ.

Подымова Светлана Дмитриевна

119991 г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко. ГОУ ВПО ПМГМУ им И. М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

РЕЗЮМЕ

Рассматриваются вопросы диагностики, особенности клиники, лечения и профилактики острых вирусных гепатитов с парентеральным механизмом передачи инфекции (гепатитов В, С, D, G), которые составляют значительное число всех острых вирусных гепатитов. Широкое распространение, особенности современной диагностики и частота развития хронических форм определяют проблему диагностики и лечения вирусных гепатитов как одну из важных для отечественного здравоохранения.

Представлены данные о значимости и особенностях серологических маркеров вирусов гепатитов В, С, D, G, анализируется их клиническая интерпретация.

Подробно приводится современная медикаментозная терапия, в том числе препаратами интерферона. Рассматривается необходимость специфических профилактических мероприятий, постконтактная профилактика и пассивная иммунизация.

Ключевые слова: гепатит В, С, D, G; вирус гепатитов В, С, D, G; методы диагностики, клиника, медикаментозное лечение, профилактика.

SUMMARY

Questions of diagnostics, feature of clinic, treatment and prevention of active virus hepatites with parenteral mechanism of transmission of an infection (hepatites B, C, D, G) which make up a significant number of all acute virus hepatites are considered. A wide circulation, features of modern diagnostics and frequency of progress of chronic forms define a problem of diagnostics and treatment of a virus hepatites, as one of important for domestic healthcare.

Data about the importance and features serological markers of viruses of a hepatites B, C, D, G, are presented and their clinical interpretation is analyzed.

Modern drug therapy is in detail resulted including preparations of interferon. The need of specific preventive actions, post-exposure preventive maintenance and passive immunization is considered.

Keywords: a hepatites B, C, D, G; a virus of a hepatites B, C, D, G; methods diagnostics, clinic, drug treatment, preventive maintenance.

Острый вирусный гепатит (ОВГ) является инфекционным заболеванием, в основе которого лежат острые некрозы и воспаление печени, вызванные вирусами гепатита А, В, С, D, Е, G. Гепатиты А и Е относятся к энтеральным с фекально-оральным механизмом передачи инфекции. Гепатиты В, С, D, и G представляют группу парентеральных гепатитов. Центральное место в клинической картине занимает поражение печени, независимо от вида вируса заболевание имеет циклическое течение.

Известны также поражения печени другими вирусами на фоне генерализованной инфекции — цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, аденовирус, экховирус, ТТ-вирус [1]. Клиническая характеристика включает спектр синдромов — от субклинических до быстропрогрессирующих и фатальных проявлений. В большинстве случаев это самоограничивающийся и неосложненный процесс, но в зависимости от вирусного агента наблюдается различная частота внепеченочных проявлений и развития хронического заболевания печени. Иногда субклинически

Таблица 1

СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ		
Возбудитель	Маркеры	Диагностическое значение
Вирус HB	HBsAg	Положительный в большинстве случаев острого или хронического гепатита
	HBcAg	В сыворотке обычно не определяется
	HBeAg	Транзиторно положительный при репликации вируса
	анти-HBc (IgM, IgG)	Положительный в случаях острой и хронической инфекции и у носителей маркеров HBV-инфекции; не протективные; анти-HBc IgM отражают репликацию вируса
	анти-HBe	Транзиторно позитивные при реконвалесценции, при некоторых формах хронической инфекции и у носителей, не протективные, отражают низкую инфекционность
	Pre S1 Ag	Маркер инфекционности и высокого риска вертикальной передачи HBV
	анти-HBs	Становятся позитивными в позднюю фазу реконвалесценции в большинстве острых случаев
Вирус HC	анти-pre S2	Маркер выздоровления после HBV-инфекции и высокой эффективности вакцинации
	анти-HCV IgM	Маркер активной репликации HCV
Вирус HD	анти-HCV IgG	Непротективные, серопозитивные лица должны рассматриваться как инфицированные
	Дельта Ag	Маркер активности репликации VHD, острой инфекции
	анти-HDV IgM	
Вирус HG	анти-HGV	Указывает на предыдущее инфицирование и возможное наличие VHD
		Инфекция в прошлом; указывает на иммунитет

протекающая инфекция переходит в быстро прогрессирующую хроническую болезнь печени с развитием цирроза и даже гепатоцеллюлярного рака.

После различной длительности инкубационного периода репликация вируса в клетках печени достигает максимальных значений, что ведет к появлению компонентов вируса в жидкостях и /или экскретах организма, некрозу печеночных клеток в сочетании с воспалительным ответом. Этому соответствуют клинические симптомы повреждения печени и изменения в лабораторных показателях. Иммунологический ответ организма играет важную, но до конца не выясненную роль в патогенезе заболевания.

Острые вирусные гепатиты с парентеральной передачей инфекции занимают одно из ведущих мест среди инфекционных заболеваний в России, что связано с высоким уровнем заболеваемости, тяжестью течения и значительной частотой развития хронических форм. Решение этой серьезной проблемы отечественного здравоохранения тесно связано с совершенствованием диагностики, профилактики и лечения острых вирусных гепатитов.

Диагностика ОВГ на начальных этапах в большинстве случаев осуществляется с помощью клинических и биохимических исследований. Существенное значение для диагностики гепатитов

B, C, D, G имеют сведения о переливании крови и ее компонентов, парентеральных манипуляциях, хроническом гемодиализе, многократных инъекциях, длительном пребывании больного в стационаре. Важны данные о внутривенном приеме наркотиков, о возможном половом пути заражения.

Клинические критерии. Особое внимание нужно обращать на цикличность проявления болезни и продолжительность отдельных симптомов. Важно проследить, как симптоматика преджелтушного периода изменяется с развитием желтухи.

Функциональные критерии. Ранней диагностике в преджелтушной стадии и выявлению безжелтушных и субклинических форм помогает исследование активности АлАТ, АсАТ, альдолазы. Характерно значительное повышение уровня АлАТ. Билирубин появляется в моче, и его уровень в сыворотке крови обычно увеличивается с появлением клинической симптоматики.

