

Тема № 35 «Вирусный гепатит В»

Раздел № 4 «Инфекции преимущественно с гемоконтактным механизмом передачи».

Актуальность проблемы ВГВ. Приблизительно 650 тыс. смертей ежегодно в мире обусловлено патологией, ассоциированной с HBV. Смертность, обусловленная HBV-инфекцией, в основном связана с неблагоприятными исходами хронической формы заболевания, так как летальность при ОГВ составляет менее 1% (0,5-1%). В среднем у 20-30% лиц с хронической HBV-инфекцией развивается ХГВ, исходом которого может быть формирование цирроза печени и ГЦК.

В результате инфицирования HBV частота развития хронической HBV-инфекции составляет 5% у взрослых, 20-60% – у детей до 5 лет, 90% – у детей первого года жизни.

При наличии ХГВ кумулятивный риск развития цирроза печени в течение каждых 5 лет составляет 8-20%. У пациентов с наличием цирроза на фоне ХГВ риск развития декомпенсации функции печени составляет 20% ежегодно, при этом высок риск развития и ГЦК, который составляет 1-5% (ежегодный индекс малигнизации). У лиц с хронической HBV-инфекцией без цирроза печени риск развития ГЦК выше, чем в целом в популяции. Согласно данным ВОЗ (2015), HBV является причиной 45% случаев ГЦК и 30% всех случаев цирроза печени в мире.

Низким уровнем распространенности принято считать регионы с частотой носительства менее 2%, средним или умеренным – 2-8%, более 7% – высоким. В Австралии, Центральной Европе, США, Канаде отмечают низкий уровень носительства (не более 2%), в Юго-Восточной Азии – от 5-18%, в Китае и Тайване – до 20%, в других регионах континента, в Тропической Африке – 20-50% населения являются носителями HBsAg. В европейской части России доля носителей относительно невелика (2%), а на востоке РФ (в частности в Туве и Якутии) достигает 8-10%.

В 1992 г. в России заболеваемость ВГВ составляла 18 на 100 тыс. населения, однако в связи с увеличением доли лиц, использующих внутривенное введение наркотиков, происходил систематический рост заболеваемости, и в 1999-2000 гг. заболеваемость достигла пика (42,5-43,8 на 100 тыс.).

В 2000 г. введена вакцинация против гепатита В, и с 2001 г. уровень заболеваемости впервые снизился и составлял 35,3, в 2002 г. – 19,8, в 2003-2004 гг. – 13,1-14,9 на 100 тыс. населения. В 2005 г. заболеваемость ОГВ регистрировалась уже на уровне 8,56 на 100 тыс. населения, в 2006 г. составляла 7,03, в 2007 г. – 5,3, в 2008 г. – 4 и в 2009 г. – 2,7 на 100 тыс. населения. В 2010-2014 гг. заболеваемость ОГВ продолжала снижаться и составляла 2,24; 1,73; 1,43; 1,3 и 1,27 на 100 тыс. населения в 2010, 2011, 2012, 2013 и 2014 гг. соответственно.

Ввиду эпидемиологического неблагополучия по заболеваемости острыми вирусными гепатитами, имевшего место в РФ в предыдущие 15-20 лет, заболеваемость хроническим ГВ за последнее десятилетие увеличилась в 1,4 раза: с 8,9 в 2002 г. до 12,6 в 2012 г. на 100 тыс. населения. В 2013 и 2014 гг. заболеваемость несколько уменьшилась и составляла 11,71 и 11,26 на 100 тыс. населения соответственно.

Этиология HBV. HBV относится к семейству гепаднавирусов (от лат. *hepar* — «печень», DNA – ДНК, т.е. ДНК-содержащие вирусы, поражающие печень), роду *Orthohepadnavirus*.

HBV, или частица Дейна, имеет сферическую форму, диаметр 40-48 нм. Оболочка состоит из фосфолипидного бислоя, в который погружены субъединицы поверхностного антигена (HBsAg). Внутри HBV находится нуклеокапсид, или ядро (*core*), содержащее геном HBV, концевой белок и фермент ДНК-полимеразу. Геном HBV представлен двухцепочечной молекулой ДНК.

HBsAg синтезируется в цитоплазме гепатоцита со значительным избытком, и, таким образом, в результате репродукции компонентов HBV в сыворотке крови больного преобладают частицы HBsAg, а не полноценные вирионы (в среднем на одну вирусную частицу приходится от 1000 до 1 000 000 сферических частиц HBsAg).

HBsAg представляет комплекс белковых молекул, содержащий несколько антигенных детерминант. Сочетание антигенных детерминант HBsAg определяет субтип этого белка. Установлено, что существует 8 основных субтипов HBsAg: ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adr, adw2, adw4. В России регистрируют в основном субтипы ayw и adw.

На основе анализа нуклеотидных последовательностей генов выделены 10 основных генотипов, которые обозначены буквами латинского алфавита: A, B, C, D, E, F, G, H, I, J. В РФ наиболее распространены генотипы D и A, которые выявляются приблизительно в 90 и 10% случаев соответственно. Полного соответствия между генотипами HBV и субтипами HBsAg не установлено.

Вероятность развития фульминантной печеночной недостаточности на фоне ОГВ выше у больных, инфицированных генотипом D HBV. Генотипу B более свойственна сероконверсия HBe/анти-HBe в молодом возрасте по сравнению с генотипом C. ХГВ, вызванный HBV генотипов C и D, несколько чаще имеет прогрессирующий характер, нежели вызванный генотипом A. Частота ремиссии после сероконверсии по HBeAg, а также спонтанной элиминации HBsAg выше у инфицированных генотипом A HBV, чем генотипами C и D.

Ген S HBV отвечает за синтез HBsAg, который вызывает продукцию нейтрализующих антител, поэтому S-ген используют для производства генно-инженерных вакцин.

Ген C (core-ген) кодирует белок нуклеокапсида (HBeAg), в который после завершения цикла репликации упаковывается ДНК HBV. В core-гене выделяют *pre-core-зону*, кодирующую pre-core-полипептид, секретируемый в кровь белок – HBeAg.

HBeAg – один из основных эпитопов, вызывающих формирование пула специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, которые мигрируют в печень и отвечают за элиминацию вируса. Установлено, что мутации в *pre-core*-зоне приводят к снижению или полному прекращению продукции HBeAg, при этом репликативная активность HBV сохраняется или даже усиливается. При развитии ХГВ селекция HBeAg-негативных штаммов HBV, обусловленная их ускользанием от иммунного контроля организма, приводит к переходу хронического HBeAg-позитивного ВГВ в стадию HBeAg-негативного ХГВ. Больные HBeAg-негативным ХГВ имеют более низкий уровень виремии и ее волнообразный характер, хуже отвечают на терапию препаратами интерферонового ряда.

Ген Р кодирует белок, обладающий ферментативной активностью, – ДНК-полимеразау HBV. Этот фермент также выполняет функцию обратной транскриптазы. Клиническое значение мутаций в Р-гене ДНК HBV связано с резистентностью к лечению аналогами нуклеозидов ХГВ.

