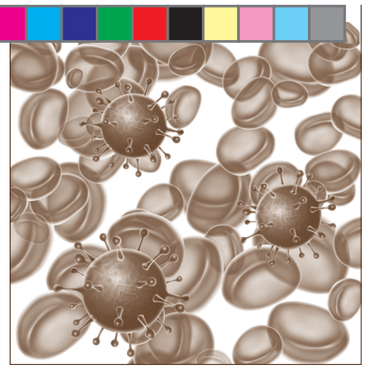
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Гепатит С*

Н.Д. Ющук, Е.А. Климова



Гепатит С (вирусный гепатит С , ВГС, *Hepatitis C*) – антропонозная инфекционная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя, характеризуемая легким или субклиническим течением острого периода болезни, частым формированием хронического гепатита С, возможным развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

КОДЫ ПО МКБ-10

B17.1. Острый гепатит С.
B18.2. Хронический гепатит С.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель – вирус гепатита С (HCV). Относят к семейству *Flaviviridae*, имеет липидную оболочку, сферическую форму, средний диаметр составляет 50 нм, нуклеокапсид содержит однонитевую линейную РНК. Геном содержит около 9600 нуклеотидов. В геноме HCV выделяют 2 области, одна из которых (локус *core*, E1 и E2/NS1) кодирует структурные белки, входящие в состав вириона (нуклеокапсид, белки оболочки), другая (локус NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) – неструктурные (функциональные) белки, не входящие в состав вириона, но обладающие ферментативной активностью и жизненно необходимые для репликации вируса (протеазу, хеликазу, РНК-зависимую РНК-полимеразу). Изучение функциональной роли белков, кодируемых в неструктурной области генома HCV и участвующих в репликации вируса, имеет исключительную важность для создания новых ЛС, которые могли бы блокировать репликацию вируса.

Установлено, что HCV циркулирует в организме человека в виде смеси мутантных штаммов, генетически отличаемых друг от друга и получивших название «квазивидов». Особенность строения генома HCV – его высокая мутационная изменчивость, способность постоянно изменять свою антигенную структуру, что позволяет вирусу избегать иммунной элиминации и длительно персистировать в организме человека. Согласно наиболее распространенной классификации, выделяют 6 генотипов и свыше 100 субтипов HCV. В различных регионах Земли циркулируют разные генотипы вируса. Так, в России распространены преимущественно генотипы 1в и 3а. Генотип не влияет на исход инфекции, но позволяет предсказать эффективность лечения и во многих случаях определяет его длительность. Пациенты, инфицированные генотипами 1 и 4, хуже отвечают на противовирусную терапию. В качестве экспериментальной модели для изучения ВГС могут выступать только шимпанзе.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ВГС – антропоноз; единственный источник (резервуар) возбудителя инфекции – человек, больной острым или хроническим гепатитом. ВГС относят к инфекциям с контактным (кровоконтактным) механизмом передачи возбудителя, реализация которого происходит естественным (вертикальным – при передаче вируса от матери к ребенку, контактным – при использовании предметов быта и при половых контактах) и искусственным (артифициальным) путями. Искусственный путь заражения может быть реализован посредством гемотрансфузий инфицированной крови или ее препаратов и любых парентеральных манипуляций (медицинского и не медицинского характера), сопровождаемых нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек, если манипуляции проводились инструментами, контаминированными кровью, содержащей HCV. Естественные пути заражения ВГС реализуются реже, чем при ВГВ, что связано, вероятно, с более низкой концентрацией HCV в биологических субстратах. Риск заражения ребенка серопозитивной матерью в среднем составляет 2%, возрастает до 7% – при выявлении РНК HCV в крови беременной, до 10%, если женщина практикует внутривенное введение наркотиков, и до 20%, если у беременной регистрируют коинфекцию HCV и ВИЧ. Инфицированным матерям не противопоказано кормление грудью, однако при наличии трещин на сосках, по мнению некоторых исследователей, от кормления грудью следует воздержаться. От ребенка к ребенку инфекция передается редко, поэтому посещение ребенком школы и его общение с другими детьми, включая занятия контактными видами спорта, не ограничиваются. Нет необходимости ограничивать и бытовые контакты, за исключением тех, которые могут повлечь за собой контакт с инфицированной кровью (пользование общей зубной щеткой, бритвой, маникюрными принадлежностями и др.).

** Инфекционные болезни: национальное руководство. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 650–664.*

infection1_2012.indd 46 21.11.2012 12:16:39

Заражение постоянных половых партнеров-носителей HCV редко происходит половым путем. Поэтому, рекомендуя носителям HCV ставить в известность об инфекции своих половых партнеров, следует подчеркнуть, что риск передачи при половом контакте настолько мал, что некоторые специалисты считают использование презервативов необязательным. При большом числе половых партнеров вероятность заражения возрастает.

Особая опасность в распространении HCV – внутривенное введение наркотических средств без соблюдения правил безопасной инъекционной практики. У большинства вновь регистрируемых больных ОГС (70–85%) есть указания на внутривенное использование наркотических средств. Подъем заболеваемости ВГС в России в 90-х гг. обусловлен ростом наркомании. По данным экспертов, в России насчитывается более 3 млн лиц, потребляющих наркотические и психотропные вещества, среди них в последние годы число анти-HCV позитивных возросло в 3–4 раза, поэтому данная категория лиц представляет особую опасность как источник ВГС. Группой риска также выступают пациенты, которым проводят гемодиализ, больные с онкологической и гематологической патологией и другие, получающие длительное и многократное стационарное лечение, а также медицинские работники, имеющие контакт с кровью, и доноры. Возможно также заражение HCV при переливании препаратов инфицированной крови, хотя в последние годы в связи с обязательным определением анти-HCV у доноров число зараженных после гемотрансфузий лиц резко сократилось и составляет 1–2% всех случаев заражения. Однако даже использование высокочувствительного метода ИФА для тестирования донорской крови не позволяет полностью исключить вероятность передачи этой инфекции, поэтому в трансфузиологическую службу в последние годы внедрен метод карантинизации препаратов крови. В некоторых странах мира проводят тестирование донорской крови на присутствие РНК HCV методом ПЦР. Возбудитель может передаваться не только при проведении парентеральных медицинских манипуляций (инъекции, стоматологические и гинекологические манипуляции, гастро-, колоноскопия и др.), но и при нанесении татуировок, ритуальных надрезов, при проведении пирсинга, маникюра, педикюра и т.д. в случае использования загрязненных инфицированной кровью инструментов.