Достоверным диагностическим критерием служат данные исследования серологических маркеров различных этиологических вариантов острого гепатита (табл. 1).

Пункционная биопсия печени не является необходимой для диагноза ОВГ. Показанием к ней служит атипичное течение болезни (затяжная форма, персистирование симптомов или отклонения

биохимических тестов свыше 4 нед). Биопсия печени проводится при нерезком повышении уровня аминотрансфераз вместе с продолжающимся персистенцием HBsAg более 16 нед., так как этот симптомокомплекс позволяет заподозрить возможный переход в хронический гепатит.

Дифференциальная диагностика. Безжелтушные и субклинические формы острого гепатита нуждаются в разграничении с гастритом, энтероколитом, энтеровирусной инфекцией. Опорным звеном в диагностике являются клинические и лабораторные признаки поражения печени.

Желтушную форму ОВГ иногда очень трудно отличить от острых токсических и аллергических гепатитов, вызванных лекарствами (ингибиторы MAO, туберкулостатические и сульфаниламидные препараты). Решающей для диагностики становится информация о лекарствах, принятых больным, и их возможном гепатотоксическом действии.

Для клинической практики чрезвычайно важно дифференцировать холестатическую форму ОВГ от подпеченочной желтухи. Клинико-биохимические показатели в ряде случаев оказываются недостаточными, достоверная диагностика бывает возможной после дуоденоскопии с ретроградной панкреатохолангиографией и чрескожной холангиографией.

Значительные затруднения могут возникнуть в отграничении ОВГ от острого алкогольного гепатита. Существенную помощь оказывает знание внепеченочных признаков алкогольной интоксикации; в сомнительных случаях используют пункционную биопсию печени, указывающую на центрлобулярные некрозы гепатоцитов с алкогольным гиалином (тельцами Маллори) в их цитоплазме. Инфильтраты в портальных трактах состоят преимущественно из полинуклеарных лейкоцитов.

ГЕПАТИТ В

Вирус гепатита В (HBV) относится к группе ДНК-содержащих гепаднавирусов, которые поражают только один вид хозяина и не способны размножаться в культуре тканей. Единственной лабораторной моделью для вируса гепатита В человека является шимпанзе. Вирус представляет собой двуспиральный ДНК-вирус, называвшийся ранее частицами Дейна, диаметром 42–45 нм, имеет сферическую форму и покрыт оболочками. В наружной липопротеиновой оболочке вируса, расположенного в цитоплазме инфицированного гепатоцита, «встроены» молекулы поверхностного (surface) антигена HBsAg. Внутренняя оболочка вируса, проникающего в ядро гепатоцита, содержит внутренний (core) антиген нуклеокапсида (HBcAg). HBeAg является субъединицей нуклеокапсида (внутренний компонент сердцевидной оболочки). Внутри оболочек находится геном вирионов гепатита В: маленькая двуспиральная молекула ДНК с небольшим односпиральным регионом и ферменты — ДНК-полимераза и протеинкиназа.

Геном вируса гепатита В (HBV) кодирует 4 продукта: 1) поверхностные протеины (pre-S-1, pre-S-2 и S); 2) ядерный (с- и е-протеины); 3) ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу); 4) х-протеин.

Поверхностная оболочка HBV представлена в основном липидами и белками, и ее белковые компоненты могут существовать в сыворотке и других жидкостях организма либо в составе полного вириона, либо в виде отдельных сфер или цилиндров размером 20 нм в диаметре. Главная антигенная детерминанта — поверхностный (surface) антиген гепатита В (HBsAg) состоит из 3 компонентов: S-, pre-S-1 и pre-S-2-протеина. Пре-S-1 и pre-S-2 играют важную роль в прикреплении вириона и проникновении его в клетку, и их относительно больше в полных вирионах, чем частицах HBsAg. HBsAg включает главную антигенную детерминанту (а) и несколько подтипов D, X, W, R. Он может быть выявлен в сыворотке по крайней мере у 75% инфицированных лиц в острый период заболевания.

Ядерный протеин HBV состоит из нуклеокапсида, сформированного из агрегированных димеров core — протеина HBV (HBcAg), включающих циркулярную ДНК с неполной двойной цепью и ДНК-полимеразу (обратную транскриптазу). HBcAg является внутренней частью полного вириона. HBe представляет собой протеин, образующийся в результате специфического саморасщепления продукта гена в pre-core/core; в отличие от HBcAg внутримолекулярные дисульфидные связи не позволяют HBeAg участвовать в формировании капсида, и он выделяется за пределы клетки. Функция HBeAg до конца неясна, но он может служить индуктором толерантности организма к HBV. Каждый из этих антигенов вызывает гуморальный иммунный ответ (анти-HBs, анти-HBc и анти-HBe соответственно) при инфекции вирусным гепатитом В.

Продукт гена ДНК-полимеразы представляет собой multifunctional фермент, катализирующий несколько этапов репликации ДНК и сборки вириона; х-протеин является трансактиватором нескольких генов вируса и организма хозяина, но его роль в репликации HBV и инфекционном процессе до конца неясна. ДНК HBV может быть обнаружена в сыворотке с использованием техники молекулярной гибридизации, включая полимеразную цепную реакцию (PCR), и является наиболее чувствительным показателем присутствия вируса.

В последнее десятилетие идентифицировано несколько мутантов HBV [2]. Первая категория мутации, при которой изменяется структура детерминанты «а» HBsAg (основная мишень вакцины против HBV), является причиной сохранения инфекции; несмотря на активную иммунизацию против «дикого» типа вируса, происходит как бы «бегство от вакцины».

Вторая категория мутаций поражает pre-core/core-ген. Обычно следствием этого является невозможность экспрессии HBeAg, хотя организм продуцирует антитела к HBeAg (анти-HBe);

при этом формирование HBsAg не нарушается, и соответственно сохраняется репликация вируса. По-видимому, мутантные вирусы могут возникать при заражении «диким» типом под влиянием иммунного ответа организма.