Ген Х кодирует белок, который играет важную роль в развитии первичного рака печени у вирусоносителей HBV. Кроме того, Х-белок способен активировать репликацию других вирусов, в частности, как было показано в экспериментах, ВИЧ.

Против каждого антигена HBV в организме человека вырабатываются специфические антитела. В клинической практике выявление антигенов и антител используют для диагностики ВГВ, определения стадии процесса, прогноза, оценки эффективности терапии, определения показаний к вакцинации и ревакцинации.

HBV высокоустойчив к физическим и химическим факторам, сохраняет жизнеспособность в сыворотке крови при комнатной температуре в течение 3 мес., в высушенной плазме – до 25 лет, не погибает при действии многих дезинфицирующих средств и консервантов крови. Он инактивируется при автоклавировании (45 мин) и стерилизации сухим жаром (+160° С), чувствителен к эфиру и неионным детергентам.

Эпидемиология. Основным резервуаром и источником HBV служат больные ОГВ, хронической HBV-инфекцией (вирусоносители и больные ХГВ), число которых на земном шаре превышает 240 млн. человек, а в России их более 5 млн.

У больных HBV-инфекцией HBsAg и ДНК HBV обнаруживают в крови, моче, слюне, желчи, слезной, плевральной жидкостях, фекалиях, грудном молоке, вагинальном секрете, сперме, спинномозговой жидкости, крови пуповины. Однако только кровь, сперма и, возможно, слюна представляют реальную эпидемиологическую опасность, так как в других жидкостях концентрация вируса очень мала.

Основной фактор передачи – кровь. Инфицирующая доза вируса может содержаться в 0,0005 мл крови. ВГВ характеризуется множественностью путей передачи (естественных и искусственных): возможны контактный, вертикальный и артериальный (парентеральные манипуляции, трансплантация органов) пути передачи. Чрезвычайно эффективен половой путь передачи HBV.

Среди инфицированных HBV высок удельный вес наркоманов, практикующих внутривенное введение наркотиков. В связи с этим даже в высокоразвитых странах значительная инфицированность наркоманов, а также гомо- и гетеросексуалов с большим числом половых партнеров поддерживает высокий эпидемический потенциал HBV-инфекции.

Внутривенное введение наркотиков в структуре путей распространения инфекции достигает 50-70%. Этот путь распространения характерен для подростков 12-14 лет. У детей, особенно раннего возраста особое значение имеет **гемотрансфузионный путь**. На его долю приходится 1/3 всех случаев.

Особое значение имеет **передача HBV вертикальным путем** от беременной (больной ОГВ или хронической HBV-инфекции) к плоду или новорожденному. В регионах с высоким уровнем распространенности HBV-инфекции перинатальный путь заражения является основным.

Риск инфицирования плода существенно выше у женщин, больных во время беременности острым гепатитом В (40-50%), в сравнении с женщинами-носителями HBsAg (10%).

При этом возможны трансплацентарная передача вируса (8%) или интранатальное заражение (92%) в процессе родов при контакте новорожденного с инфицированными околоплодными водами, влагалищным секретом. В редких случаях заражение ребенка происходит сразу после рождения при тесном контакте с инфицированной матерью. Передача инфекции в этих случаях осуществляется через микротравмы в результате попадания крови матери (из трещин сосков) и, возможно, при кормлении грудью.

Риск перинатального заражения HBV-инфекцией при реализации всех путей передачи достигает 40%.

Риск инфицирования значительно увеличивается (25-76%), если ОГВ развивается у женщины в III триместре беременности и роды происходят в период циркуляции HBeAg или ребенка рождает женщина, больная ХГВ с наличием HBeAg в крови. Это связано с тем, что циркуляция HBeAg сопровождается высоким уровнем вирусной нагрузки в крови, а риск инфицирования при перинатальной передаче HBV тем выше, чем значительнее уровень вирусемии у матери.

Заражение HBV возможно и при бытовом общении с больным или вирусносителем при нарушении целостности слизистых оболочек и кожного покрова. В этих случаях HBV внедряется через поврежденную кожу (микротравмы), при прямом контакте с источником инфекции либо при совместном пользовании различными предметами обихода и личной гигиены (такими как загрязненное кровью белье, ножницы, пилочки для ногтей, зубные щетки, бритвы, мочалки и т.д.).

В настоящее время риск заражения при переливании крови резко снизился, так как всю донорскую кровь проверяют на наличие HBsAg высокочувствительными методами, а также анти-HBc IgG.

Заражение возможно **при различных парентеральных медицинских и немедицинских вмешательствах**, сопровождающихся нарушением целостности кожного

покрова или слизистых оболочек (инъекциях, стоматологических, эндоскопических, гинекологических исследованиях, косметических процедурах, пирсинге, татуаже и т.д.), если нарушаются правила стерилизации инструментов.

В группу риска заражения ХГВ, помимо потребителей наркотиков, входят пациенты отделений гемодиализа, ожоговых центров, гематологических, туберкулезных стационаров, центров сердечно-сосудистой хирургии, медицинские работники, имеющие контакт с кровью: процедурные и операционные сестры, анестезиологи-реаниматологи, акушеры-гинекологи, хирурги, стоматологи и др.

Восприимчивость к HBV высокая. Риск развития хронической HBV-инфекции колеблется от 90% у новорожденных, родившихся от HBeAg-позитивных матерей, до 25-30% у грудных детей и детей в возрасте до 5 лет и составляет менее 10% у взрослых. Иммуитет после перенесенного ОГВ, закончившегося выздоровлением, длительный, возможно, пожизненный. Повторные случаи ОГВ наблюдаются исключительно редко.

Патогенез остро вирусного гепатита В. HBV попадает в кровь и затем в гепатоциты, где преимущественно происходит его репликация. Репликация возможна также в клетках костного мозга, поджелудочной железы, почек, лимфоцитах, но с меньшей интенсивностью. После адсорбции вируса на поверхности гепатоцита происходит разрушение его наружной оболочки, и core-частица (нуклеокапсид) проникает внутрь клетки, а затем в ее ядро. В клеточных ядрах происходит синтез ДНК HBV. В цитоплазме гепатоцита формируется нуклеокапсид вируса. Часть вновь синтезированных нуклеокапсидов поступает в ядро гепатоцитов и служит для восполнения ДНК, а часть собирается в полноценные вирионы с HBsAg, формируя липидсодержащую оболочку, и секретируется в кровь. Такой механизм репликации способствует длительной персистенции вируса в организме и обуславливает сложность иммуноопосредованной элиминации вируса из организма, что и приводит в 5-10% случаев к развитию хронической инфекции у взрослых (в 25% случаев – у детей).

Взаимодействие HBV с клеткой также может приводить к интеграции фрагментов ДНК HBV в геном гепатоцита, что, в свою очередь, может играть роль в развитии ГЦК. Клеточная ДНК с интегрированной в нее вирусной ДНК может существовать пожизненно. Возможна интеграция ДНК HBV в геном клеток почек, поджелудочной железы, кожи и других клеток.

