

РОЛЬ ВРАЧЕЙ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА В ДИАГНОСТИКЕ И ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В, С И D

*Диляра Шакировна Еналеева, Вильдан Хайруллаевич Фазылов**

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

В Республике Татарстан на 01.01.2013 из 28 516 инфицированных вирусом гепатита В число носителей поверхностного антигена вируса составило 23 970, больных гепатитом — 4546. Наш опыт показал, что в сборную группу «носитель поверхностного антигена вируса гепатита В» могут входить не только неактивные носители этого антигена, но и больные с разнообразными вариантами течения вирусного гепатита. Особенность хронических вирусных гепатитов — несоответствие между скудностью клинической картины и наличием (15–30% случаев) активного воспаления в ткани печени. В реестре инфекционной заболеваемости Российской Федерации с 2009 г. перестали регистрировать лиц с положительным результатом иммуноферментного анализа на антитела к вирусу гепатита С. В Республике Татарстан регистрация пациентов с антителами к вирусу гепатита С сохранилась до 2012 г. (на 01.01.2012 числились 50 266 человек). По нашим данным, при проведении полимеразной цепной реакции у 957 человек, позитивных на антитела к вирусу гепатита С, рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С обнаружена в 61% случаев. По нашим данным, при комбинированной терапии (интерферон альфа + рибавирин) 163 больных хроническим гепатитом С был получен стойкий вирусологический ответ в 65,7% случаев при генотипе 1 и почти 100% — при других генотипах, что соответствует мировым стандартам. На 01.01.2013 в консультативно-диагностическом кабинете при Республиканской клинической инфекционной больнице на учёте состояли 295 больных циррозом печени в исходе вирусного гепатита с тенденцией к ежегодному росту. Проведённый нами анализ 130 историй болезни пациентов с циррозом печени, показал, что диагноз вирусного гепатита в 57,7% случаев был поставлен впервые на стадии уже сформировавшегося цирроза печени. Диагностика и диспансерное наблюдение при хронических вирусных гепатитах помогают индивидуально подойти к каждому пациенту (персонализированный подход) и выбрать правильную тактику наблюдения и лечения.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, клинико-лабораторная диагностика, диспансеризация, профилактика.

THE ROLE OF PRIMARY CARE PHYSICIANS IN DIAGNOSIS AND FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B, C AND D *D.Sh. Enaleeva, V.Kh. Fazylov. Kazan State Medical University, Kazan, Russia.* By 01.01.2013 in the Republic of Tatarstan there were 23 970 Hepatitis B Surface Antigen carriers and 4546 patients with active Hepatitis B out of 28 516 registered patients who were infected with Hepatitis B. Our experience shows that not only inactive chronic Hepatitis B Surface Antigen carriers, but also patients with different clinical forms of Hepatitis B might be estimated as Hepatitis B Surface Antigen carriers. The feature of chronic viral hepatitis is a discrepancy between the scarce clinical picture and presence (in 15–30% of cases) of active inflammation in liver tissue. Since 2009, patients with positive ELISA test for antibodies to Hepatitis C virus are no longer registered in the national registry of infective diseases of Russian Federation. In the Republic of Tatarstan, such patients with antibodies to Hepatitis C virus were still registered up to 2012 (50 266 patients were registered by 01.01.2012). According to our own data, Hepatitis C viral RNA was found at polymerase chain reaction to Hepatitis C virus in 61% of cases out of 957 patients tested. According to our own data, when using the combined treatment (interferon alpha and ribavirin), lasting virologic response was obtained in 65.7% cases of type 1 genotype of Hepatitis C and almost in 100% of cases of other genotypes out of 163 cases of chronic Hepatitis C, which corresponds to worldwide standards. By 01.01.2013, 295 patients with liver cirrhosis as the result of chronic Hepatitis C were followed up at the consultative and diagnostic center of Republican Clinical Hospital of Infective Diseases with the upward trend. The retrospective analysis of 130 case histories of patients with liver cirrhosis revealed that Hepatitis C was firstly diagnosed at the stage of established liver cirrhosis in 57.7% of cases. Timely diagnosis and periodic medical examination in cases of chronic Hepatitis C allows to implement the individual, personalized approach in such patients and to choose the adequate treatment and follow-up.

Keywords: chronic viral hepatitises, clinical and laboratory diagnostics, periodic medical examination, prevention.

Хронический вирусный гепатит (ХВГ) — воспалительное поражение печени, вызванное вирусами гепатита с парентеральным путём передачи, длящееся более 6 мес.