Имеется мнение, что мутанты по пре-core-области вызывают более агрессивное течение острого или хронического заболевания.

Другие мутации встречаются значительно реже, поражают гены ДНК-полимеразы (обратной транскриптазы) и х-протеина.

Особенности клинической картины. Инкубационный период острого гепатита В варьирует от 4 нед. до 6 мес., составляя в среднем 50 дней. Преджелтушный период характеризуется постепенным началом, отсутствием высокой температуры, но возможен субфебрилитет, артралгии, преимущественно по ночам, отмечаются у 20–30% больных. Характерны недомогание, слабость, быстрая утомляемость, снижение аппетита, тошнота, рвота, чувство тяжести и тупые боли в правом подреберье. Уже в преджелтушном периоде повышена активность трансаминаз сыворотки крови, можно обнаружить специфические маркеры HBV. У отдельных больных продромальные явления могут полностью отсутствовать, потемнение мочи и желтушность склер являются первыми симптомами болезни.

Желтушный период протекает с выраженными и стойкими клиническими симптомами болезни: увеличивается слабость, тошнота, снижение аппетита достигает анорексии. Зуд кожи встречается у 20% больных. Желтуха достигает своего максимума на 2–3 нед. Моча остается темной, кал обесцвечен. Печень увеличена, несколько уплотнена, чувствительна при пальпации. Следует отметить, что желтушный вариант наблюдается у меньшей части больных, приблизительно 70% пациентов имеют субклинический или безжелтушный вариант течения.

Нередко наблюдаются внепеченочные проявления, включающие крапивницу и другие сыпи, артрит и значительно реже гломерулонефрит и васкулит. С HBV-инфекцией ассоциировано более одной трети случаев узелкового периартериита.

При лабораторном исследовании характерен подъем активности трансаминаз от 1000 до 2000 МЕ/л, в типичных случаях АлАТ выше, чем АсАТ. Повышение уровня трансаминаз не имеет корреляции с прогнозом. Лучшим показателем прогноза служит протромбиновое время. Снижение активности АлАТ происходит в сроки от 1 до 4 месяцев, в это же время нормализуется билирубин.

Диагноз. Первые серологические маркеры вируса могут выявляться уже через 2 нед., особенно при массивном парентеральном заражении. HBsAg начинает определяться в сыворотке в период от 2 нед. до 2 мес. до клинических проявлений заболевания. Анти-HBc обнаруживаются приблизительно одновременно с клиническими симптомами и подъемом

трансаминаз сыворотки. Первоначально в высоком титре выявляются анти-HBcIgM, которые персистируют в сыворотке от нескольких месяцев до 1 года; впоследствии доминируют анти-HBcIgG. Анти-HBcIgG могут персистировать в течение нескольких лет после острого гепатита и определяться у всех хронических носителей. Они не несут защитной функции, а скорее служат маркером перенесенной HBV-инфекции.

Маркеры активной репликации — HBeAg, анти-HBcIgM, ДНК-полимераза и ДНК-HBV — обычно можно выявить в сыворотке до подъема активности трансаминаз. Продолжительность наличия положительного HBsAg варьирует в широких пределах: от нескольких дней до 2–3 мес.; персистенция более нескольких месяцев может указывать на хронический процесс. Характерно, что HBsAg перестает определяться перед появлением анти-HBs. Эти антитела наблюдаются у 80–90% больных, особенно в период реконвалесценции, и указывают на относительный или абсолютный иммунитет. Их обнаружение свидетельствует об адекватном иммунном ответе на инфекцию.

Интерпретация результатов серологических тестов при ОВГ В нуждается в нескольких замечаниях. Во-первых, у определенно-го числа больных с острым вирусным гепатитом В HBsAg в сыворотке не определяется, в основном причиной этого является его низкая концентрация. Ввиду этого отсутствие HBsAg не исключает диагноз ОВГ. В этом плане более чувствительным маркером являются анти-HBc IgM, и они могут быть единственным серологическим индикатором HBV-инфекции. Отрицательные результаты теста на анти-HBc Ig M с большой долей вероятности исключают диагноз острого вирусного гепатита В.

С другой стороны, положительный результат теста на анти-HBc IgG при отсутствии HBsAg может просто отражать заболевание гепатитом В в прошлом, их также постоянно выявляют у носителей.

Больные с HBsAg-отрицательными, но анти-HBc-положительными маркерами могут быть дифференцированы на основании определения анти-HBs: положительные результаты на анти-HBs в начале заболевания противоречат диагнозу острого гепатита В.

Обнаружение анти-HBcIgM свидетельствует либо о недавно перенесенном остром гепатите В, либо о хроническом гепатите В в фазе активной репликации вируса. У пациентов с перенесенным ранее острым гепатитом и клиническими признаками активного заболевания печени при отсутствии анти-HBcIgM можно предполагать суперинфекцию HDV или другую вирусную или невирусную причину заболевания. Положительный тест на HBeAg или ДНК-HBV является несомненным доказательством продолжающейся репликации HBV.

ГЕПАТИТ D

Инфекция, вызванная вирусом гепатита D (HDV), или «дельта-агентом», этим необычным возбудителем, может рассматриваться как осложнение гепатита В.

HDV представляет собой неполный РНК-вирус, оболочкой которого служит HBsAg. Инфекция HDV требует предшествующего или одновременного инфицирования гепатитом В, который выступает как вирус-хелпер. Репродукция HDV и реализация его патогенных свойств осуществляется лишь в организме, инфицированном HBV.

HBsAg, покрывающий вирусную частицу, несомненно, способствует гепатотропности и клеточному захвату HDV. Несмотря на это, состав самого вириона HDV характеризуется недостатком pre-S1- и pre-S2-пептидов, которые способствуют проникновению вириона в гепатоцит. Репликация генома HDV осуществляется посредством циркулярного механизма. Кодирован единичный белок — HD-антиген, который может включать 195 или 214 аминокислот. Количество аминокислот зависит от наличия или отсутствия терминального кодона в открытой рамке считывания. Короткая форма HD-антигена важна для репликации, в то время как длинная форма подавляет репликацию и необходима для сборки вириона. Возможно, соотношение этих двух белков влияет на течение и тяжесть заболевания.