Антигены вируса экспрессируются на клеточной оболочке, связываются с HLA I и II класса и распознаются цитотоксическими Т-клетками иммунной системы. Последние пролиферируют и образуют клоны антигенспецифических киллерных клеток, лизирующих пораженные клетки. Количество и функциональная активность антигенспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов определяют адекватность (или неадекватность) иммунной реакции и исход болезни, а соотношение между субпопуляциями CD4⁺-лимфоцитов (Th1 и Th2) определяет тип иммунного ответа. Если баланс субпопуляций CD4⁺-лимфоцитов склоняется в пользу Th1-клеток (преобладание CD4⁺-Т1-хелперов и CD8⁺-цитотоксических лимфоцитов с секрецией провоспалительных цитокинов — ИФН- γ , интерлейкина-2, фактора некроза опухоли), то заболевание будет протекать по типу саморазрешающейся инфекции с элиминацией вируса из организма. Если баланс субпопуляций CD4⁺-лимфоцитов склоняется в пользу Th2-клеток (преобладающая стимуляция гуморального иммунитета и секреция противовоспалительных цитокинов — IL-4, IL-10, ингибирующих цитотоксические реакции), формируется персистенция вируса в организме, и возможно развитие хронической инфекции. Гуморальный ответ организма заключается в продукции специфических антител к антигенам HBV, их связывании с антигенами, образованием иммунных комплексов и дальнейшей элиминацией из организма.

При острой HBV-инфекции *элиминация вируса* достигается цитолитическим (некрозом гепатоцитов), и нецитолитическим (без гибели гепатоцитов) механизмами.

Нецитолизический механизм элиминации HBV реализуется провоспалительными цитокинами (ИФН- γ , IL-2, фактором некроза опухоли- α), дестабилизирующими прегеномную РНК HBV внутри клетки. Кроме того, цитотоксические Т-лимфоциты вызывают другой тип гибели клеток – *апоптоз* (программируемая клеточная гибель), при котором на месте гепатоцитов образуются апоптотические тельца (тельца Каунсильмена).

Избыточный апоптоз и некроз гепатоцитов могут привести к выраженному повреждению печени и развитию фульминантного гепатита.

В результате проникновения HBV в гепатоциты и его размножения запускается механизм комплексного патологического процесса в печени – усиливаются процессы перекисного окисления липидов, повышается проницаемость мембран печеночных клеток и лизосом, что приводит к высвобождению гидролитических ферментов лизосом и разрушению основных компонентов клетки. Высвобождаются белковые компоненты могут выступать в роли аутоантигенов, что еще более усугубляет патологические изменения в печени.

Таким образом, развивается паренхиматозное воспаление печени с появлением клинических и лабораторных признаков (желтухи, увеличения печени, гипербилирубинемии, повышения активности АЛТ, АСТ, ферментов холестаза). Цитолиз приводит к снижению синтеза белков, гормонов, витаминов и реализации детоксикации организма. Поступающие через воротную вену из кишечника в печень продукты расщепления белков, жиров и углеводов и их метаболиты не подвергаются в полной мере реакциям обменного синтеза. Развивается системная интоксикация организма и гипоксия тканей. Патологический процесс приобретает прогрессирующее течение, и в ряде случаев (1% больных ОГВ) приводит к печеночно-клеточной недостаточности, печеночной энцефалопатии и возможной гибели больного (фульминантная форма гепатита).

В патогенезе ВГВ имеют значение и аутоиммунные механизмы. Инфицированный HBV гепатоцит приобретает антигенные свойства, что приводит к образованию антител к собственным гепатоцитам. Иммуные комплексы с HBV обнаруживаются при ОГВ и ХГВ не только в печени, но и в эндотелии сосудов различных органов, что приводит к патологическим изменениям в них с развитием гломерулонефрита, узелкового периартериита и другим внепеченочным проявлениям.

Течение и исход ОГВ зависят как от особенностей HBV, так и от иммуногенетических особенностей пациентов. С учетом полученных данных была сформулирована вирусно-иммуногенетическая концепция патогенеза ВГВ.

Морфологически для ОГВ характерны диффузное поражение ткани печени, дистрофические и некробиотические изменения гепатоцитов. Наблюдают как фокальный некроз, затрагивающий единичные гепатоциты, так и массивный и субмассивный некроз паренхимы печени.

Фульминантная форма характеризуется массивным или субмассивным некрозом печени и отсутствием регенерации печеночной ткани. Печень уменьшается почти вдвое, имеет морщинистую капсулу дряблой консистенции. При гистологическом исследовании обнаруживаются обширные поля опустошенной, спавшейся стромы с сохранением лишь небольшой каймы печеночного эпителия по периферии долек. Дистрофические изменения обнаруживаются не только в печени, но и в почках, селезенке, мозге и других органах.

Морфологическими маркерами ХГВ служат так называемые матово-стекловидные гепатоциты (содержат HBsAg) и песочные ядра в гепатоцитах (содержат HBcAg). При ХГВ в биоптатах печени, помимо дистрофии и некроза гепатоцитов, клеточной инфильтрации, обнаруживают фиброзные изменения в дольках и портальном тракте, перипортальный фиброз. Мостовидные некрозы (порто-центральные и порто-портальные) ведут к формированию порто-центральных и порто-портальных фиброзных септ, нарушающих citoархитектонику печеночной ткани, что в дальнейшем может привести к развитию цирроза.

Классификация. Гепатит В классифицируется по типу, тяжести и течению. В отличие от гепатита А течение при гепатите В может быть не только острым и затяжным, но и хроническим, тяжесть не только легкой, среднетяжелой и тяжелой, но и злокачественной.

Клиническая картина острого гепатита В. Для ОГВ характерно циклическое течение. Инкубационный период длится от 45 до 180 дней (обычно 2-4 мес.).

В течении ОГВ выделяют преджелтушный, желтушный периоды и период реконвалесценции. Болезнь начинается мгновенно.

Преджелтушный период длится 1-5 нед. Характерны астеновегетативный (слабость, утомляемость, разбитость) и диспептический (ухудшение аппетита, снижение вкусовых ощущений, тошнота, иногда рвота, горечь во рту, тяжесть и тупые боли в правом подреберье) синдромы. Часты головная боль, нарушения сна. Примерно у 20-30% больных наблюдают боли в крупных суставах, уртикарную сыпь, повышение температуры тела, реже кожный зуд. Еще до появления желтухи увеличивается печень (иногда и селезенка), моча становится темной, в сыворотке крови повышается в 20-30 раз активность АЛТ и АСТ; в крови обнаруживают специфические маркеры HBV-инфекции (HBsAg, HBe-антиген, анти-HBcor IgM). Преджелтушный период может отсутствовать, тогда потемнение мочи и желтушность склер служат первыми симптомами болезни.