ХВГ на сегодня являются проблемой сохранения здоровья населения планеты. Не случайно Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2010 г. приняла резолюцию о борьбе с вирусными гепатитами (ВГ), угрожающими общественному здравоохранению. В настоящее время в Российской Федерации (РФ) по разным

экспертным оценкам числятся от 2 до 5 млн больных хроническим гепатитом С (ХГС) и около 3 млн — хроническим гепатитом В (ХГВ). По данным Роспотребнадзора, в РФ за период 1999–2012 гг. заболеваемость ХВГ выросла в 2,2 раза — с 23,6 до 52,2 случая в год на 100 тыс. населения.

По сведениям референс-центра Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора (Чуланов В., 2013), в РФ нет чёткой статистики заболеваемости ВГ и её исходов. На сегодня таких больных числятся около 8 млн, а по данным Роспотребнадзора на диспансерном учёте в регионах находятся всего

Адрес для переписки: vildan47@rambler.ru

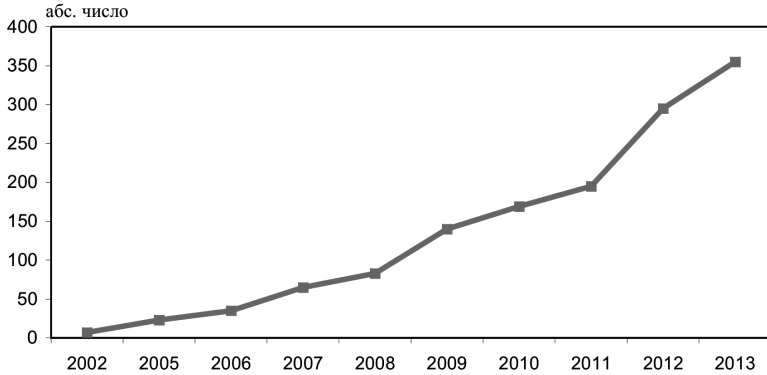


Рис. 1. Случаи выявления цирроза печени у больных хроническим вирусным гепатитом за 11 лет по данным гепатологического кабинета Республиканской клинической инфекционной больницы г. Казани.

1 млн, несмотря на приказы Министерства здравоохранения ещё со времён СССР по обязательной диспансеризации больных ВГ в поликлиниках по месту жительства.

Диагностику и лечение ХВГ считают одной из самых затратных статей бюджета. В ценах 2010 г. ежегодные потери от ВГ в медицинской и социальных сферах РФ составили 48,5 млрд рублей, или 0,1% валового внутреннего продукта.

В проблеме ВГ особое внимание занимают грозные исходы хронизации — цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Во всём мире заболеваемость ГЦК в последнее время идёт в основном за счёт инфекций, обусловленных вирусами гепатита В (HBV) и С (HCV). Сегодня ГЦК занимает пятое место по распространённости и составляет около 5% в структуре всех онкологических заболеваний (материалы Европейской ассоциации по изучению печени, 2012).

Неблагоприятные исходы хронических гепатитов (ЦП и ГЦК) характеризуются существенной частотой (15–30%) и развиваются через 10–25 лет после инфицирования.

К сожалению, в общепринятой статистике по РФ не указывают причины ЦП, приведшие к летальному исходу, поэтому в РФ (а также в Рес-

публике Татарстан) неизвестно истинное число умерших от ЦП в исходе ХВГ. Приходится довольствоваться собственными данными по заболеваемости ЦП в нашей Республике.

На 01.01.2013 в консультативно-диагностическом кабинете при Республиканской клинической инфекционной больнице (Казань) на учёте состояли 295 больных ЦП в исходе ВГ с тенденцией к их ежегодному росту (рис. 1). Точное число умерших от ЦП за последние годы наблюдения (2006–2012) по сведениям инфекционной службы неизвестно. Такова же картина с ежегодным ростом ЦП у пациентов, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу (рис. 2). Следует отметить, что не поддаются учёту лица с ЦП вирусной этиологии, госпитализированные в другие неинфекционные стационары.

По нашему мнению, одна из причин тревожной ситуации по проблеме ВГ связана с реорганизацией службы здравоохранения.

В Республике Татарстан оказались разрушенными тесные связи по обслуживанию инфекционных заболеваний и участковыми терапевтами. Кроме того, произошло сокращение кабинетов инфекционных заболеваний поликли-

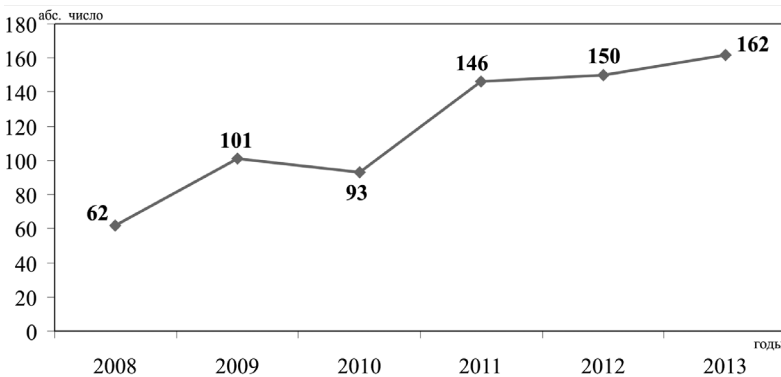


Рис. 2. Количество больных с циррозом печени, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу г. Казани за 2008–2013 гг.