Существует, по крайней мере, 3 различных генотипа HDV и несколько субтипов вируса с различным географическим распределением.

Первый преобладает и является характерным для Европы и Северной Америки. Для 1-го генотипа характерна комбинация с С-генотипом HBV, частое развитие цирроза печени и ГЦК, печеночной недостаточности. 2-му генотипу свойственно мягкое течение, 3-й генотип HDV часто сопровождается эпизодами тяжелого и фульминантного течения.

Клинические особенности. Одновременное инфицирование HBV и HDV (*коинфекция*) приводит к развитию острого гепатита смешанной этиологии. Длительность инкубационного периода такая же, как при HB (1,5–6 мес). Преджелтушный период характеризуется более коротким острым течением с ранними симптомами интоксикации.

Типичны более высокая лихорадка, артралгии; могут быть боли в области печени. В желтушном периоде нарастают симптомы интоксикации, усиливаются боли в печени, отмечается спленомегалия. Особенностью смешанной инфекции являются клиничко-ферментативные или только ферментативные обострения на 15–32-й день болезни. При этом активность АсАт выше, чем активность АлАт; одновременно повышается тимоловая проба, что несвойственно острому гепатиту.

При коинфекции дельта-антиген может быть выявлен в сыворотке крови больных через 4–7 дней после появления желтухи и в течение 1–2

последующих недель. Практически параллельно с дельта-антигеном обнаруживается РНК-HDV.

Диагноз. Наличие HDV-инфекции отражает обнаружение анти-HDV класса IgM. В разгар заболевания и в период реконвалесценции определяются анти-HDV класса IgG.

Почти во всех случаях в сыворотке присутствуют также HBsAg и анти-HBc IgM. Больные могут оставаться HBsAg-отрицательными при развитии фульминантного гепатита D. Персистенция анти-HDV IgM коррелирует с активностью HDV-инфекции и повреждением печени.

Острый вирусный гепатит D у носителей HBsAg — *суперинфекция*, которая характеризуется более коротким инкубационным периодом (1–2 мес), острым началом с болями в правом подреберье, лихорадкой, усилением клинических симптомов при появлении желтухи, отечно-асцитическим синдромом, нарушением белково-синтетической функции печени, наличием анти-дельта IgM, или дельта-антигена; наряду с HBsAg появляются анти-HBe и анти-HBc IgM.

Следует отметить многоволновой характер болезни с повторными клиничко-ферментативными обострениями.

ГЕПАТИТ С

В 1989 г. Houghton и соавт. [3] выделили вирус гепатита С (HCV), и это название пришло на смену термину «гепатит ни А ни В с парентеральным механизмом передачи».

HCV представляет РНК-содержащий флавиовирус 30–75 нм в диаметре, покрытый липидной оболочкой. На 5'-м конце расположен терминальный участок, содержащий 329–341 нуклеотид, на 92% гомологичный у различных типов HCV. Этот участок, по-видимому, отвечает за трансляцию генома, и его консервативность позволяет использовать его для выявления РНК HCV в полимеразной цепной реакции (PCR). Вирусный геном также содержит ядерный (*core*) участок, 2 участка, кодирующие гликопротеины оболочки (E1 и E2), и 4 неструктурных (NS) участка, кодирующие ферменты, играющие роль в репликации вируса.

Core-белок используется для постройки нуклеокапсида и участвует в репликации. Гликопротеиды E₁ и E₂ играют роль в проникновении вируса в клетку. В участке гена, обозначенного E₂, выделяют гипервариабельный регион. Изменения в этом регионе РНК и соответствующих антигенных детерминантах E₂ играют основную ключевую роль в ускользании вируса от первичного иммунного ответа на инфекцию.

Отличительной особенностью HCV является способность к длительной персистенции в организме, что определяет высокий уровень хронизации инфекции — 50–80% случаев.

Выделяют по меньшей мере 6 генотипов HCV, классификация которых базируется на анализе 5'-го терминального участка неструктурного региона NS5. Географическое распределение генотипов

Таблица 2

РЕКОМБИНАНТНЫЕ БЕЛКИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ТЕСТ-СИСТЕМАХ ELISA И RIBA [WEILAND O., 1994]			
Метод	Поколение	Антиген	Область HCV
ELISA	1-е	C100	NS4
		C100	NS4
	2-е	C22	Core
		C33	NS3
	3-е	C100	NS4
		C22	Core
		C33	NS3
		N35	NS5
RIBA	3-е	C100-3	NS4
		C33	NS3
		C22-3	Core
		NS5	NS5

неравномерно, в частности в Европейских странах генотип 1b составляет 50–91% (Германия — 59%, Бельгия — 65%, Венгрия — 84%, Италия (Сицилия) — 91%), а генотип 1a — не более 40%. Частота выявления генотипов 1a и 1b в США составляет 37 и 30% соответственно. В странах Средней Азии, Центральной Африке распространен 4-й генотип, в Северной и Центральной Европе — 2-й и 3-й, в Юго-Восточной Азии и на Дальнем Востоке — 1-й, 2-й и 6-й [4, 5]. В России доминирует генотип 1b, составляя в различных регионах Северной Евразии — 64,7%, на Дальнем Востоке — 80–83%, в Центрально-Черноземном и Волго-Вятском регионах России — 50–56%. Генотип 1a наиболее часто титрован в Центральном, Северо-Западном, Волго-Вятском регионах от 11,2 до 21,9%. Генотипы 3a, 2a, 2b гепатита С в России относят к редко выявляемым. [6],

Генетическая гетерогенность HCV вызывает некоторые различия в течении и исходе болезни и эффективности терапии. Так развитие хронической HCV-инфекции после острого гепатита выявляется у 92% с гепатитом 1b, при других гепатитах — 33–50%.