С появлением желтухи самочувствие ухудшается: нарастает слабость, аппетит снижается вплоть до анорексии, отмечают постоянную тошноту, сухость и горечь во рту, нередко головную боль и головокружение и т.д., однако прекращается артралгия и нормализуется температура тела. В этот период печень обычно еще более увеличивается: она мягкая, с гладкой поверхностью, чувствительна при пальпации. Желтуха нарастает постепенно, достигая своего максимума на 2-3-й неделе, интенсивность ее может быть значительной. Моча становится темной, кал на высоте желтухи становится ахоличным. Продолжительность желтушного периода варьирует от нескольких дней до нескольких месяцев, чаще составляет 2-6 нед.

Гиперферментемию (с преимущественным повышением активности АЛТ в 30-50 раз) регистрируют в течение всего желтушного периода, затем происходит постепенное снижение ее уровня. Белково-синтетическая функция печени при ОГВ нарушается при тяжелом течении болезни, что проявляется некоторым снижением содержания альбумина, протромбинового индекса, активности β -липопротеидов.

В периферической крови каких-либо существенных отклонений от нормы не выявляется, количество лейкоцитов нормальное или понижено.

Период реконвалесценции может продолжаться до полугода. Клинико-биохимические изменения исчезают медленно. Относительно быстро нормализуется содержание билирубина в сыворотке крови (в течение 2-4 нед), а повышенная активность ферментов сохраняется от 1 до 3 мес. У ряда больных можно наблюдать волнообразный характер гиперферментемии в период реконвалесценции. Необходимо учитывать, что рецидив заболевания с ферментативным обострением и гипербилирубинемией требует исключения инфекции HDV.

Критерии тяжести острого гепатита

Критерии	Легкая форма	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма
Лихорадка	Субфебрилитет	Фебрильная, кратковременная	Фебрильная, кратковременная
Интоксикация	Слабо выраженная	Умеренно выраженная	Резко выраженная
Желтуха	умеренная	значительная	Ярко выраженная
Гепатомегалия	умеренная	от умеренной до значительной	Резко выражена, спленомегалия
Длительность желтушного периода	7-10 дней	10-14 дней	14-21 день
Общий билирубин, мкмоль/л	до 85	85-170	> 170-200
Свободный билирубин, до 85	до 25	25-50	> 50

мкмоль/л			
Активность АЛТ, АСТ	Повышена (5-10)	Повышена (10-15)	Повышена (15-30)
Протромбиновый индекс	норма	Снижен до 60-70%	Снижен до 50-60%
Тимоловая проба	умеренно ↑	Значительно ↑	Значительно ↑
Нормализация размеров печени	25-35 день	40-60 день	2-3 мес.

Клинические варианты ОГВ могут быть самыми разнообразными: желтушный, безжелтушный, стертый, инаппарантный (субклинический). Безжелтушный вариант встречаются в 20-40 раз чаще желтушного.

Одна из особенностей желтушного варианта ОГВ – выраженность в ряде случаев *холестатического синдрома*. При этом интоксикация незначительная, основная жалоба – зуд кожи; желтуха интенсивная, с зеленоватым или серо-зеленым оттенком, сохраняется длительно. Печень значительно увеличена, плотная. Кал ахоличный, моча темная в течение длительного времени. В сыворотке крови отмечаются высокая билирубинемия, повышенное содержание холестерина, активности ЩФ, ГГТ, β-липопротеидов, а уровень АЛТ относительно невысок (5-10 норм). Желтушный период может затягиваться до 2-4 мес., полная нормализация биохимических сдвигов происходит еще позже.

Злокачественная (фульминантная) форма – особый вариант ОГВ В, отличающийся от типичных форм синдромом крайней тяжести. Некроз печени обычно развивается в сроки от 5-го до 14-го дня болезни. Реже – в начале заболевания до появления желтухи (молниеносная форма) или в позднем периоде – на 3–4-й неделе от начала заболевания (подострая форма).

Заболевание начинается остро: температура повышается до 38–39°C. Основным и наиболее **ранним признаком** развивающейся злокачественной формы у детей раннего возраста является психомоторное возбуждение, при котором отмечается резкое беспокойство, беспричинный плач, вскрикивания, сменяющиеся вялостью, сонливостью. Характерна инверсия сна. У детей старшего возраста из симптомов, указывающих на поражение ЦНС, отмечаются неустойчивость психики, раздражительность, дезориентированность во времени и пространстве, нарушение почерка. По степени психомоторных нарушений различают три стадии: прекома, кома I, кома II.

В отдельных случаях интоксикация выражена слабо, и ребенка считают больным только при появлении желтухи. Преджелтушный период короткий – 3-5 суток.

С появлением желтухи состояние быстро ухудшается: симптомы интоксикации нарастают, рвота становится частой, с примесью крови. Желтуха сопровождается прогрессирующим геморрагическим синдромом в виде мелких экхимозов, петехиальной сыпи на коже шеи, туловища, носовыми и маточными кровотечениями, уменьшением размеров печени, появлением симптомов сердечно-сосудистой недостаточности. Характерным для злокачественной формы является печеночный запах изо рта больного, напоминающий запах сырой печени.

Выражены диспептические расстройства: тошнота, повторная рвота, срыгивания. Рвота при злокачественной форме частая, у детей первого года – срыгивания. Рвотные массы с примесью крови, одновременно стул становится дегтеобразным (мелена).

Острое сокращение размеров печени – один из наиболее типичных признаков развивающейся злокачественной формы. У умерших детей обнаруживают уменьшение массы органа в 1,5–3 раза. На раннем этапе болезни печень, как правило, увеличена, но по консистенции становится менее плотной и даже тестоватой. В дальнейшем происходит быстрое уменьшение органа. В случаях остро протекающей злокачественной формы размеры печени сокращаются довольно быстро, буквально в течение 12–24 ч, при подостром течении – постепенно, толчкообразно, при этом последующее уменьшение органа сопровождается усилением симптомов интоксикации.

Клинические признаки злокачественной (фульминантной) формы:

- психомоторное возбуждение, сменяющееся вялостью;

- повышение температуры свыше 38° С.
- нарушение сознания в виде прекомы, комы I, комы II;
- повторная рвота с примесью крови («кофейной гущей»);
- выраженный геморрагический синдром;
- уменьшение размеров печени;
- печеночный запах;
- судорожный синдром;
- тахикардия;
- билирубин-протеидная и билирубин-ферментная диссоциация.

Лабораторная диагностика гепатита В. ОГВ диагностируют на основании эпидемиологического анамнеза (переливание крови, операции, внутривенное введение наркотиков, другие парентеральные вмешательства, случайные половые связи в течение последних 6 мес., тесный контакт с носителями HBsAg) и клинико-лабораторных данных (постепенное начало, длительный преджелтушный период с диспептическими расстройствами, артралгиями и экзантемой, выраженной слабостью; ухудшение самочувствия на фоне появления желтухи; гепато-, спленомегалия, гиперферментемия), однако, эти данные не позволяют дифференцировать ОГВ от других вирусных гепатитов, поэтому необходима его верификация путем выявления специфических маркеров острой HBV-инфекции.