ник и инфекционных коек в городских и центральных районных больницах. Эта ситуация усугубилась недостаточной укомплектованностью в поликлиниках врачами-инфекционистами. В результате вся нагрузка по обслуживанию инфекционных больных ХВГ легла на первичное звено — врачей общей практики (семейных врачей), которые профессионально оказались не готовы к такой деятельности. Так, проведенный нами анализ 130 историй болезни больных ЦП показал, что диагноз ВГ в 57,7% случаев был поставлен впервые на стадии уже сформировавшегося ЦП. Если должным образом не наладить первичную диагностику ХВГ и профилактику их грозных исходов, вряд ли разумны большие финансовые затраты на внедрение передовых технологий по пересадке печени!

Успехи в диагностике за последние 10–20 лет буквально привели к «революции» в понимании патогенеза ХВГ. Исключительную роль в достижении специфической диагностики сыграло внедрение качественного, а позднее и количественного варианта полимеразной цепной реакции (ПЦР).

С помощью ПЦР удалось в режиме реального времени судить о скорости репликации вируса, а также гистохимическими методами обнаруживать у пациента вирионы и их антигены в ткани печени. Разгадка тайн патогенеза способствовала пониманию клинических вариантов болезни, их исходов и подходов к разработке рациональной противовирусной терапии (ПВТ). Однако на сегодня ПЦР, являясь специфическим тестом в диагностике ВГ, малодоступна к широкому использованию, так как отнесена к категории платных услуг.

Согласно современной классификации ХВГ, различают по степени активности (тяжести) воспаления следующие фазы:

- репликативную с активным инфекционным процессом (высокая вирусемия, повышенная активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), клинические проявления и наличие воспаления в ткани печени);

- ремиссию с низкой активностью инфекционного процесса (низкая вирусемия, нормальная активность АЛТ, невыраженные клинические симптомы, утихание морфологических нарушений).

В период диспансерного наблюдения чаще приходится наблюдать волнообразное течение заболевания (чередование репликативной активности с ремиссией).

Для врачей первичного звена в диагностике ХВГ наряду с должной оценкой ПЦР и фаз болезни не меньшее значение имеет знание особенностей клинической картины ХВГ, отличающейся в течение длительного времени (годы) скудностью проявления болезни, которая не побуждает пациентов активно посещать врача.

По нашим наблюдениям, среди многих сотен больных ХВГ в первые 5 лет после заражения бессимптомное течение болезни наблюдалось у

50–55% больных. В последующем постепенно появлялись симптомы поражения желудочно-кишечного тракта и нарастание астеновегетативного синдрома. Даже на сроке заболевания 10 лет и более бессимптомное течение встречалось у трети больных.

Есть ещё одна особенность ХВГ, о которой доктор должен помнить, — несоответствие между скудностью клинической картины и наличием у этих пациентов (в 15–30% случаев) активного воспаления в ткани печени. В подобных случаях активность инфекционного процесса доказывают лабораторно — повышением вирусемии и активности внутриклеточного фермента АЛТ, а также выявлением морфологических нарушений при биопсии печени.

Известно, что результаты биопсии печени отражают истинную картину её состояния («высший пилотаж диагностики»). По нашим данным, морфологическое исследование печени у 105 больных ХВГ (54 — ХГВ, 51 — ХГС) показали, что даже на ранних сроках инфицирования (до 5 лет с момента заражения) на фоне минимальных клинических проявлений присутствовали заметные признаки воспаления. У подавляющего большинства больных индекс гистологической активности по Knodell был от 8 до 12 баллов (при норме ≤ 4 балла), у трети больных имел место фиброз печени в 1–2 балла. Кроме того, при гистохимическом исследовании ткани печени у этих пациентов выявлялись поверхностный антиген HBV (HB_sAg) и сердцевинный антиген HBV (HB_cAg).

В настоящее время существует дополнительная возможность обследования больных на наличие нарушения кровообращения и других функций печени при помощи ультразвукового исследования органа, особенно ультразвуковой доплерографии сосудов портального кровотока. Возрастает потребность в отборе показаний для назначения ПВТ с использованием непрямого эластометрии — фибросканирование аппаратом «Фиброскан» для выявления фиброза печени.