Кроме того, внутри генотипа наблюдаются значительные различия между отдельными вариантами, в основном по E2/NS1-региону (так называемый гипервариабельный регион). Эти генотипические вариации могут быстро возникать в процессе острой или хронической инфекции и имеют важное значение, так как могут давать ложноотрицательные результаты тестов на антитела к HCV или вирусную РНК. Это связано с тем, что праймеры могут не распознать нуклеотидные последовательности таких измененных вариантов вируса. Вариабельность генома также играет важную роль в том, что перенесенная HCV-инфекция, очевидно, не приводит

к иммунитету против реинфекции, и поэтому возможно множественное инфицирование различными вариантами HCV. Данные особенности вируса препятствуют созданию вакцины против HCV и могут влиять на эффективность антивирусной и иммуномодулирующей терапии при хронической HCV-инфекции.

Диагностика. Выявление антител к HCV. Наибольшее распространение благодаря своей надежности и чувствительности получил *иммуноферментный метод (enzyme immunosorbent assay, ELISA)*.

Тест-система 1-го поколения (ELISA-1) выявляла антитела к антигену С-100. В дальнейшем были получены новые клоны РНК HCV, продуцирующие другие вирусные антигены для обнаружения соответствующих антител (табл. 2), что привело к появлению 2-го и 3-го поколения ELISA. ELISA-3 широко используется для *скрининга доноров*, являясь значительно более чувствительной и специфичной по сравнению с тест-системами предыдущих поколений. Важное значение имеет возможность выявления с помощью ELISA-3 антител к NS5-региону, так как до 5% вирусоносителей имеют в крови только данный тип антител, что приводит к ложноотрицательным результатам при использовании первых поколений ELISA.

Использование ELISA-3 дает почти 100% гарантию выявления носителей анти-HCV при скрининге доноров и диагностике вирусных заболеваний печени. Однако в двух случаях антитела могут быть не обнаружены. Во-первых, появление анти-HCV в крови может происходить в срок до 6 мес. после инфицирования (в среднем через 12 нед.), т. е. в определенный период течения инфекции имеется так называемое серологическое окно. Во-вторых, антитела могут не выявляться у больных, получавших иммуносупрессорную терапию (например, после трансплантации органов). Кроме того, несмотря на высокую специфичность ELISA-3 (99,7%), возможны также ложноположительные результаты. Учитывая это, предложены подтверждающие тесты, такие как *рекомбинантный иммуноблоттинг (recombinant immunoblot assay, RIBA)* и получивший меньшее распространение *анализ синтетических пептидов (Inno-Lia)*.

При использовании RIBA антигены HCV наносятся отдельно на полоски нитроцеллюлозы и инкубируются с сывороткой больного. При наличии соответствующих антител происходит их визуализация. Тест-система 3-го поколения (RIBA-3), широко распространенная в Европе, содержит синтетические пептиды core-региона, NS4, рекомбинантные NS3 и NS5 (см. табл. 2).

Результаты RIBA считаются положительными при выявлении антител к более чем одному региону HCV.

У большей части *RIBA-положительных* лиц вирус находится в состоянии *репликации*, что подтверждается выявлением у 75–80% из них HCV. Отсутствие РНК при наличии анти-HCV может быть обусловлено элиминацией вируса после перенесенной инфекции, уровнем вирусемии ниже порога чувствительности цепной реакции (polimerase chain reaction, PCR), либо ложноположительным результатом обнаружения антител. Отмечена связь между отсутствием РНК HCV у анти-HCV-положительных больных и отсутствием воспалительных изменений в биоптатах печени, что, по-видимому, является свидетельством элиминации вируса. Однако вирусная РНК может не выявляться у больных после курса противовирусной терапии; в таких случаях не исключено ее наличие в подпороговых титрах или персистенция вируса в тканях, делающая его недоступным для выявления. Следовательно, лиц, позитивных по анти-HCV, даже при отсутствии признаков вирусемии, необходимо рассматривать как потенциально опасных в плане заражения HCV.

Выявление вирусной РНК. Определение наличия в сыворотке РНК HCV необходимо для:

1. подтверждения инфекции HCV у анти-HCV-позитивных лиц или при подозрении на инфицирование при отсутствии антител к вирусу;
2. ранней диагностики острого гепатита;
3. контроля за перинатальной передачей вируса;
4. определения показаний к назначению противовирусной терапии;
5. контроля за эффективностью противовирусной терапии.

Наибольшее распространение получила PCR, заключающаяся в синтезе множества копий ДНК на основе вирусной РНК при помощи обратной транскриптазы с последующим электрофорезом в полиакриламидном геле. PCR может быть использована для обнаружения РНК как в сыворотке, так и в биоптатах печени. В последнее время получает распространение *количественное определение* РНК, для которого применяются такие методики, как анализ серийных разведений и амплификации разветвленной ДНК.

Необходимо отметить, что последний метод при наиболее точном определении степени вирусемии является менее чувствительным (около 70% чувствительности PCR) и, следовательно, требует параллельного ее проведения.

Реже используются другие методики, такие как лигазная цепная реакция и изотермическая амплификация нуклеиновых кислот.

Генотипирование может помочь в определении эпидемиологии гепатита С и разработке индивидуального подхода к пациенту. Ему принадлежит решающее значение в отношении рекомендаций по выбору противовирусных препаратов и продолжительности лечения. Генотипирование проводится на основе анализа последовательностей с помощью секвенирования и обратной гибридизации.

Вирусная нагрузка может варьировать, но генотип не меняется в течение инфекции. При подозрении на суперинфекцию другой генотип обнаруживается редко. Для надежности генотипирования 5'URT (5'untranslated область) сама по себе недостаточна, секвенирование NS5B является золотым стандартом.