Естественная восприимчивость людей к HCV высока. Вероятность заражения в большой степени определяет инфицирующая доза. Выявляемые в организме инфицированного человека антитела не обладают протективными свойствами, и их обнаружение не свидетельствует о формировании иммунитета (показана возможность повторного инфицирования HCV как иным, так и гомологичным штаммом).

HCV в мире инфицировано около 3% популяции (170 млн человек), примерно у 80% лиц, перенесших острую форму болезни, происходит формирование хронического гепатита. Хроническая HCV-инфекция – одна из основных причин цирроза печени и наиболее частое показание для ортотопической трансплантации печени.

Анализ заболеваемости ОГС в нашей стране показывает, что в 2000 г., по сравнению с 1994 г. (первый год официальной регистрации), заболеваемость увеличилась почти в 7 раз: с 3,2 до 20,7 на 100 тыс. населения. С 2001 г. заболеваемость ОГС стала снижаться, и в 2006 г. этот показатель составил 4,5 на 100 тыс. населения. Необходимо учитывать, что данные официальной регистрации, вероятно, не полные, так как невозможно учесть те случаи острых вирусных гепатитов, которые протекают без желтухи (при ОГС доля таких больных составляет около 80%). Основную группу заболевших составляют лица в возрасте 20–29 лет и подростки. В России на смену резкому подъему заболеваемости острыми вирусными гепатитами, наблюдавшемуся в 1996–1999 гг., пришла эпидемия хронических вирусных гепатитов. В структуре хронических поражений печени доля ВГС достигает более 40%.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Специфическая профилактика отсутствует, поскольку выраженная изменчивость генома HCV создает серьезные трудности для создания вакцины. Неспецифическая профилактика ВГС, как и других парентеральных гепатитов, включает совершенствование комплекса мероприятий, направленных на предупреждение парентерального заражения в медицинских учреждениях и учреждениях немедицинского профиля, усиление борьбы с наркоманией, улучшение информированности населения о путях передачи возбудителя ВГС и мерах профилактики заражения этим вирусом.

После госпитализации больного проводят заключительную дезинфекцию. Контактных обследуют лабораторно с целью выявления инфицированных лиц.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез ВГС изучен недостаточно. После инфицирования HCV гематогенно попадает в гепатоциты, где преимущественно и происходит его репликация. Поражение клеток печени обусловлено прямым цитопатическим действием компонентов вируса или вирус-специфических продуктов на клеточные мембраны и структуры гепатоцита и иммунологически опосредованным (в том числе аутоиммунным) повреждением, направленным на внутриклеточные антигены HCV. Течение и исход инфекции HCV (элиминация вируса или его персистенция), определяет прежде всего эффективность иммунного ответа макроорганизма. При острой фазе инфекции уровень РНК HCV достигает высоких концентраций в сыворотке крови в течение первой нед после инфицирования. При ОГС (как у людей, так и в эксперименте) специфический клеточный

infection1_2012.indd 47 21.11.2012 12:16:39

иммунный ответ запаздывает как минимум на 1 мес, гуморальный – на 2 мес, вирус «опережает» адаптивный иммунный ответ. Развитие желтухи (следствие Т-клеточного повреждения печени) редко наблюдают при ОГС. Примерно через 8–12 нед после инфицирования, когда возникает максимальное увеличение уровня АЛТ в крови, происходит снижение титра РНК HCV. Антитела к HCV определяются несколько позже и могут вообще отсутствовать, а их появление не означает окончания инфекции. У большинства больных развивается ХГС с относительно стабильной вирусной нагрузкой, которая на 2–3 порядка ниже, чем в острой фазе инфекции. Только небольшая часть больных (около 20%) выздоравливает, РНК HCV перестает определяться при использовании стандартных диагностических тестов. Исчезновение вируса из печени и, возможно, из других органов происходит позднее, чем из крови, поскольку возврат вирусемии обнаруживают у некоторых пациентов и подопытных шимпанзе даже через 4–5 мес после того, как РНК HCV перестала определяться в крови. До сих пор неизвестно, исчезает ли вирус из организма окончательно. Почти у всех спонтанно выздоровевших от ОГС пациентов можно наблюдать сильный поликлональный специфичный ответ Т-клеток, что убедительно доказывает зависимость между длительностью и силой специфического клеточного иммунного ответа и благоприятным исходом болезни. Напротив, клеточный иммунный ответ у пациентов с хронической HCV-инфекцией обычно слабый, узкофокусный и/или непродолжительный. Факторы вируса и хозяина, обусловливающие неспособность иммунного ответа контролировать HCV-инфекцию, изучены недостаточно. Известен феномен ускользания из-под контроля иммунного ответа хозяина, который обусловлен высокой мутационной изменчивостью генома HCV, результатом чего является способность вируса к длительной (возможно, пожизненной) персистенции в организме человека. При HCV-инфекции возможно появление разнообразных внепеченочных поражений, обусловленных иммунопатологическими реакциями иммунокомпетентных клеток, которые реализуются либо иммуноклеточными (гранулематоз, лимфомакрофагальные инфильтраты), либо иммунокомплексными реакциями (васкулиты различной локализации).