Среди биохимических исследований функций печени особое место занимает определение активности АЛТ. Это простой в постановке, экономически необременительный, но весьма информативный метод. Следует помнить, что у 25–30% пациентов с ХВГ даже при наличии активного инфекционного процесса в печени показатели АЛТ могут оставаться в пределах нормы. Однако повышенные величины этого показателя — несомненный признак выраженного воспаления ткани печени. Определение активности АЛТ необходимо не только для выяснения функционального состояния печени пациента, но также является обязательным критерием для назначения, контроля и оценки эффективности ПВТ.

При исследовании активности АЛТ обычно пользуются рекомендациями, содержащимися в приложенной к аппарату инструкции, где за норму у здоровых лиц принимают величину <40 МЕ/л. В настоящее время появились новые

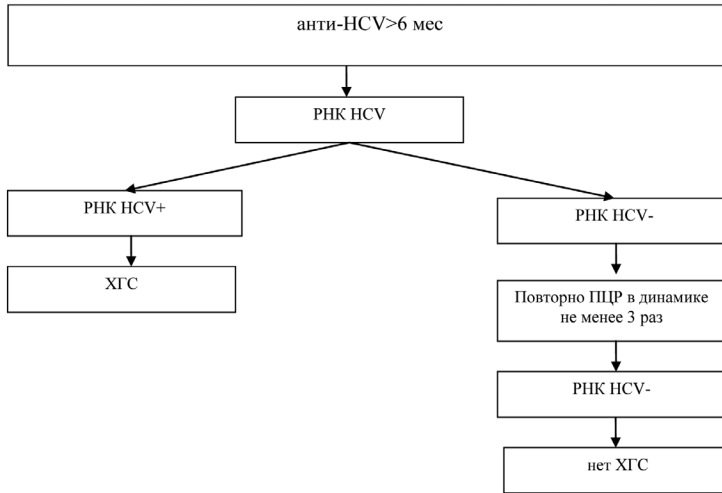


Рис. 3. Алгоритм специфической диагностики инфекции, обусловленной вирусом гепатита С (НСV); анти-НСV – антитела к НCV; РНК – рибонуклеиновая кислота; ХГC – хронический гепатит С; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

данные по зависимости АЛТ от пола пациента у больных ХВГ. Ещё в 2002 г. D. Prati и соавт., изучив уровень АЛТ у 6835 доноров крови, обнаружили разницу между мужчинами и женщинами. При этом мужчины имели более высокие величины. В последние годы норму АЛТ у здоровых лиц рекомендуется оценивать следующим образом: у мужчин – 30 МЕ/л, у женщин – 19 МЕ/л. Результаты проведённых нами исследований активности АЛТ у 100 здоровых людей (52 мужчин и 48 женщин) практически не отличаются от рекомендуемых показателей. Разница между мужчинами и женщинами сохраняется, как и в исследовании D. Prati и соавт., в 1,5 раза (АЛТ у мужчин $27,95 \pm 1,62$ МЕ/л, у женщин $18,44 \pm 0,95$ МЕ/л; $p < 0,001$). Введение новых границ АЛТ у пациентов значительно повышает чувствительность пробы и выявление воспаления у пациентов с низкими значениями этого фермента.

При курировании больных ХВГ следует помнить о профилактике ВГВ у больных ХГC. При сборе анамнеза необходимо обращать внимание на наличие или отсутствие прививок против ВГВ (одновременно и ВГD), так как при ВГ иммунитет строго типоспецифичен. Как показывает наш опыт, нередко доктора «забывают» это уточнить и дать соответствующий профессиональный совет. Результаты исследования нашей кафедры показали, что вакцинопрофилактика против ВГВ пациентов с ХГC привела к значительному и стойкому снижению заболеваемости ВГВ этой категории лиц.

При отсутствии вакцинации против ВГВ возможно дополнительное инфицирование пациента, страдающего ХГC, HBV и/или вирусом гепатита D (HDV) с развитием микст-гепатитов двойной (НСV+HBV) или тройной (НСV/HBV/HDV) этиологии.

Любой гепатит смешанной этиологии усу-

губляет течение болезни и способствует более частому и раннему формированию ЦП. Так, по данным консультативно-диагностического кабинета при Республиканской клинической инфекционной больнице (2013), из 247 больных ЦП на фоне ХГC в 64 случаях выявлен микст-гепатит. При сопоставлении числа больных с ЦП с числом больных без ЦП, состоящих на учёте с этими диагнозами, выяснилось, что ЦП при смешанной инфекции формировался в 4 раза чаще, чем при моноварианте. По данным консультативно-диагностического кабинета, за последние 5 лет зарегистрирован ежегодный рост ЦП в исходе микст-гепатитов на 10–12%.