Это возможно с помощью *серологических (иммунохимических) методов*: выявление антител в сыворотке или плазме крови (ИФА, иммунохемилюминесцентный анализ и др.), что позволяет не только выявлять, но и в ряде случаев определять концентрацию некоторых антигенов HBV (HBsAg, HBeAg) и антител к антигенам HBV (анти-HBs, анти-HBe, анти-HBc IgG, анти-HBc IgM).

Молекулярно-биологические методы (ПЦР, ПЦР в реальном времени, обратная гибридизация с зондами, прямое секвенирование и др.) наиболее актуальны для диагностики хронической HBV-инфекции, поскольку позволяют выявлять ДНК HBV (в плазме крови или в ткани печени), определять концентрацию ДНК HBV в плазме крови (вирусную нагрузку) и генотип HBV, обнаруживать мутации в геноме HBV, связанные с устойчивостью вируса к противовирусным препаратам.

HBsAg – поверхностный антиген HBV, основной маркер, используемый как для скрининга определенных групп населения в целях выявления лиц, инфицированных HBV, так и для обследования больных острыми вирусными гепатитами. HBsAg появляется в крови через 4-6 нед после инфицирования. Длительное выявление HBsAg (более 6 мес.) после перенесенного ОГВ свидетельствует о формировании хронической инфекции. HBsAg не выявляется при скрытых (латентных) формах ВГВ, однако частота таких форм невелика. В последние годы стало доступным измерение концентрации HBsAg в сыворотке крови, что используется при дифференциальной диагностике ХГВ и неактивного носительства HBV. Концентрация HBsAg ниже 1000 МЕ/мл с большей вероятностью свидетельствует в пользу неактивного носительства вируса, хотя в некоторых случаях может наблюдаться и при ХГВ. Кроме того, этот показатель может применяться при мониторинге противовирусного лечения ХГВ препаратами интерферона в целях прогнозирования эффективности терапии.

Анти-HBs – антитела к поверхностному антигену HBV. Как правило, выявляются у больных, перенесших инфекцию, и у лиц, которым проведена вакцинация против ВГВ. Определение концентрации анти-HBs используется для оценки напряженности поствакцинального иммунитета. Защитным является уровень антител выше 10 мМЕ/л. При концентрации ниже этого значения рекомендуется ревакцинация.

Анти-HBc – антитела к белку нуклеокапсида HBV. Анти-HBc класса IgM являются надежным маркером ОГВ и используются в качестве критерия диагноза ОГВ, однако могут выявляться и при реактивации хронической HBV-инфекции. Анти-HBc IgG —

маркеры как перенесенной, так и хронической инфекции — сохраняются пожизненно и, кроме того, в ряде случаев могут являться единственным серологическим маркером латентной (скрытой) формы инфекции.

HBeAg — неструктурный белок HBV, косвенно указывающий на активную репликацию вируса. Является одним из ключевых маркеров при обследовании больных ХГВ и ОГВ затяжного характера, необходим для определения фазы течения хронической инфекции (HBeAg-положительный или HBeAg-негативный ХГВ) и используется для контроля за эффективностью противовирусного лечения хронического HBeAg-положительного гепатита В.

Анти-HBe — антитела к HBeAg, обнаруживаются в сыворотке крови после исчезновения HBeAg и продолжают персистировать многие годы. Сероконверсия по HBeAg является признаком благоприятного течения заболевания при ОГВ и ХГВ и свидетельствует о снижении активности вирусной репликации. Однако необходимо помнить, что существуют мутантные штаммы HBV с нарушенным синтезом HBeAg. У больных ХГВ, инфицированных такими штаммами, несмотря на наличие анти-HBe, могут наблюдаться высокий уровень репликации вируса и неблагоприятное течение заболевания.

ДНК HBV начинает обнаруживаться в крови в среднем через месяц после инфицирования и является первым диагностическим маркером ОГВ, опережая возникновение HBsAg на 10-20 дней. Исследование на ДНК HBV позволяет проводить раннюю диагностику ОГВ. При дифференциальной диагностике ОГВ от хронических форм этой инфекции, при затяжном течении ОГВ в клинической практике бывает важно установить как факт наличия репликации HBV (определение ДНК HBV в крови качественным методом), так и количественное содержание ДНК HBV в крови.

Комплексное исследование всех антигенов и антител и применение молекулярно-генетических методов в динамике болезни позволяют не только констатировать наличие HBV-инфекции, но и отличать острую инфекцию (HBsAg в сочетании с анти-HBc IgM) от хронической (HBsAg в сочетании с анти-HBc IgG), судить о выздоровлении и сформировавшемся протективном иммунитете (анти-HBs более 10 МЕ), регистрировать сероконверсию (HBeAg/анти-HBe), выявлять репликативную активность HBV (ДНК HBV+), определять вариант ХГВ (HBe-негативный или HBe-положительный), прогнозировать течение болезни, судить об эффективности проводимой терапии.

HBsAg появляется в крови через 3-5 нед после инфицирования, т.е. еще в инкубационном периоде. Он обнаруживается у 80% больных ОГВ. Самым достоверным специфическим маркером ОГВ являются анти-HBc IgM, которые появляются в конце инкубационного периода и сохраняются в течение всего периода клинических проявлений. В стадии реконвалесценции ОГВ (4-6-й месяц от начала заболевания) анти-HBc IgM исчезают и появляются анти-HBc IgG (они сохраняются пожизненно). У вирусоносителей HBV анти-HBc IgM в крови отсутствуют. HBc-антиген в сыворотке крови не выявляют, его можно обнаружить лишь в ядрах гепатоцитов при исследовании биоптатов печени. У 10-20% больных ОГВ анти-HBc IgM становится единственным маркером ОГВ; это относится и к ОГВ фульминантного течения.

В инкубационном периоде ОГВ одновременно с HBsAg в сыворотке крови циркулирует HBe-антиген. Через несколько дней (3-8) после появления желтухи HBeAg исчезает из крови и появляются анти-HBe; такая сероконверсия всегда свидетельствует об ОГВ. Наличие HBeAg в крови отражает продолжающуюся репликативную фазу острой HBV-инфекции, а если HBeAg обнаруживается более 2-3 мес. — склонность к хронизации процесса. Установлено, что инфекционная активность сыворотки, содержащей HBeAg, существенно выше, чем сыворотки с наличием анти-HBe. Индикация HBeAg и анти-HBe имеет не столько диагностическое, сколько эпидемиологическое и прогностическое значение. Антигены и антитела к HBV определяются обычно методом ИФА.

В большинстве случаев, при благоприятном течении ОГВ в период реконвалесценции HBsAg исчезает, а через 3-4 мес. от начала заболевания появляются анти-HBs. Анти-HBs в сочетании с анти-HBc IgG при отсутствии HBsAg в крови служит свидетельством перенесенной ранее инфекции HBV. При тяжелом течении ОГВ HBsAg может выявляться только наиболее чувствительными методами и только в небольшой концентрации, при этом антитела к HBs-антигену появляются рано. При фульминантном течении ОГВ HBsAg может не выявляться (так как репродукция вируса в печени минимальна вследствие массивного некроза), выявляются только анти-HBs. Таким образом, интерпретация положительного или отрицательного ответа на наличие HBsAg и анти-HBs требует учета клинических данных, периода болезни и сопоставления с результатами выявления других маркеров HBV-инфекции.