Морфологические изменения в печени при ВГС неспецифичны. Наблюдают преимущественно лимфоидную инфильтрацию портальных трактов с образованием лимфоидных фолликулов, лимфоидную инфильтрацию долек, ступенчатые некрозы, стеатоз, повреждение мелких желчных протоков, фиброз печени, которые встречают в различной комбинации и которые определяют степень гистологической активности и стадию гепатита. Воспалительная инфильтрация при хронической HCV-инфекции имеет свои особенности: в портальных трактах и вокруг очагов повреждения и гибели гепатоцитов преобладают лимфоциты, что отражает участие иммунной системы в патогенезе поражения печени. В гепатоцитах наблюдают жировую дистрофию, при этом стеатоз печени в большей степени выражен при инфицировании генотипом 3а, по сравнению с генотипом 1. ХГС даже с невысокой степенью гистологической активности может сопровождать развитие фиброза печени. Фиброзу подвергаются не только портальные и перипортальные зоны долек, часто выявляют и перивенулярный фиброз. Тяжелый фиброз ведет к развитию цирроза (диффузный фиброз с образованием ложных долек), на фоне которого возможно развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Цирроз печени развивается у 15–20% больных с выраженными воспалительными изменениями в ткани печени. В настоящее время помимо морфологического описания полученных биоптатов разработано несколько систем числовой оценки, которые позволяют проводить полуколичественное (ранговое) определение ИГА – активности воспалительно-некротического процесса в печени, а также стадии болезни, определяемой по степени выраженности фиброза (индекса фиброза). На основании этих показателей определяют прогноз заболевания, стратегию и тактику противовирусной терапии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

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

Классификация

- По наличию желтухи в острой фазе болезни:
  - желтушный,
  - безжелтушный.
- По длительности течения:
  - острое (до 3 мес),
  - затяжное (более 3 мес),
  - хроническое (более 6 мес).
- По тяжести:
  - легкая,
  - среднетяжелая,
  - тяжелая,
  - фульминантная.
- Осложнения:
  - печеночная кома.
- Исходы:
  - выздоровление,
  - ХГС,
  - цирроз печени,
  - гепатоцеллюлярная карцинома.

Основные симптомы и динамика их развития

Клинические симптомы ОГС не имеют принципиальных отличий от таковых при других парентеральных гепатитах. Длительность преджелтушного периода составляет от нескольких дней до 2 нед, может отсут-

infection1_2012.indd 48 21.11.2012 12:16:40

ствовать у 20% больных. В преджелтушном периоде чаще всего преобладает астеновегетативный синдром, выражающийся слабостью, быстрой утомляемостью. Часто возникают диспепсические расстройства: снижение аппетита, дискомфорт в правом подреберье, тошнота и рвота. Существенно реже бывает артралгический синдром, возможен кожный зуд. Желтушный период протекает значительно легче, чем при других парентеральных гепатитах. Ведущие симптомы острого периода – слабость, снижение аппетита и чувство дискомфорта в животе. Тошноту и зуд встречают у $^1/_3$ больных, головокружение и головную боль – у каждого 5-го, рвоту – у каждого 10-го больного. Практически у всех больных увеличена печень, у 20% – селезенка. Для ОГС характерны такие же изменения биохимических показателей, как при других парентеральных гепатитах: повышение уровня билирубина (при безжелтушной форме количество билирубина соответствует нормальным показателям), значительное повышение активности АЛТ (более чем в 10 раз). Нередко отмечают волнообразный характер гиперферментемии, что не сопровождается ухудшением самочувствия. В большинстве случаев уровень билирубина нормализуется к 30-му дню после появления желтухи. Другие биохимические показатели (осадочные пробы, уровень общего белка и белковых фракций, протромбина, холестерина, ЩФ) – обычно в пределах нормальных значений. Иногда регистрируют увеличение содержания ГГТ. В гемограмме тенденция к лейкопении, в моче обнаруживают желчные пигменты.

ОГС протекает преимущественно в среднетяжелой форме, у 30% больных – в легкой. Возможно тяжелое течение болезни (редко), а фульминантный ОГС, приводящий к летальному исходу, встречают очень редко. При естественном течении ВГС 20–25% больных ОГС спонтанно выздоравливают, у остальных 75–80% происходит развитие ХГС. Окончательные критерии выздоровления после перенесенного ОГС не разработаны, однако о спонтанном выздоровлении можно говорить в том случае, если у пациента, не получавшего специфическую противовирусную терапию, на фоне хорошего самочувствия и нормальных размеров печени и селезенки определяют нормальные биохимические показатели крови, а в сыворотке крови не обнаруживают РНК HCV не менее чем в течение двух лет после ОГС. Факторы, связанные со спонтанной элиминацией вируса: молодой возраст, женский пол и определенное сочетание генов главного комплекса гистосовместимости.