В последние годы произошли существенные изменения в диагностике ХГC. В реестре инфекционной заболеваемости РФ с 2009 г. перестали регистрировать лиц с положительным результатом иммуноферментного анализа на антитела к НCV (анти-НСV). Основанием послужили данные об отсутствии у части пациентов с анти-НСV самого НCV при сохранении длительно (годами) следовой реакции в виде антител на произошедшую когда-то «встречу» с возбудителем.

Количество пациентов с анти-НСV, имеющих рибонуклеиновую кислоту (РНК) НCV, по разным источникам колеблется в пределах 65–75%. По нашим данным, при постановке ПЦР у 957 пациентов, позитивных на анти-НСV, РНК НCV обнаружена в 61% случаев.

В Республике Татарстан регистрация пациентов с положительными анти-НСV сохранилась до 2012 г. На 01.01.2012 числились 50 266 лиц, имеющих анти-НСV. Простой расчёт показывает, что если хотя бы у 60% сохранялся вирус, то, по крайней мере, 30 000 из них могли быть инфицированными. Несмотря на отсутствие официальной регистрации лиц с анти-НСV, необходимо продолжать наблюдение за этими пациентами с целью выявления среди них больных

ХГС, которых на 01.01.2013 числятся в Республике Татарстан 11 612 человек. В противном случае мы можем столкнуться в ближайшем будущем с ростом больных печёночной недостаточностью, ЦП и ГЦК. По нашим наблюдениям, уже сегодня наибольшее количество больных ЦП связаны с исходом ХГС. Так, по данным консультативно-диагностического кабинета, на 01.01.2013 из 295 пациентов с ЦП, стоящих на учёте, 84% составляют больные с цирротической стадией ХГС. Эти данные подтверждаются числом госпитализированных пациентов с ЦП в исходе ХГС, составляя ежегодно 80–82% всех госпитализированных пациентов с ЦП.

В свете последних рекомендаций диагноз ХГС считают подтверждённым только после обнаружения РНК HCV при помощи ПЦР. ВОЗ для исключения ошибок в диагностике рекомендует оформлять диагноз ХГС только после трёхкратного обнаружения в сыворотках крови РНК HCV в ПЦР при отсутствии других маркёров гепатита (рис. 3).

К настоящему времени сложилось полное понимание патогенеза ВГС, особенностей клинических проявлений и причины успехов ПВТ у большинства больных. При ВГС в отличие от ВГВ невозможна интеграция вирусной РНК в ядро (геном) клетки «хозяина», поэтому цельные вирионы отсутствуют в гепатоците. Механизм распространения инфекции и воспроизводство вируса связаны как с экстрацеллюлярной сборкой полноценных вирионов, так и с последующим инфицированием новых гепатоцитов путём транслокации (прохождения) генетического материала вируса в цитоплазму вновь заражённых клеток. В результате HCV-инфекция представлена внеклеточным пулом полноценных вирионов и генетическим материалом вирусов в цитоплазме гепатоцита, оказывающих прямой цитопатический эффект.

HCV характеризуется большой изменчивостью, интенсивной репликацией с ежедневным образованием 10^{12} вирионов и периодом их полужизни 2–3 ч. Существует шесть основных генотипов HCV, знание которых обязательно не только для выявления клинико-эпидемиологических особенностей пациента, но и в процессе подготовки и проведения ПВТ. Из 145 больных ХГС, находившихся под нашим наблюдением, в 58,5% случаев был обнаружен генотип 1.

На сегодня несомненный успех специфического лечения ХГС обусловлен противовирусным действием лекарственных средств на внеклеточные вирионы вплоть до полной их эрадикации из организма (Moradpour D. et al., 2007; Maylin S. et al., 2008).

По нашим данным, при комбинированной терапии (интерферон альфа + рибавирин) 163 больных ХГС был получен стойкий вирусологический ответ в 65,7% случаев при гепатите «1» и почти 100% — при гепатите «не 1», что соответствует мировым стандартам.

Естественное течение ХГС и его исходы име-

ют ряд особенностей, связанных с персистенцией HCV и иммунным ответом организма.

Для ВГС характерна высокая частота хронизации (70–80%) после острой фазы болезни, которая сама по себе у подавляющего большинства пациентов протекает бессимптомно. По этой причине у больных ХГС уловить начало инфицирования очень сложно и, как правило, маркёры обнаруживают случайно при скрининговых анализах крови. Следует помнить при сборе анамнеза у пациента, что иммуноферментный анализ на анти-HCV был внедрён в практику только во второй половине 90-х годов прошлого столетия.