Клинические особенности. Инкубационный период после заражения составляет от 5 до 7 нед., после чего наблюдаются повышение активности трансаминаз и другие клинические проявления. Для острого гепатита С характерен высокий удельный вес безжелтушных форм (более 80%), протекающих чаще всего бессимптомно.

Клинические симптомы и лабораторные показатели гепатита С неотличимы от других вариантов острого гепатита. В целом острый гепатит С протекает значительно легче, чем другие острые вирусные гепатиты.

Диагноз. Специфическими маркерами, подтверждающими наличие острого гепатита С, являются антитела к вирусу гепатита С (anti-HCV), которые обнаруживаются в иммуноферментном анализе современными тест-системами, начиная со 2–3-й недели болезни. Для выявления ложноположительных образцов используют радиоиммуноблоттинг — анализ (RIBA), обеспечивающий правильный результат более чем в 95% случаев.

Единственным абсолютно надежным тестом является выявление РНК гепатита С с помощью полимеразной цепной реакции. Анализ на РНК HCV становится положительным не ранее чем через 2 нед. после инфицирования.

Исследование РНК HCV может быть полезно в неясных случаях, хотя позитивный тест RIBA коррелирует с наличием РНК HCV. Использование PCR может быть показано при оценке активности вирусной репликации у тех лиц, у которых поражение печени может быть вызвано несколькими этиологическими факторами.

ГЕПАТИТ G

Уже в 1975 г. было обнаружено [7], что сыворотка крови хирурга (с инициалами «GB») с острым гепатитом вызывает при внутривенном введении острый гепатит у тамаринов — маленьких южноамериканских обезьян. По мере появления новых методов исследования были последовательно исключены гепатиты А, В, С как причины этого заболевания.

В апреле 1995 г. [8] было доложено о молекулярных свойствах вирусоподобной РНК, выявленной в плазме GB-инфицированных тамаринов в острую фазу инфекции. Подобный вирусный агент, обозначенный как HCV, был независимо выделен в работе [9] из плазмы больного хроническим гепатитом С. В результате исследований было обнаружено, что геном данного возбудителя подобен геному представителей семейства флавивирусов.

По своей организации геном HGV подобен РНК HCV, т. е. структурные гены расположены у 5'-области генома, а неструктурные — у 3'-конца.

Пока не существует сывороточной пробы для диагностики активной инфекции HGV. Заражение HGV может выявляться только при выявлении РНК HGV в полимеразной цепной реакции. Анти-E2 антитела при гепатите G могут использоваться для регистрации прошедшей инфекции и оценки распространения инфекции в различных группах населения.

Клинические особенности. Острый гепатит G протекает в клинически маловыраженной и бессимптомной форме. Характерно умеренное повышение активности трансаминаз сыворотки. Последние сообщения свидетельствуют о том, что HGV может вызывать острый скоротечный гепатит. По данным [10], фульминантный гепатит, вызванный GBV-C (HGV), характеризуется относительно медленным развитием печеночной недостаточности (от 16 до 45 дней), значительными колебаниями активности трансаминаз и высокой смертностью (из 6 больных умерли 5).

Клинической особенностью HGV-инфекции является развитие биохимического синдрома холестаза с подъемом γ -ГТ и ЩФ [11, 12]. Возможно, HGV вызывает специфическое поражение желчных протоков с синдромом внутрипеченочного холестаза.

Диагноз основывается на выявлении РНК-GBV-C/HGV, указывающим на его репликацию, и анти-HGV (антитела к оболочечному антигену E2), свидетельствующие об иммунитете. Исходом острого гепатита G может быть выздоровление; в редких случаях предполагается формирование хронического гепатита с выявлением РНК HGV, персистирующим в течение нескольких лет с последующим исчезновением и появлением анти — HGV; формирование длительного носительства HGV.

Известны описания случаев хронического гепатита G, однако их количество чрезвычайно мало.

В дальнейших исследованиях предстоит выяснить истинное значение HGV как «невинного свидетеля» или фактора, играющего определенную роль в хронизации процесса в печени.

ЛЕЧЕНИЕ

Больных ОВГ в нашей стране госпитализируют в инфекционные отделения и больницы. В период разгара болезни назначают постельный режим. Сроки пребывания в стационарах колеблются от 2–4 до 6 нед. и даже нескольких месяцев в зависимости от тяжести заболевания. Большинство больных в США и Европе не госпитализируются и наблюдаются на дому. Рекомендуется покой, но строгий постельный режим необязателен, если больной не испытывает значительной слабости.

При домашнем режиме требуется соответствующее медицинское наблюдение. Осмотры проводят 2–3 раза в 1-ю неделю болезни, далее через большие

интервалы. Биохимические тесты исследуют 2 раза в неделю во время первых 2 нед. болезни. При появлении анорексии и (или) рвоты, ухудшении биохимических показателей требуется немедленная госпитализация. Соблюдение постельного режима особенно важно при серьезной клинической симптоматике, продолжающейся гипербилирубинемии свыше 2–3 нед., снижении протромбинового индекса, а также у ослабленных больных и лиц в возрасте старше 40 лет.

Алкоголь и все лекарства, особенно наркотики, анальгетики, транквилизаторы, должны быть исключены. Седативные препараты также не должны назначаться, так как их выведение печеночными клетками нарушено. Запрещается использование оральных контрацептивов.

Специальные диетические ограничения у больных с легкой и средней степенью тяжести болезни не предусматриваются; для большинства больных желательна диета со сниженным содержанием жиров и высоким содержанием углеводов; рекомендуется диета № 5, употребление достаточного количества жидкости (до 1,5–2 л в сутки), можно использовать боржом, эссендуки № 4, 17, миргородскую и другие минеральные воды.