У 70–80% лиц, перенесших острую форму болезни, происходит формирование хронического гепатита, который выступает наиболее распространенной патологией среди хронических вирусных поражений печени. Формирование ХГС может сопровождать нормализация клинико-биохимических показателей вслед за острым периодом, однако, в последующем вновь появляется гиперферментемия и РНК HCV в сыворотке крови. Большинство больных с биохимическими признаками ХГС (70%) имеет благоприятноетечение (слабовыраженную или умеренную воспалительную активность в ткани печени и минимально выраженный фиброз). Отдаленный исход у этой группы пациентов пока неизвестен. У 30% больных ХГС болезнь имеет прогрессирующее течение, у части из них (12,5% – за 20 лет, 20–30% – за 30 лет) происходит формирование цирроза печени, который может быть причиной смерти. Декомпенсированный цирроз печени ассоциируется с повышенной смертностью и является показанием к трансплантации печени. У 70% больных причина смерти – гепатоцеллюлярная карцинома, печеночно-клеточная недостаточность и кровотечение. Для больных ХГС риск развития гепатоцеллюлярной карциномы через 20 лет после инфицирования составляет 1–5%. В большинстве случаев гепатоцеллюлярная карцинома возникает на фоне цирроза печени с частотой 1–4% в год, 5-летняя выживаемость больных с этой формой рака составляет <5%. Независимые факторы риска прогрессирования фиброза: мужской пол, возраст на момент инфицирования (прогрессирование происходит быстрее у пациентов, зараженных в возрасте старше 40 лет), инфицирование другими вирусами (HBV, ВИЧ), ежедневное употребление >40 г чистого этанола. Еще один неблагоприятный фактор – избыточный вес, вызывающий развитие стеатоза печени, который, в свою очередь, способствует более быстрому формированию фиброза. Вероятность прогрессирования болезни не имеет связи с генотипом HCV или вирусной нагрузкой.

Особенность ХГС – латентное или малосимптомное течение в продолжение многих лет, обычно без желтухи. Повышение активности АЛТ и АСТ, выявление анти-HCV и РНК HCV в сыворотке крови в течение не менее 6 мес – основные признаки ХГС. Чаще всего эту категорию больных обнаруживают случайно, при обследовании перед оперативным вмешательством, при прохождении диспансеризации и т.д. Иногда пациенты попадают в поле зрения врача только при формировании цирроза печени и при появлении признаков его декомпенсации.

Хроническую HCV-инфекцию может сопровождать нормальная активность АЛТ при повторных исследованиях в течение 6–12 мес, несмотря на продолжающуюся репликацию РНК HCV. Доля таких пациентов средивсех больных с хронической инфекцией составляет 20–40%. У части из этой категории больных (15–20%) при проведении биопсии печени можно выявить серьезные фиброзные изменения. Пункционная биопсия печени – важный диагностический метод, позволяющий выявить пациентов с прогрессирующим серьезным поражением печени, нуждающихся в безотлагательной противовирусной терапии. Скорость прогрессирования фиброза печени у больных с нормальной активностью АЛТ, по-видимому, ниже, чем у пациентов с повышением ее активности.

Внепеченочные проявления ВГС встречают, по данным разных авторов, у 30–75% больных. Они могут вы-

infection1_2012.indd 49 21.11.2012 12:16:40

ходить на первый план в течении болезни и определять прогноз заболевания. Течение ХГС могут сопровождать такие иммуноопосредованные внепеченочные проявления, как смешанная криоглобулинемия, красный плоский лишай, мезангиокапиллярный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, ревматоидные симптомы. Установлена роль HCV в развитии В-клеточной лимфомы, идиопатической тромбоцитопении, поражения эндокринных (тиреоидит) и экзокринных желез (прежде всего, вовлечение в патологический процесс слюнных и слезных желез, в том числе в рамках синдрома Шёгрена), глаз, кожи, мышц, суставов, нервной системы и др.

ДИАГНОСТИКА

Клинические симптомы при ОГС у значительной части больных слабо выражены, поэтому диагностика ОГС основана на комплексной оценке данных эпидемиологического анамнеза в сроки, соответствующие инкубационному периоду, желтухи, увеличения показателей билирубина, повышения уровня АЛТ более чем в 10 раз, наличия впервые выявленных маркеров ВГС (анти-HCV, РНК HCV) при исключении гепатитов другой природы. Учитывая, что у большинства больных ОГС отсутствуют клинические признаки острого гепатита, а имеющиеся серологические и биохимические проявления не всегда позволяют отличить острый гепатит от обострения хронического, диагноз ОГС устанавливают в тех случаях, когда наряду с характерными клинико-эпидемиологическими и биохимическими данными при первичном исследовании сыворотки крови отсутствуют антитела к HCV, которые появляются спустя 4–6 и более нед от начала болезни. Для диагностики ОГС можно прибегнуть к выявлению вирусной РНК методом ПЦР, так как ее можно обнаружить уже в первые 1–2 нед заболевания, в то время как антитела появляются только через несколько нед. Использование тест-систем 3-го поколения, значительно более чувствительных и специфичных, позволяет выявить анти-HCV в сыворотке крови уже через 7–10 дней от начала желтухи. Анти-HCV можно обнаружить как при ОГС, так и при ХГС. При этом анти-HCV антител IgM одинаково часто обнаруживают у больных как острым, так и ХГС. Таким образом, обнаружение анти-HCV IgM не может быть использовано как маркер острой фазы ВГС. Кроме того, анти-HCV могут изолированно циркулировать в крови пациентов, которые выздоровели после ОГС или находятся в фазе ремиссии после элиминации РНК HCV в результате противовирусной терапии. Современные тест-системы позволяют повысить выявляемость анти-HCV у 98–100% иммунокомпетентных инфицированных лиц, в то время как у иммунокомпроментированных пациентов частота выявления анти-HCV значительно ниже. Необходимо помнить о возможности ложноположительных результатов при проведении реакции на анти-HCV, которые могут составлять 20% и более (у онкологических больных, при аутоиммунных заболеваниях и иммунодефицитах и др.).