Внепечёночная репликация HCV, особенно в лимфоидной ткани, сопровождается аутоиммунными проявлениями болезни. Среди наблюдаемых нами 168 пациентов с ХГС в 48,8% случаев развивались аутоиммунные реакции «внепечёночного» характера в виде отдельных симптомов и синдромов: боль в суставах, мышечная слабость, ощущение онемения и зябкости рук, кожные васкулиты, сухость кожи и т.д. У 8,3% пациентов на фоне клинической картины гепатита обнаруживались «самостоятельные» аутоиммунные заболевания: тиреоидит, красный плоский лишай и др. Лабораторно в 70,7% случаев выявлялись показатели, подтверждающие аутоиммунный характер болезни: повышенное содержание криоглобулинов, циркулирующих иммунных комплексов на фоне невысоких титров неорганоспецифических аутоантител.

Таким образом, в практике врача следует учитывать особенности, характерные для ХГС, которые более подробно изложены в нашем руководстве (Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. Хронические вирусные гепатиты В, С и D. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 464 с.).

Хроническая HCV-инфекция из-за сложности персистенции вируса отличается многовариантностью клинико-лабораторных проявлений болезни, без знания которых трудно профессионально курировать пациента.

Механизм существования HCV в клетке связан с интеграцией дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) HCV в ядро гепатоцита. Выяснилась возможность интеграции вируса и в клетки других органов, таких как почки, поджелудочная железа, костный мозг и другие, проявляясь клинически, хотя и в меньшей степени, чем при ХГС, внепечёночными вариантами болезни.

HCV в ядре существует в виде ковалентно замкнутой кольцевидной ДНК (сссДНК), сохраняющей генетическую информацию и служащей матрицей для репликации вируса в цитоплазме. Через промежуточные продукты вируса (РНК и другие) сссДНК обеспечивает не только его репликацию в цитоплазме, но и обратный возврат в ядро. Именно этот механизм делает проблематичной полную эрадикацию вируса и снижает эффективность ПВТ. Встраивание сссДНК в ядро гепатоцитов может способствовать онкогенезу и развитию ГЦК, а также реактивации инфекционного процесса у больных ХГС.

Таким образом, **HBV взаимодействует с гепа-**тоцитом двумя путями: репликативным (репликация ДНК в цитоплазме с синтезом вирусных белков) и интегративным (встраиванием ДНК HBV в геном гепатоцита). Наши наблюдения за пациентами с ХГВ показали, что в определённой степени по лабораторным данным можно судить о преобладании репликативных или интегративных форм персистенции вируса.

В последние годы открыто восемь генотипов HBV (от «А» до «Н»), определение которых в РФ пока не является рутинным. Генотипы влияют на клиническое течение болезни и эффективность ПВТ. По нашим данным, изучение генотипов HBV у 325 пациентов г. Казани и г. Альметьевска показало превалирование наиболее неблагоприятного для больных генотипа D в 83,75% случаев.

Для современной **HBV-инфекции характер-**ны мутации его антигенов — в большей степени $\text{HB}_{\text{E}}\text{Ag}$, в меньшей — $\text{HB}_{\text{S}}\text{Ag}$. Мутация $\text{HB}_{\text{E}}\text{Ag}$ приводит к формированию $\text{HB}_{\text{E}}\text{Ag}$ -негативного гепатита В при сохранении $\text{HB}_{\text{E}}\text{Ag}$ -позитивного варианта с «диким» штаммом вируса.

В последнее десятилетие в результате старения **HBV-инфицированной популяции и пре-**обладания специфических генотипов вируса идёт неуклонный рост $\text{HB}_{\text{E}}\text{Ag}$ -негативного гепатита, сопровождающегося стиханием инфекционного процесса. В РФ удельный вес этого гепатита по разным данным составляет от 70 до 90%. По нашим наблюдениям из более чем 500 больных ХГВ только 6 человек были $\text{HB}_{\text{E}}\text{Ag}$ -положительными с высокой вирусемией (ДНК HBV $>10^{7-8}$ МЕ/мл), длительным повышением показателей АЛТ и обнаружением некротически-воспалительных изменений при биопсии печени. Остальные пациенты относились к $\text{HB}_{\text{E}}\text{Ag}$ -негативному статусу. $\text{HB}_{\text{E}}\text{Ag}$ -негативный гепатит ($\text{HB}_{\text{E}}\text{Ag}$ -/анти- $\text{HB}_{\text{E}}\text{+}$) сопровождается низкой вирусемией (ДНК HBV $<10^4$ МЕ/мл, чаще $<10^3$ МЕ/мл), преобладанием нормальной активности АЛТ и отсутствием существенных изменений в биоптатах печени.

Мы поделимся опытом совместного наблюдения естественного течения ХГВ в одном из кабинетов инфекционных заболеваний г. Альметьевска (врач-инфекционист — кандидат медицинских наук Д.Т. Бешимова), проводимого в течение 8 лет (2002–2010).