В табл. 1 представлены динамика появления серологических маркеров HBV-инфекции и трактовка лабораторных показателей при ОГВ и в период реконвалесценции.

Таблица 1

Динамика появления сывороточных маркеров вируса гепатита В при остром гепатите В и трактовка лабораторных показателей

HBsAg/ анти-HBs	Анти-HBc IgM/ анти-HBc IgG	HBcAg/ анти-HBe	ДНК HBV	Трактовка лабораторных показателей
+/-	+/-	+/-	+	Инкубационный или острый период
+/-	+/+	-/+	+	Острый период и начало реконвалесценции
-/-	+/+	-/+	-	Ранняя реконвалесценция (2-3 мес. от начала желтушного периода)
-/+	-/+	-/+	-	Поздняя реконвалесценция и формирование протективного иммунитета (6 мес. и более от начала желтушного периода)

Дифференциальная диагностика. В преджелтушном периоде ОГВ проводят с такими заболеваниями, как ревматизм, артрит, поражение желчевыводящих путей. В желтушном периоде дифференциальную диагностику необходимо проводить с ВГА, ОГС, острым ВГО, ВГЕ, дебютом аутоиммунного гепатита, в ряде случаев с лекарственным гепатитом, механической желтухой (опухолью желчевыводящих путей и дуоденопанкреатической зоны). Решающее значение для верификации диагноза ОГВ имеет выявление лабораторных маркеров ОГВ. Кроме тщательного клинического и лабораторного, используют дополнительные методы исследования [ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансную томографию органов брюшной полости].

Лечение. *Лечение ОГВ* проводят в условиях инфекционного стационара, объем мероприятий определяется тяжестью течения болезни. Госпитализация обязательна.

При легкой форме ограничиваются базисной терапией (диетой № 5, дробным питанием, щадящим двигательным режимом).

Детям средне-тяжелой формой по определенным показаниям (выраженная интоксикация, изменения биохимических показателей,стораживающие в плане развития тяжелого течения) проводят дезинтоксикационную терапию: внутривенно вводят 10% раствор декстрозы (глюкозы), полиионные растворы до 20 мл/кг.

При тяжелой форме болезни назначают строгий постельный режим, диету № 5а. Проводят инфузионную терапию с использованием тех же растворов, что и при среднетяжелой форме, до 30-50 мл/сут. В случае нарастания интоксикации, появления признаков ОПЭ больных переводят в палату (отделение) интенсивной терапии.

В связи с тем, что 90-95% больных ОГВ выздоравливают, необходимость специфического противовирусного лечения у преобладающего большинства больных отсутствует. Однако при тяжелой форме ОГВ с развитием печеночной комы может быть назначена противовирусная терапия аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Лечение проводят ламивудином (у детей – 2-3 мг/кг, у взрослых – 100 мг 1 раз в сутки внутрь

ежедневно), у взрослых пациентов также – энтекавиром (0,5 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), телбивудином (600 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно), тенофовиром (300 мг 1 раз в сутки внутрь ежедневно).

Противовирусную терапию рекомендуется проводить не менее 3 мес. после сероконверсии к анти-НВs или, по крайней мере, 12 мес. после НВe-сероконверсии при отсутствии потери НВsAg.

Применение интерферона при фульминантном течении ОГВ противопоказано.

При выраженном диспептическом синдроме, нарастании симптомов интоксикации, развитии холестатического синдрома проводят инфузионную терапию с использованием растворов декстрозы (глюкозы) и солевых растворов, объем, кратность введения и длительность применения которых определяются возрастом и тяжестью.

При развитии холестатического синдрома для уменьшения зуда кожи назначают урсодезоксихолевую кислоту (8-10 мг на 1 кг/сутки), проводят витаминотерапию — витаминами А и Е [витамин Е + ретинол (аевит) по 1 капсуле 2 раза в день].

При тяжелом течении ОГВ с развитием печеночной комы должен рассматриваться вопрос о выполнении неотложной ортотопической трансплантации печени, поскольку проведение этой операции позволяет увеличить выживаемость больных с 15% (без трансплантации) до 60-80%.

Ребенок должен находиться в отделении интенсивной терапии, показан постельный режим, если возможно, предпочтительно энтеральное питание, которое при ухудшении может быть заменено парентеральным. Следует избегать серьезного ограничения белков. Осуществляется контроль внутричерепного давления, гемодинамики, функции почек, уровня глюкозы, электролитов, показателей кислотно-основного равновесия и др.

Важно следить за полноценным опорожнением кишечника, при отсутствии самостоятельного стула показаны очистительные клизмы.

Кроме того, на ранних стадиях печеночной энцефалопатии назначают лактулозу детям до 1 года – 10 мл/сутки, 1-6 лет – 15 мл/сутки, 7-14 лет – 25-30 мл/сутки. Вводят витамин К [1% раствор менадиона натрия бисульфита (викасол) 0,4-1,5 мл (4-15 мг) в зависимости от возраста в/м 1 раз в сутки].

В целях деконтаминации кишечника и для профилактики септических бактериальных или грибковых осложнений назначают антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины III-IV, карбапенемы и др.), противогрибковые препараты.

При появлении симптомов отека мозга необходимо провести интубацию трахеи для перевода больного в режим искусственной вентиляции легких, приподнять головной конец кровати на 30°. Для седации используют пропофол.

При нарастании симптомов внутричерепной гипертензии (гипертензии, брадикардии, нарушении дыхания, расширении зрачков и др.), показано внутривенное введение маннитола 0,5-1,0 г/кг массы тела, при необходимости повторяют. Снижению внутричерепного давления могут способствовать искусственная вентиляция легких в режиме гипервентиляции (однако этот эффект кратковременный), барбитураты (тиопентал натрия или фенобарбитал), гипотермии. Для достижения мочегонного эффекта могут использоваться петлевые диуретики [фуросемид (лазикс) 1-3 мг/кг/сут] и антагонисты альдостерона [спиронолактон (верошпирон) 1-3 мг/кг/сут].

Психомоторное возбуждение может быть купировано низкими дозами бензодиазепинов (диазепамом 0,5% раствора в/м 0,1 мл/кг), натрия оксибутирата в виде 20% раствора внутривенно медленно в дозе 50-70 мг/кг/сутки.

В настоящее время считается, что глюкокортикоиды, которые использовались для предупреждения и лечения ВЧГ с развитием отека мозга, не способствуют повышению выживаемости пациентов с острой печеночной недостаточностью.

Ввиду высокого риска развития желудочно-кишечных кровотечений, необходимо в терапию включать антисекреторные препараты: блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов [циметидин (тагамет, гистодил)] или ингибиторы протонного насоса (омепразол).