Для подтверждения ХГС используют эпидемиологические и клинические данные, динамическое определение биохимических показателей, наличие в сыворотке крови анти-HCV и РНК HCV. Однако золотой стандарт диагностики ХГС – пункционная биопсия печени, которая показана пациентам, имеющим диагностические критерии хронического гепатита. Цели проведения пункционной биопсии печени – установление степени активности некротических и воспалительных изменений в ткани печени (определение ИГА), уточнение степени выраженности и распространенности фиброза – стадии болезни (определение индекса фиброза), а также оценка эффективности лечения. На основании результатов гистологического исследования ткани печени определяют тактику ведения больного, показания к проведению противовирусной терапии и прогноз заболевания.

Стандарт диагностики

Стандарт диагностики ОГС.

- Обязательные лабораторные исследования:
  - клинический анализ крови;
  - биохимический анализ крови: билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба, протромбиновый индекс;
  - иммунологическое исследование: анти-HCV, HB_SAg, анти-HB_C IgM, анти-HIV;
  - определение группы крови, резус-фактора;
  - клинический анализ мочи и желчные пигменты (билирубин).
- Дополнительные лабораторные исследования:
  - иммунологическое исследование: РНК HCV (качественный анализ), анти-дельта суммарные, анти-HAV IgM, анти-HEV IgM, ЦИК, LE-клетки;
  - биохимический анализ крови: холестерин, липопротеиды, триглицериды, общий белок и белковые фракции, глюкоза, калий, натрий, хлориды, СРБ, амилаза, ЩФ, ГГТ, церулоплазмин;
  - кислотно-основное состояние крови;
  - коагулограмма.
- Инструментальные исследования:
  - УЗИ органов брюшной полости;
  - ЭКГ;
  - рентгенография органов грудной клетки.

Стандарт диагностики ХГС.

- Обязательные лабораторные исследования:
  - клинический анализ крови;
  - биохимический анализ крови: билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба;
  - иммунологическое исследование: анти-HCV; HB_SAg;
  - клинический анализ мочи и желчные пигменты (билирубин).
- Дополнительные лабораторные исследования:
  - биохимический анализ крови: холестерин, липопротеиды, триглицериды, общий белок и белковые фракции, глюкоза, калий, натрий, хлориды,

infection1_2012.indd 50 21.11.2012 12:16:40

СРБ, амилаза, ЩФ, ГГТ, церулоплазмин, железо, гормоны щитовидной железы;
- коагулограмма;
- определение группы крови, резус-фактора;
- иммунологическое исследование: РНК HCV (качественный анализ), анти-дельта суммарные, анти-HAV IgM, анти-HEV IgM, ЦИК, LE-клетки, анти-HB_C IgM; анти-дельта IgM; HB_EAg; анти-HBE; ДНК HBV (качественный анализ), аутоантитела, анти-HIV, α-фетопротеин;
- кал на скрытую кровь.

- Инструментальная диагностика(дополнительная):
  - УЗИ органов брюшной полости;
  - ЭКГ;
  - рентгенография органов грудной клетки;
  - чрескожная пункционная биопсия печени;
  - ЭГДС.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с другими вирусными гепатитами (см. таблицу). При постановке диагноза учитывают, прежде всего, свойственное

Дифференциальная диагностика острого гепатита С с острыми вирусными гепатитами другой этиологии и с заболеваниями, протекающими с синдромом желтухи

Признак	ОГС	ОГВ без дельта-агента	Острая дельта(супер) инфекция вирусоносителя ВГВ	Острый калькулезный холецистит	Рак головки поджелудочной железы
Начало болезни	Постепенное	Постепенное	Острое	Острое	Постепенное
Слабость, утомляемость	Характерна	Характерна	Характерна	Характерна	Характерна
Лихорадка >38 °С, озноб	Не характерна	Не характерна	Характерна, сохраняется на фоне появления желтухи	Характерна, сохраняется на фоне появления желтухи	Не характерна
Ломота в теле, мышечные боли	Не характерны	Не характерны	Характерны	Характерны	Не характерны
Артралгия	Возможна	Характерна	Характерна	Не характерна	Не характерна
Снижение аппетита	Характерно	Характерно	Характерно	Характерно	Часто
Тошнота, рвота	Возможны	Часто	Часто	Характерно	Возможны
Боли в животе	Нет	Не характерны	Возможны	Характерны, сильные	Возможны
Размеры печени	Незначительное увеличение	Незначительное увеличение	Печень значительно увеличена, плотная	Незначительное увеличение	Незначительное увеличение
Болезненность при пальпации в правом подреберье	Нет	Нет	Нет	Характерна	Не характерна
Симптом Курвуазье	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Положителен
Нейтрофильный лейкоцитоз	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Выражен	Отсутствует
СОЭ	Норма/снижена	Норма/снижена	Норма/снижена	Повышена	Повышена
Повышение активности АЛТ	Значительное	Значительное	Значительное	Незначительное (менее чем в 10 раз)	Незначительное (менее чем в 10 раз)
Диспротеинемия	Нет	Нет	Выражена: снижение уровня альбумина, увеличение гамма-фракции глобулина	Нет	Нет
Маркеры вирусных гепатитов	Анти-ВГС антитела РНК HCV	HB_SAg анти-HB_c IgM ДНК HBV	HB_SAg анти-HB_c IgG анти-HD IgM	Отсутствуют	Отсутствуют
УЗИ органов брюшной полости	Небольшое увеличение размеров печени, иногда – селезенки	Увеличение размеров печени, иногда – селезенки	Значительное увеличение размеров печени и селезенки	Конкременты в желчном пузыре и\ или резкое утолщение стенки желчного пузыря	Увеличение головки поджелудочной железы

infection1_2012.indd 51 21.11.2012 12:16:40

ОГС относительно легкое течение болезни со значительно меньшей степенью выраженности синдрома интоксикации, с быстрой нормализацией биохимических показателей. Большое значение при проведении дифференциальной диагностики имеет динамика маркеров вирусных гепатитов.