На диспансерном учёте состояли более 500 пациентов с ХГВ, у 255 из которых был подтверждён диагноз обнаружением ДНК HBV при ПЦР-детекции.

При курации **HBV-инфекции важно** понимать разницу между диагнозом «носитель $\text{HB}_{\text{S}}\text{Ag}$ » в РФ и «неактивный носитель $\text{HB}_{\text{S}}\text{Ag}$ », принятый за рубежом. По международным рекомендациям (Американской и Европейской ассоциаций по заболеваниям печени) выделяют «неактивных носителей $\text{HB}_{\text{S}}\text{Ag}$ », для которых характерна: низкая вирусемия ($<10^4$ – 10^3 МЕ/мл), нормальные величины АЛТ в течение дли-

тельного времени и отсутствие существенной патологии в биоптатах печени. В РФ диагноз «неактивный носитель $\text{HB}_{\text{S}}\text{Ag}$ » массово пока невозможен, так как ПЦР-детекция в поликлиниках экономически не обеспечена, а биопсию печени проводят только в специализированных учреждениях.

В настоящее время большую часть (60–80%) $\text{HB}_{\text{E}}\text{Ag}$ -негативного гепатита составляют «носители $\text{HB}_{\text{S}}\text{Ag}$ », находящиеся в клинико-вирусологической ремиссии, меньшую (10–30%) — больные ВГ.

В Республике Татарстан на 01.01.2013 из 28 516 инфицированных HBV носители $\text{HB}_{\text{S}}\text{Ag}$ составляют 23 970 человек, больные гепатитом — 4546. Наш опыт показал, что в сборную группу «носитель $\text{HB}_{\text{S}}\text{Ag}$ » могут входить не только «неактивные носители $\text{HB}_{\text{S}}\text{Ag}$ », но и больные с разнообразными вариантами течения ВГ.

По данным кабинета инфекционных заболеваний из 255 пациентов удалось выделить 32 (12,5%) «неактивных носителя $\text{HB}_{\text{S}}\text{Ag}$ », полностью отвечающих международным критериям. Они имеют низкую вирусемию ($<10^3$ МЕ/мл), стойко нормальную активность АЛТ в течение 5–6 лет на фоне отсутствия клинических проявлений болезни. Повидимому, таких пациентов гораздо больше, но из-за отсутствия жалоб и хорошего самочувствия многие из них не являлись в поликлинику на диспансеризацию, несмотря на неоднократные приглашения. Пациентам с неактивным носительством $\text{HB}_{\text{S}}\text{Ag}$ не рекомендуют назначать ПВТ.

Наш опыт длительного наблюдения за естественным течением $\text{HB}_{\text{E}}\text{Ag}$ -негативного гепатита показал, что у пациентов далеко не всегда бывает «статическое» состояние. Несмотря на изначально низкую вирусемию ($<10^4$ – 10^3 МЕ/мл), нередко происходят её колебания с повышением даже до высоких значений. В динамике заболевания также меняется и активность АЛТ. Анализ показал, что у 28,2% пациентов наблюдались нормальные величины АЛТ, причём у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин. Стойко повышенная активность фермента отмечена в 11,4% случаев, у остальных (60,2%) величина АЛТ носила волнообразный характер.

При индивидуальном подходе к пациенту на фоне обычного течения заболевания, характерного для $\text{HB}_{\text{E}}\text{Ag}$ -негативного гепатита, выделялись следующие варианты: интегративная вирогения (7,8%), реактивация инфекционного процесса (18,4%) и при дополнительном обследовании пациентов с иммуносупрессией — скрытая HBV-инфекция.

К интегративной вирогении относились пациенты, у которых длительно (5–8 лет) при наличии $\text{HB}_{\text{S}}\text{Ag}$ и нормальных величинах АЛТ отсутствовала ДНК HBV, определяемая по данным ПЦР со стандартными тест-системами.

Пациентам с интегративной вирогенией не показана ПВТ, но они должны оставаться под диспансерным наблюдением, так как не исклю-