При наличии глубоких изменений в коагулограмме, развитии выраженного геморрагического синдрома, кровотечений различной локализации показаны трансфузия свежезамороженной плазмы, введение этамзилата (10-15 мг/кг/сутки внутривенно), для угнетения фибринолиза назначают ингибиторы протеаз [апротинин (гордокс, трасилол, контрикал) 14000 Ед/кг/сутки], которые способствуют также снижению интенсивности цитолиза гепатоцитов и уменьшению геморрагического синдрома.

Поддержание адекватного внутрисосудистого объема — важный этап в комплексной терапии детей с острой печеночной недостаточностью, осуществляется с помощью инфузий коллоидных и кристаллоидных растворов, трансфузий 20% раствора альбумина. Гемодинамические сдвиги могут быть скорректированы введением допамина, адреналина. Необходимо поддерживать метаболический гомеостаз, корректируя часто развивающийся ацидоз, алкалоз, гипогликемию, ↓ уровня фосфатов, магния и калия.

Фульминантное течение вирусных гепатитов может приводить к развитию полиорганной недостаточности, часто — почечной недостаточности, что делает необходимым использование гемодиализа, плазмафереза.

Исходы острого гепатита В и диспансеризация реконвалесцентов. Прогноз для жизни в целом благоприятный, летальность не превышает 1%. Выздоровление наступает в сроки от 1 до 6 мес. после выписки из стационара более чем у 90% реконвалесцентов.

При ОГВ могут быть затяжное (до 6 мес.) течение и формирование хронического (более 6 мес.) течения. Признаки формирующегося ХГВ — сохраняющаяся гиперферментемия, персистенция HBsAg и HBeAg в сыворотке крови более 6 мес.

Реконвалесценты ОГВ могут приступить к учебе, работе не ранее чем через 3-4 нед после выписки из больницы при условии нормализации самочувствия и активности АЛТ и АСТ (допустимо значение, превышающее две нормы). На 3-6 мес. детей освобождают от занятий спортом и физкультурой. В течение полугода противопоказаны прививки.

Срок диспансеризации реконвалесцентов составляет 12 мес.; частота осмотров — 1 раз в 3 мес., снятие с учета проводят после стойкой нормализации показателей клинико-биохимических исследований и двукратных отрицательных результатов на HBsAg. Реконвалесценты с сохраняющейся HBs-антигемией представляют группу риска по возможности присоединения дельта-вирусной инфекции, и в связи с этим пациентам рекомендуется избегать парентеральных вмешательств, которые можно отложить (плановые операции и т.д.) до момента исчезновения HBsAg из крови.

После выписки из стационара следует остерегаться переохлаждения и избегать перегревания на солнце, не рекомендуют 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 мес. запрещается участие в спортивных соревнованиях. Занятия спортом ограничиваются лишь комплексом лечебной гимнастики.

Профилактика. В целях профилактики ВГВ проводят тщательный отбор доноров с обязательным исследованием крови на наличие HBsAg и активности АЛТ, а в ряде стран — на наличие ДНК HBV. В последние годы максимально ограничено число показаний к переливанию крови, так как вероятность заражения вирусным гепатитом сохраняется даже при тщательном скрининге донорской крови. В целях профилактики ВГВ необходимы соблюдение правил обработки медицинских инструментов, правил работы медицинскими сотрудниками (использование перчаток, масок, защитных очков), санитарно-просветительная работа среди населения (информация о риске полового заражения, риске заражения при внутривенном употреблении наркотиков), обследование беременных на наличие HBsAg.

Больных ОГВ госпитализируют в профильные отделения инфекционной больницы, с предположительным диагнозом – в диагностическое отделение или боксы. При угрозе заражения (контакте с больным, с инфицированной кровью) проводят экстренную специфическую профилактику.

Специфическую профилактику осуществляют с помощью генно-инженерных вакцин против ВГВ, содержащих в качестве иммуногена рекомбинантный HBsAg. В России зарегистрирован большой перечень вакцин против ВГВ, включая как моновалентные, так и комбинированные вакцины.

Моновакцины

- Рекомбинантная дрожжевая вакцина гепатита В – Комбиотех, Россия.
- Регевак – МТХ, Россия.
- Энджерикс В – СмитКляйн Бичем-Биомед, Россия.
- Шанвак В – Комбиотех ЛТД, Россия.
- Эувакс-В LG – Схем, Корея, Авентис Пастер, Франция.
- Эбербиовак – Эбер Биотек, Куба, МПО Вирио, Россия.
- Н-В-Vax II – Мерк Шарп Доум, США.

Комбинированные вакцины

- Бубо-М (АДС-М+ВГВ) – Комбиотех, Россия.
- Бубо-Кок (АКДС+ВГВ) – Комбиотех, Россия.
- АКДС-Геп – Микроген, Россия.
- Инфанрикс Гекса (АаКДС+ИПВ+ВГВ/Хиб) – Смит Кляйн Бичем-Биомед, Россия.
- Инфанрикс Пента (АаКДС+ИПВ+ВГВ) – ГлаксоСмитКляйн, Бельгия.
- Твинрикс (вакцина против гепатита А и В) – ГлаксоСмитКляйн, Бельгия.

Вакцинация от ВГВ с 2000 г. входит с национальный календарь прививок. Разрешена с рождения. Схема вакцинации: 0–1–6 мес. (первая доза – момент начала вакцинации, 2 доза – через месяц после 1 прививки, 3 доза – через 6 месяцев от начала вакцинации). Интервал между первой и второй прививкой должен составлять не менее 3 месяцев. Способ введения: в/м; до 3 лет – в четырехглавую мышцу бедра (средняя треть бедра), с 3 лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Ревакцинацию проводят однократно через 5-7 лет в случае снижения защитного уровня антител (защитный уровень концентрации анти-HBs – 10 МЕ/л).

Вакцины против ВГВ могут применяться в целях экстренной профилактики по особой схеме. В случае травмы предметами, загрязненными кровью носителей HBsAg, для экстренной профилактики ВГВ, а также для более эффективной профилактики инфицирования новорожденных, вакцинацию проводят по схеме 0–1–2–12 (1 доза – в момент начала вакцинации, 2 доза – через месяц после 1 прививки, 2 доза – через 2 месяца от начала вакцинации, 3 доза – через 12 месяцев от начала вакцинации).

Медицинским работникам после контакта с кровью больного или носителя первую дозу вакцины вводят в первые сутки и не позднее 72 ч после контакта. В целях экстренной профилактики в ряде случаев сочетают с пассивной иммунизацией специфическим иммуноглобулином человека против ВГВ. Протективный эффект Ig сохраняется 1-6 нед.

Специфические иммуноглобулины против гепатита В

Антиген (Россия). Новорожденные от HBsAg+матерей: 100 МЕ в/м. Инокуляция HBsAg+материала: 0,1 мл/кг в/м

Неогепатект (Биотест-Фарма, ФРГ). Новорожденные от HBsAg+матерей: 20 МЕ (0,4 мл)/кг (не менее 2 мл). Инокуляция HBsAg+материала: 8-10 МЕ (0,16-0,2 мл)/кг в/м, не позднее чем через 72 ч.