Показания к консультации других специалистов

Наличие желтухи, дискомфорт или боль в животе, повышение активности АЛТ и АСТ, отсутствие маркеров вирусных гепатитов может потребовать консультации хирурга для исключения подпеченочного характера желтухи.

Пример формулировки диагноза

B17.1. Острый гепатит С, желтушный вариант, среднетяжелая форма (РНК HCV+, анти-HCV+).

B18.2. Хронический гепатит С, репликативная фаза (РНК HCV + 3а генотип), умеренно выраженная активность (ИГА 10 баллов), слабый фиброз (индекс фиброза 1 балл).

ЛЕЧЕНИЕ

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

Режим. Диета

Режим полупостельный при легком и среднетяжелом ОГС. При тяжелом течении ОГС строгий постельный режим. При ХГС – соблюдение режима труда и отдыха, не рекомендованы работа в ночную смену и на производствах, связанных с токсическими продуктами, командировки, поднятие тяжестей и др.

Диета щадящая (по кулинарной обработке и исключению раздражающих веществ), стол № 5.

Медикаментозная терапия

В качестве этиотропного средства при лечении ОГС применяют стандартный интерферон альфа-2. Увеличить количество выздоровевших (до 80–90%) от ОГС удается при использовании следующих схем лечения:

- интерферон альфа-2 по 5 млн МЕ внутримышечно ежедневно в течение 4 нед, затем по 5 млн МЕ внутримышечно трижды в нед в течение 20 нед;
- интерферон альфа-2 по 10 млн МЕ внутримышечно ежедневно до нормализации уровня трансаминаз (что происходит обычно на 3–6-й нед от начала применения препарата).

Эффективна монотерапия пегилированным интерфероном альфа-2 в течение 24 нед.

Комплекс лечебных мероприятий при ХГС включает проведение базисной и этиотропной (противовирусной) терапии. Базисная терапия предполагает соблюдение диеты (стол № 5), курсовое применение средств, нормализующих деятельность ЖКТ, влияющих на функциональную активность гепатоцитов (панкреатические энзимы, гепатопротекторы, желчегонные, средства для восстановления микрофлоры кишечника и др.). Следует также ограничивать физическую нагрузку, оказывать пациентам психоэмоциональную и социальную поддержку, лечить сопутствующие заболевания. Цель проведения этиотропной терапии ХГС – подавление вирусной репликации, эрадикация вируса из организма и прекращение инфекционного процесса. Это является основой замедления прогрессирования заболевания, стабилизации или регрессии патологических изменений в печени, предупреждения формирования цирроза печени и первичной гепатоцеллюлярной карциномы, а также повышения качества жизни, связанного с состоянием здоровья.

В настоящее время наилучший вариант проведения противовирусной терапии ХГС – комбинированное применение пегилированного интерферона альфа-2 и рибавирина в течение 6–12 мес (в зависимости от генотипа вируса, вызвавшего заболевание). Стандарт лечения ХГС – стандартный интерферон альфа-2, комбинация стандартного интерферона альфа-2 и рибавирина, а также комбинация пегилированного интерферона альфа-2 и рибавирина. Стандартный интерферон альфа-2 назначают в дозе 3 млн МЕ 3 раза в нед подкожно или внутримышечно, пегилированный интерферон альфа-2а назначают в дозе 180 мкг, пегилированный интерферон альфа-2b – из расчета 1,5 мкг/кг – 1 раз в нед под кожу в течение 48 нед при генотипе 1 и 4, в течение 24 нед при других генотипах. Рибавирин принимают ежедневно в дозе 800–1200 мг в 2 приема в зависимости от генотипа HCV и массы тела.

Принципиально важны установление показаний для этиотропной терапии хронического генотипа С и выбор адекватной программы ее проведения. В каждом случае необходим тщательный дифференцированный подход при определении группы лиц, подлежащих лечению. Согласно рекомендациям согласительных конференций, проведенных в 2002 г., противовирусное лечение проводят только взрослым пациентам с ХГС, при наличии РНК HCV в сыворотке крови и при наличии гистологических признаков поражения печени.

Лечение можно не назначать пациентам с ХГС легкой степени тяжести, у которых вероятность прогрессирования заболевания при отсутствии отягощающих факторов (ожирения, чрезмерного употребления алкоголя, коинфицирования ВИЧ) низка. В этих ситуациях возможно динамическое наблюдение за течением болезни.

Лечение назначают пациентам с хроническим гепатитом на стадии F2 или F3 по системе METAVIR, вне зависимости от степени активности некротического воспаления печени, а также пациентам с циррозом печени (с целью получения вирусологического ответа, стабилизации процесса в печени, предотвращения гепатоцеллюлярной карциномы). После первичного курса лечения при отсутствии вирусологического ответа, но при наличии биохимического ответа может быть назначена поддерживающая терапия интерфероном альфа-2 для замедления прогрессии заболевания. Предикторы

infection1_2012.indd 52 21.11.2012 12:16:41

ответа на лечение при ХГС – факторы хозяина и факторы вируса. Так, больные в возрасте менее 40 лет, пациенты с небольшой продолжительностью болезни и пациентки чаще отвечают на терапию интерфероном. Хуже поддается лечению болезнь у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, больных сахарным диабетом, стеатозом печени, ожирением. Поэтому модификация диеты перед началом лечения может улучшить ее результаты. Частота ответа на лечение выше у больных со слабым фиброзом, чем при фиброзе 3–4-й стадии или при циррозе. Однако у половины больных с циррозом печени удается достичь вирусологического ответа (при генотипе 1 – у 37%, при не 1 – более чем у 70% больных), поэтому эта категория пациентов также должна получать противовирусную терапию, хотя тактика ее проведения при необходимости должна подлежать коррекции. Частота успешного вирусологического ответа при лечении стандартным и пегилированным интерфероном альфа-2 в сочетании с рибавирином или без него зависит от генотипа HCV и вирусной нагрузки. Чаще всего на лечение отвечают больные с генотипами 2 и 3, у больных с генотипами 1 и 4 вероятность успешного вирусологического ответа существенно ниже. Пациенты с высокой вирусной нагрузкой (>850 тыс. МЕ/мл) хуже отвечают на лечение, чем пациенты с низкой вирусной нагрузкой. Большое значение в достижении эффекта при проведении противовирусного лечения имеет приверженность больного к лечению. Вероятность достижения эффекта выше, если больной получил полный курс лечения – более 80% дозы препаратов в течение более 80% от намеченного срока лечения.