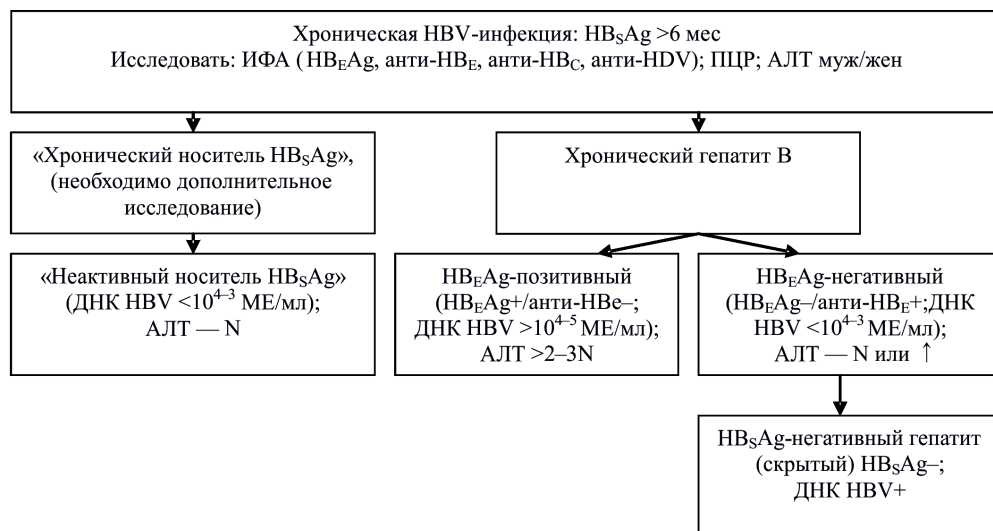


Рис. 4. Алгоритм первичной лабораторной диагностики хронической инфекции, обусловленной вирусом гепатита В (HBV). ИФА — иммуноферментный анализ; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; АЛТ — аланинаминотрансфераза; N — нормальный показатель.

чена реактивация инфекционного процесса.

Обычно наличие реактивации у пациента улавливается при лабораторном мониторинге с учётом разработанных алгоритмов (рис. 4). До сих пор не раскрыта причина её спонтанного возникновения.

Для реактивации характерен рост вирусемии ($>10^{4.5}$ МЕ/мл) с одновременным увеличением активности АЛТ ($>2-3$ норм). Реактивация была выявлена случайно у 47 (18,4%) больных в период диспансерного наблюдения. Её регистрировали на всех сроках инфицирования, но чаще — на сроке до 5 лет (44,6%) от момента инфицирования. В большинстве случаев (80,9%) этот процесс происходил у пациентов с постоянно низкой вирусной нагрузкой ($<10^3$ МЕ/мл). Подъём вирусемии до высоких показателей ($>10^{7.8}$ МЕ/мл) имел место у 11 (23,4%) больных, у остальных вирусемия повышалась до умеренных значений ($\geq 10^{5.6}$ МЕ/мл). Активность АЛТ в той или иной степени была повышена у всех больных; при этом у мужчин была выше, чем у женщин, более чем в 2 раза.

При наблюдении за этими пациентами в течение 1-3 лет у 12 (25,5%) человек было две и более волн реактивации. Эта категория больных нуждается в особом внимании врача, так как подобное течение заболевания чревато возникновением неблагоприятных исходов. Именно таким больным показана ПВТ.

В последние годы всё большее внимание исследователей обращено на выявление скрытой HBV-инфекции, при которой в крови не определяют рутинный маркер ВГВ — HBsAg.

Причина скрытой HBV-инфекции — мутация HBsAg, который не выявляется коммерческими тест-системами. Наиболее часто этот вариант присутствует у пациентов с иммунодефицитом [инфицирование вирусом иммунодефицита че-

ловека (ВИЧ), ХГС, коинфицирование HBV с HDV и др.].

По данным иммуноферментного анализа различают два варианта скрытой HBV-инфекции: серопозитивный и серонегативный. При серопозитивном в крови обнаруживают «изолированные» анти-HBc, при серонегативном все маркеры отрицательны (см. рис. 4). В подобных случаях диагноз скрытого ВГВ доказывают обнаружением ДНК HBV в очень низком титре (<200 МЕ/мл). Такие лица, оставаясь заразными для окружающих, представляют серьёзную эпидемиологическую проблему.

Для диагностики скрытого ВГВ мы обследовали пациентов с ВИЧ-инфекцией, отрицательных по HBsAg (n=21). У 11 (52,3%) из них были обнаружены «изолированные» анти-HBc, а у 2 из них выявлена ДНК HBV при помощи ПЦР. Этим двум пациентам дополнительно к основному заболеванию был поставлен диагноз скрытого ВГВ.

Таким образом, HBV-инфекция имеет различные варианты течения, связанные с особенностями персистенции вируса. Инфекционный процесс может активироваться или, наоборот, переходить в состояние ремиссии. Не исключён переход мутантного штамма HBsAg (HBsAg-/анти-HBe+) вновь в «дикий» (HBsAg+/анти-HBe-) со сменой HBsAg-принадлежности.

Таким образом, диагностика и диспансерное наблюдение при хронических вирусных гепатитах помогают индивидуально подойти к каждому пациенту (персонифицированный подход) и выбрать правильную тактику наблюдения и лечения. Назначение противовирусной терапии и её мониторинг рекомендуют проводить в специализированных учреждениях (инфекционных больницах, гепатологических кабинетах консультативно-диагностических центров и т.д.).