При тяжелом течении в острой фазе заболевания анорексия и тошнота могут быть столь выраженными, что оральный прием пищи сводится к минимуму. В этих случаях необходим контроль за водно-солевым балансом; желателен частый прием жидкости малыми порциями. При выраженной тошноте рекомендуются препараты, нормализующие моторику желудочно-кишечного тракта (церукал, мотилиум, цезаприд). Показана парентеральная инфузионная терапия с дезинтоксикационными целями. Внутривенно капельно вводят раствор Рингера, 5% раствор глюкозы, суммарно до 2 л в сутки. Под контролем рН и электролитного состава крови проводится необходимая коррекция: при выраженном алкалозе используется 5% раствор аскорбиновой кислоты, при выраженном ацидозе — 3% раствор бикарбоната натрия — 50–100 мл.

Медикаментозное лечение должно быть минимальным. Назначение витаминов В₁, В₂, В₆, В₁₂ в инъекциях не показано без специфической недостаточности. Аскорбиновую кислоту, рибоксин применяют как неспецифические иммуностимуляторы.

Gepatitis B. При легкой, среднетяжелой и тяжелых формах острого гепатита В противовирусная терапия не показана.

Имеются немногочисленные наблюдения об эффективности ламивудина в дозе 100 мг/сут длительностью от 1 до 6 месяцев при тяжелых затяжных формах острого гепатита В. Критерием затяжного течения является сохранение HBeAg свыше 30 дней.

Кроме того, при тяжелой форме с угрозой развития печеночной комы назначение аналогов

нуклеозидов рекомендуется в стандартных дозах до исчезновения HBsAg, а в случае выполнения трансплантации печени для уменьшения риска инфицирования трансплантата.

Gepatit D. Основные трудности возникают при HDV/HBV-суперинфекции. Интерферон-альфа был впервые использован эмпирически 25 лет назад и до сих пор остается единственным рекомендуемым препаратом. В клинических испытаниях эффективность интерферона (нормализация уровня АЛТ и исчезновение HDV-РНК) была пропорциональна дозе ИФН [13]. При HDV/HBV-суперинфекции гепатит D обычно диагностируется уже на этапе хронизации. В целом, стандартное лечение в течение 1 года у пациентов с активным хроническим гепатитом D привело к ремиссии заболевания примерно у 20% до 25% пациентов. Продление терапии обычными ИФН до 2 лет не увеличивало эффективность лечения. Пегинтерферон (Пег-ИФН) может быть более полезным вариантом лечения. [14]. Препараты *интерферона* замедляют скорость прогрессирования заболевания; курс проводимой терапии составляет 12 мес. и более.

Gepatit C. Учитывая серьезный прогноз и отсутствие критериев прогнозирования хронизации, целесообразно, помимо базисной терапии, назначение препаратов *интерферона*. Лечение, начатое после 3-х месяцев заболевания, может сопровождаться развитием устойчивого вирусологического ответа более чем у 80% больных ОГС.

Подобные результаты наблюдаются как при использовании коротких, так и пегилированных интерферонов. Длительность курса от 12 до 24 нед.

Рекомендуемые дозы интерферона колеблются от 3–5 млн МЕ ежедневно в течение 4 нед., затем по 3–5 млн МЕ через день в течение 20 нед. Возможно использование другой схемы: по 10 млн МЕ ежедневно в течение 4–6 нед (до нормализации активности трансаминаз), затем 3 млн МЕ через день до 12 нед.

Пегелированные интерфероны назначаются в стандартных дозах.

HGV-инфекция чувствительна к альфа-интерферону.

Больных *молниеносными формами ОВГ* с признаками печеночной энцефалопатии переводят в отделения интенсивной терапии, где не только определяют центральное венозное давление, рН, сахар, электролиты крови, но при необходимости производят мониторинг внутричерепного давления.

ПРОФИЛАКТИКА

В отличие от гепатитов А и Е гепатиты В, С, D, G обычно не передаются фекально-оральным способом, хотя выделения заболевших нужно рассматривать как потенциально инфекционные. Важное значение имеет передача вируса при пункции зараженными иглами (или эквивалентный контакт с инфицированным материалом) или интимные

личные, в частности сексуальные, контакты, особенно в период HBsAg-позитивности.

Профилактика сывороточного гепатита состоит в механической очистке и эффективности стерилизации инструментария. При проведении каждой процедуры (прививка, диагностический тест) должны использоваться надежно простерилизованные иглы и шприцы. Важнейшей задачей является обеспечение медицинских учреждений шприцами разового пользования. Необходимо правильное наблюдение за донорами.

Действенной мерой в предотвращении посттрансфузионного гепатита является медицинское обоснованное ограничение числа переливаний крови и ее компонентов.

ИММУНИЗАЦИЯ ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

Gepatit B. Хотя возбудитель практически не передается фекально-оральным способом, следует соблюдать те же гигиенические мероприятия, что и для гепатита А. Для передачи обычно необходим тесный контакт с больным или парентеральное введение инфицированного материала. Строгая изоляция в большинстве случаев не является необходимой.

Специфическая профилактика осуществляется с помощью рекомбинантных HBV вакцин. Получены эффективные безопасные вакцины, состоящие из рекомбинантных препаратов. Последние готовят с использованием HBsAg, синтезированного микроорганизмами.

Вакцину применяют трехкратно: повторное введение через 1 и 6 мес., что приводит к продукции анти-HBs у 90% и более здоровых реципиентов. Вакцина вводится внутримышечно в дельтовидную мышцу в дозе 10–20 мкг для взрослых и 2,5–10 мкг для детей, повышенные дозы используются для больных на гемодиализе и в состоянии иммуносупрессии. Рекомбинантная вакцина безопасна для беременных женщин. Большинство лиц, которым проведена 3-кратная иммунизация, становятся устойчивыми к заражению гепатитом В. Исключения наблюдаются чаще всего среди лиц, находящихся в состоянии иммуносупрессии.

Длительность иммунитета варьирует, но составляет по крайней мере 5 лет и более, в последующем требуется однократная ревакцинация.

Активная иммунизация проводится в группах высокого риска. К ним относятся работники здравоохранения (хирурги, дантисты, сотрудники отделений гемодиализа); больные, находящиеся на гемодиализе, а также пациенты, подвергающиеся множественным трансфузиям (например, при гемофилии); больные наркоманией; лица, имеющие гетеросексуальные и семейные контакты с носителями HBsAg, гомосексуалисты.