Оценку эффективности специфического лечения осуществляют на основании нескольких критериев – вирусологического (исчезновение РНК HCV из сыворотки крови), биохимического (нормализация уровня АЛТ) и морфологического (уменьшение индекса гистологической активности и стадии фиброза). Возможно несколько вариантов ответа на проведение противовирусного лечения. Если регистрируют нормализацию уровня АЛТ и АСТ и исчезновение РНК HCV в сыворотке крови сразу после окончания терапии, то говорят о полной ремиссии, о биохимическом и вирусологическом ответе в конце лечения. Устойчивый биохимический и вирусологический ответ отмечают в том случае, если через 24 нед (6 мес) после прекращения курса лечения в сыворотке крови определяют нормальный уровень АЛТ и отсутствует РНК HCV. Рецидив болезни регистрируют тогда, когда повышается уровень АЛТ и АСТ и/или появляется РНК HCV в сыворотке крови после прекращения лечения. Отсутствие лечебного эффекта означает отсутствие нормализации уровня АЛТ и АСТ и/или сохранение РНК HCV в сыворотке крови на фоне проводимого лечения. Прогнозирование эффективности проводимой противовирусной терапии возможно путем оценки раннего вирусологического ответа. Наличие раннего вирусологического ответа предполагает отсутствие РНК HCV или снижение вирусной нагрузки более чем на 2xlg10 в сыворотке крови через 12 нед лечения. При регистрации раннего вирусологического ответа вероятность эффективной противовирусной терапии высока, в то время как его отсутствие указывает на низкие шансы достижения успешного вирусологического ответа даже в том случае, если курс лечения пациента составит 48 нед. В настоящее время при прогнозировании эффективности противовирусной терапии ориентируются на быстрый вирусологический ответ – исчезновение РНК HCV через 4 нед после начала противовирусного лечения.

Продолжительность лечения зависит от генотипа HCV. При генотипе 1, если через 12 нед от начала лечения отсутствует РНК HCV в сыворотке крови, длительность лечения составляет 48 нед. В том случае если у больного с генотипом 1 вирусная нагрузка через 12 нед лечения снижается по крайней мере на 2xlg10 по сравнению с исходной, но РНК HCV продолжает определяться в крови, необходимо провести повторное исследование РНК HCV на 24-й нед лечения.

Если РНК HCV остается положительной через 24 нед, то лечение следует прекратить. Отсутствие раннего вирусологического ответа позволяет достаточно точно прогнозировать неэффективность дальнейшей терапии, в связи с чем лечение также следует прекратить. При 2-м или 3-м генотипе комбинированную терапию интерфероном с рибавирином проводят в течение 24-х нед без определения вирусной нагрузки. При 4-м генотипе, как и при 1-м, рекомендуют комбинированное лечение в течение 48-ми нед. Во время лечения препаратами интерферонового ряда и рибавирином возможны нежелательные явления. Обязательное условие терапии рибавирином – применение контрацепции обоими партнерами в течение всего периода лечения (рекомендуют также избегать наступления беременности еще в течение 6 мес после окончания курса лечения). Побочные эффекты интерферона и рибавирина иногда вынуждают снижать их дозы (временно или постоянно) или отменять препараты. Во время лечения следует вести наблюдение за пациентами, осуществлять биохимический контроль (каждые 2 нед в начале лечения, затем ежемесячно), вирусологический контроль (при генотипе 1 – через 12 нед от начала терапии, при генотипе 2 или 3 – на момент окончания лечения). В некоторых случаях в конце курса лечения проводят повторную пункционную биопсию печени для оценки гистологической картины. Исследуют гемограмму, один раз в четыре месяца – концентрацию креатинина и мочевой кислоты, ТТГ, АНФ.

Благодаря наличию общих путей передачи вирусов ХГС часто сопровождается инфицированием HBV и/или ВИЧ. Коинфекция повышает риск развития цирроза печени, терминальной печеночно-клеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы, а также смертности больных по сравнению с таковой у больных с моноинфекцией HCV. Предварительные данные свидетельствуют о том, что комбинация пегилированного интерферона и рибавирина позволяет

infection1_2012.indd 53 21.11.2012 12:16:41

добиться вирусологического и/или гистологического ответа у ВИЧ-инфицированных больных ХГС. При назначении противовирусной терапии больным с хроническим вирусным гепатитом при микст-инфекции выбор схемы лечения определяет наличие фазы репликации HBV и HCV.

Принципы проведения патогенетической и симптоматической терапии при ОГС такие же, как и при других вирусных гепатитах. На фоне физического покоя и диеты (стол № 5) проводят дезинтоксикационную терапию в виде обильного питья или внутривенных вливаний 5–10% раствора глюкозы, полиионных растворов и аскорбиновой кислоты. По индивидуальным показаниям применяют ингибиторы протеаз, спазмолитики, гемостатические средства, гипербарическую оксигенацию, гемосорбцию, плазмаферез, лазеротерапию.

Прогноз

Прогноз при ОГС существенно улучшился с внедрением противовирусной терапии, своевременное назначение которой позволяет добиться выздоровления у 80–90% больных. В том случае, когда диагностировать острую фазу инфекции не удалось и пациенты не получают противовирусную терапию, прогноз хуже – у 80% больных происходит формирование ХГС, у 15–20% больных с прогрессирующим течением заболевания возможно формирование цирроза печени в течение 20–30 лет. На фоне цирроза печени с частотой 1–4% в год возникает первичная гепатоцеллюлярная карцинома.

Диспансеризация

Особенность диспансеризации больных ВГС – длительность проведения. Больных ВГС наблюдают пожизненно в связи с отсутствием надежных критериев выздоровления с целью своевременного выявления признаков реактивации инфекции и коррекции тактики наблюдения и лечения.

ПАМЯТКА ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Вы перенесли ОГС, и Вам необходимо знать, что исчезновение желтухи, удовлетворительные лабораторные показатели и хорошее самочувствие не являются показателями полного выздоровления, так как полное восстановление здоровья печени наступает в течение 6 мес. Для предупреждения обострения заболевания и перехода в хроническую форму важно строго соблюдать врачебные рекомендации, относимые к последующему наблюдению и обследованию в условиях поликлиники, режиму дня, диете, а также к условиям труда.

Режим. Диета

Возвращение к трудовой деятельности, связанной с большим физическим напряжением или профессиональными вредностями, допустимо не ранее чем через 3–6 мес после выписки. До этого возможно продолжение трудовой деятельности в режиме легкого труда.

После выписки из стационара следует остерегаться переохлаждения и избегать перегревания на солнце, не рекомендованы поездки на южные курорты на протяжении первых 3 мес. Также следует остерегаться приема медикаментов, оказывающих побочное (токсическое) влияние на печень. После нормализации биохимических показателей крови на протяжении 6-ти мес запрещено участие в спортивных соревнованиях. Переболевших ОГВ освобождают от профилактических прививок на 6 мес. Занятия спортом ограничивают лишь комплексом лечебной гимнастики.

На протяжении 6-ти мес после выписки необходимо обращать особое внимание на питание, которое должно быть достаточно полноценным, при полном исключении вредных для печени веществ. Алкогольные напитки (в том числе пиво) категорически запрещены. Питаться в течение дня необходимо регулярно через каждые 3–4 ч, избегая переедания.

Разрешены:

- молоко и молочные продукты во всех видах;
- отварное и тушеное мясо – говядина, телятина, куры, индейка, кролик;
- отварная свежая рыба – щука, карп, судак и морская рыба (треска, окунь);
- овощи, овощные блюда, фрукты, квашеная капуста;
- крупяные и мучные изделия;
- супы овощные, крупяные, молочные;

Следует ограничить употребление:

- мясных бульонов и супов (нежирные, не чаще 1–2 раз в нед);
- сливочного масла (не более 50–70 г в день, для детей – 30–40 г), сливок, сметаны;
- яиц (не более 2–3 раз в нед белковые омлеты);
- сыра (в небольшом количестве, только не острый);
- мясных продуктов (сосиски говяжьи, колбасы докторская, диетическая, столовая);
- икры лососевых и осетровых, сельди;
- помидоров.

Запрещены:

- алкогольные напитки;
- все виды жареных, копченых и маринованных продуктов;
- свинина, баранина, гусь, утка;
- острые приправы (хрен, перец, горчица, уксус);
- кондитерские изделия (торты, пирожные);
- шоколад, шоколадные конфеты, какао, кофе;
- томатный сок.

Врачебное наблюдение и контроль

Обследование перенесших ВГС проводят через 1, 3 и 6 мес, а далее – в зависимости от заключения диспансерного врача. Снятие с учета при благоприятном исходе проводят не ранее 12 мес после выписки из стационара.

infection1_2012.indd 54 21.11.2012 12:16:41

Помните, что только наблюдение врача-инфекциониста и регулярное лабораторное обследование позволит установить факт Вашего выздоровления или перехода заболевания в хроническую форму. В случае назначения врачом противовирусного лечения Вы должны строго соблюдать режим введения препарата и регулярно приходить на лабораторный контроль показателей крови, так как это позволит максимально снизить вероятность побочного действия препарата и обеспечить контроль над инфекцией.

Явиться на лабораторное обследование нужно в строго назначенный врачом день натощак.

Ваше первое посещение КИЗ поликлиники назначает лечащий врач. Установленные контрольные сроки повторных врачебных осмотров в поликлинике или гепатологическом центре – обязательны для всех, перенесших ВГС. При необходимости Вы можете обращаться в кабинет последующих наблюдений стационаров, или гепатологический центр, или КИЗ поликлиники также и помимо этих сроков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. – М.: М-Вести, 2005. – 536 с.
2. Практическая гепатология / Под общ. ред. Н.А. Мухина. – М.: Проект МЫ, 2004. – 294 с.
3. *Соринсон С.Н.* Вирусные гепатиты в клинической практике. – СПб.: Теза, 1998. – 330 с. Хронический вирусный гепатит / Под общ. ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. – М.: Медицина, 2002. – 383 с.
4. *Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г.* Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 383 с.
5. Российская Федерация. Департамент здравоохранения г. Москвы. Об утверждении стандартов медицинской помощи больным вирусным гепатитом. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 44, 26.01.2007 г.
6. Российская Федерация. Департамент здравоохранения г. Москвы. Стандарты медицинской помощи больным острыми вирусными гепатитами. Приложение № 1 к приказу № 44 Департамента здравоохранения г. Москвы, 26.01.2007 г.

infection1_2012.indd 55 21.11.2012 12:16:41