В качестве экстренной профилактики у непривитых медицинских работников (при порезах, уколах) используется гипериммунный специфический

иммуноглобулин с наличием высокого титра антител к HbsAg и активная иммунизация вакциной против гепатита В.

В России были приняты рекомендации ВОЗ, и вакцинация против гепатита В теперь включается в прививочный календарь.

Первоочередной признана вакцинация новорожденных от матерей — носителей вируса гепатита В, которая проводится при рождении в 1-й день жизни с последующим введением вакцины, а затем через 1, 2 и 12 мес. после введения первой дозы. Для гиперэндемичных районов такая схема рекомендуется для всех новорожденных, поскольку риск заражения в первые месяцы жизни достаточно высок. Для остальных регионов рекомендовано начинать вакцинацию в возрасте 4–5 мес.

ПОСТКОНТАКТНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ПАССИВНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ

Hepatitis B. Заражение неиммунных лиц HBV может наблюдаться в следующих ситуациях:

- инокуляция зараженного HBV материала, например случайный укол иглой после HBsAg-позитивного пациента или трансфузия HBsAg-позитивной крови;
- попадание HBsAg-позитивного материала в глаз или на поврежденную кожу;
- заглывание HBsAg-позитивного материала;
- половая связь с больным острым гепатитом В (иммунизация осуществляется в течение 14 дней после полового контакта);
- у новорожденных от HBsAg-позитивных матерей, особенно перенесших острый гепатит В в последнем триместре беременности или в первые 2 мес. после родов, или бывших позитивными по HBsAg и HBeAg во время родов [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Matsumoto A., et al.* Transfusion-associated TT virus infection and its relationship to liver disease // *Hepatology*. — 1999. — 30:283–288.
2. *Carman W., Thomas H., Domingo E.* Viral genetic variation: Hepatitis B virus as a clinical example // *Lancet*. — 1993. — Vol. 341. — P. 349–356.
3. Houghton и соавт.
4. *Van der Poel C. L., Cuypers T. H., Reesink H. W.* Hepatitis C virus six years on // *Lancet*. — 1994. — Vol. 344. — P. 267–269.
5. *Simmonds P., Alberti A., Alter H. J. et al.* A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes // *Hepatology*. — 1994. — Vol. 19. — P. 1321–1325.
6. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М., 2003. — 383 с.
7. *Deinhardt F., Peterson D., Gross G., Wolfe Lholmes A. W.* Hepatitis in marmosets // *Am. J. Med. Sci.* — 1975. — Vol. 270. — P. 73–80.
8. *Simons J. N., Pilot-Martias T. J., Leary T. P., Dawson G. T., Desai S. M., Schlauder G. G. et al.* Identification of two flavivirus — like denomes in the GB hepatitis agent // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1995. — Vol. 92. — P. 3401–3405.
9. *Linnen J., Wages J., Zhang-Keck Z. et al.* Molecular Cloning and Disease Association of Hepatitis G Virus: A Transfusion-Transmissible

Указанным группам лиц рекомендуется как можно более ранняя пассивная иммунизация иммуноглобулином против гепатита В (препаратом сывороточного иммуноглобулина с высоким титром анти-HBs в дозе 0,06 мл на 1 кг массы тела) в сочетании с активной иммунизацией HBV-вакциной.

Для определения точных показаний к иммунизации желательное срочное исследование сыворотки как «донора», так и «реципиента» на маркеры гепатита. После полового контакта введение иммуноглобулина против гепатита В эффективно в течение 14 дней. Во всех случаях, если зараженное лицо было вакцинировано, дополнительной пассивной иммунизации не требуется, если имеется достаточный титр анти-HBs (10 млн МЕ на 1 мл). Если вакцинация была начата, но не завершена или титры антител-HBs низкие, то вводится однократно иммуноглобулин против гепатита В и вакцинация завершается.

Hepatitis C. Меры общей профилактики подобны рекомендуемым при гепатите В, хотя нет доказательств передачи заболевания путем семейных и половых контактов. Основное внимание уделяется профилактике посттрансфузионного гепатита путем скрининга доноров. Целесообразность введения перед трансфузией иммуноглобулина неясна, так как нет доказательств наличия защитных антител к HCV, в связи с чем в настоящее время пассивная иммунизация не рекомендована.

Hepatitis D. Методов активной и пассивной иммунизации не разработано. В связи с тем что для развития HDV-инфекции требуется предшествующее или одновременное заражение HBV, проводится вакцинация против HBV. Вакцинация против гепатита В обеспечивает защиту от HDV.

- Agent/Hepatitis GB — Virus GBV-C // *Selected Bibliography, Science*. — 1996. — Vol. 271. — P. 43–47.
10. *Yoshida M., Okamoto H., Mishiro Sh.* Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology // *Lancet*. — 1995. — Vol. 436. — P. 1131–1132.
11. *Campo S., Craxi A., Di Marlo V., Tringali A.* Hepatitis G Virus: a Cause of cryptogenic Liver Disease // *J. of Hepatology EASL Supplement*. — 1996. — Vol. 25, № 1. — P. 79–87.
12. *Colombatto P., Randone A., Montigori G. et al.* Hepatitis G virus RNA in patients with elevated GGT and alkaline phosphatase: a specific liver disease? // *J. of Hepatology EASL Supplement*. — 1996. — Vol. 25, № 1. — P. 57.
13. *Niro G. A., Rosina F., Rizzetto M.* Treatment of hepatitis D // *J. Viral Hepat.* — 2005. — 12:2–9.
14. *Yurdaydin C. et al.* Efficacy of pegylated interferon-based treatment in patients with cirrhosis due to chronic delta hepatitis: comparison with non-cirrhotic patients // *Hepatology*. — 2009. — 50:736A. (Abstr 916).
15. *Poovorawan Y. et al.* Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBe antigen-positive mothers // *JAMA*, — 1989. — 261:3278–3281.