Вакцинации по эпидемическим показаниям подлежат медицинские работники, выпускники медицинских институтов и училищ, больные гемофилией, пациенты центров гемодиализа и т.д., члены семей носителей HBsAg, лица, находящиеся в закрытых учреждениях (детских домах и домах для престарелых).

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В

ХГВ — хроническое некрвоспалительное заболевание печени той или иной степени выраженности, развивающееся при инфекции HBV, длящейся более 6 мес.

ХГВ — это исход ОГВ, обусловленный персистенцией в организме HBV, который во многом определен взаимоотношениями иммунной системы организма человека и вируса. В ходе естественного течения хронической HBV-инфекции выделяют несколько фаз, необязательно последовательно сменяющих друг друга.

Фазы заболевания характеризуются присутствием или отсутствием в крови больного HBeAg (HBeAg-положительный и HBeAg-негативный варианты ХГВ), степенью активности АЛТ и уровнем вирусемии, а также гистологической картиной заболевания, при этом в зависимости от сочетания указанных признаков диагноз может быть сформулирован следующим образом: ХГВ, фаза иммунной толерантности; ХГВ, иммуноактивная фаза; неактивное носительство HBV; ХГВ, фаза реактивации.

Принято разделять ХГВ на два основных варианта по принципу инфицированности диким (HBe-положительным ХГВ) или мутантным вариантом HBV (HBe-негативный/анти-HBe-положительный ХГВ — pre-core/core-promoter мутантные варианты).

Естественное течение хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В. После установления диагноза ХГВ кумулятивная частота развития цирроза печени в течение ближайших 5 лет составляет от 8 до 20%, декомпенсации цирроза печени в последующие 5 лет — 20%. Вероятность выживаемости больного компенсированным циррозом печени в течение 5 лет составляет около 80—86%. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени прогноз выживаемости в течение 5 лет крайне неблагоприятен и составляет 14—35%. Ежегодная заболеваемость ГЦК у больных с установленным диагнозом цирроза печени в исходе ХГВ составляет 2—5%.

В течении ХГВ возможно как спонтанное, так и обусловленное лечением прекращение продукции HBeAg и вслед за этим появление в крови антител к нему (анти-HBe), что принято называть сероконверсией по HBeAg.

Спонтанная или обусловленная лечением сероконверсия по HBeAg обычно сопровождается снижением уровня ДНК HBV до минимальных значений вплоть до неопределяемого уровня, нормализацией активности АЛТ и АСТ, значительным гистологическим улучшением. Спонтанное прекращение активной репликации вируса происходит с частотой 5—20% в год, преимущественно у молодых людей до 30 лет. Снижение вирусной нагрузки менее 2000 МЕ/мл позволяют считать пациента неактивным носителем HBV.

Исчезновение HBsAg и сероконверсия с наличием анти-HBs в крови могут происходить спонтанно в 1—3% случаев в год, обычно после нескольких лет постоянно отрицательного теста на наличие ДНК HBV в крови и снижения концентрации HBsAg менее 1000—100 МЕ/мл.

Фаза иммунной толерантности регистрируется, как правило, у молодых, инфицированных в детстве пациентов, она продолжается в среднем до 20-30-летнего возраста, характеризуется отсутствием иммунного реагирования на инфекцию HBV; как следствие, у таких лиц не регистрируется гистологическая активность гепатита, уровни АЛТ и АСТ находятся в пределах нормальных значений, определяется очень высокий уровень вирусемии — 10^8 МЕ/мл и выше.

Иммуноактивная фаза, или стадия иммунного клиренса, характеризуется клинико-лабораторной картиной гепатита различной степени гистологической активности, повышением уровня активности АЛТ и АСТ, высоким уровнем вирусемии (10^6 — 10^8 МЕ/мл) на фоне сохраняющейся HBeAg-емии и отсутствием анти-HBe в крови. В основе патогенеза этой стадии болезни лежит иммуноопосредованный лизис гепатоцитов, инфицированных HBV. Длительность фазы иммунного клиренса различна

(от нескольких лет до десятилетий), что, в свою очередь, определяет риск развития цирроза печени: он тем выше, чем дольше длится данная фаза болезни.

Фаза иммунного контроля, или фаза неактивного носительства HBV, регистрируется у 25-50% пациентов в возрасте до 40 лет при спонтанной сероконверсии по HBeAg.

У 10-30% инфицированных HBV после сероконверсии HBeAg сохраняются уровень виремии в диапазоне 10^3 — 10^6 МЕ/мл и повышенная активность АЛТ, т.е. развивается хронический HBeAg-негативный гепатит. В условиях иммуносупрессии пациент из статуса неактивного носительства может перейти в **фазу реактивации HBV-инфекции**, и в этом случае вновь будут выявляться признаки хронического HBeAg-негативного ХГВ с высоким уровнем виремии, повышенной активностью АЛТ и гистологически подтвержденным активным гепатитом. В отдельных случаях возможна реверсия анти-HBe/HBeAg, и диагноз больного будет вновь формулироваться как HBeAg-положительный ВГВ.

Критериями диагноза хронического HBeAg-положительного ВГВ являются наличие HBeAg, отсутствие анти-HBe, повышенный уровень активности АЛТ и АСТ, высокая активность гепатита по данным гистологического исследования ткани печени, высокий уровень виремии (уровень ДНК HBV - более 2000 МЕ/мл, обычно 10^6 - 10^8 МЕ/мл).

Критериями диагноза неактивного носительства HBV являются отсутствие HBeAg и наличие анти-HBe, нормальные уровни активности АЛТ и АСТ, а также уровень ДНК HBV в крови, как правило, менее 2000 МЕ/мл. У 0,5% неактивных носителей HBsAg ежегодно происходит спонтанная элиминация HBsAg.

Критериями диагноза HBeAg-негативного ХГВ являются отсутствие HBeAg и наличие анти-HBe, повышенные уровни активности АЛТ и АСТ и уровень ДНК HBV более 2000 МЕ/мл, умеренная или высокая активность гепатита по данным гистологического исследования ткани печени.

Критерии диагноза цирроза печени в исходе хронического гепатита В

Цирроз печени в исходе ХГВ — финальная стадия ХГВ, характеризующаяся поражением паренхиматозной и интерстициальной тканей, сопровождающаяся узловой регенерацией и нарушением архитектоники органа вследствие выраженного фиброза и сопровождающаяся той или иной степенью недостаточности его функции.

В развернутой стадии болезни цирроз печени может дебютировать одним из осложнений заболевания: печеночной энцефалопатией, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, асцитом, гепаторенальным синдромом. При этом на фоне сформировавшегося и даже декомпенсированного цирроза печени на фоне ХГВ уровень ДНК HBV может быть неопределяемым или низким (менее 20 000 МЕ), однако HBsAg в крови у пациента выявляется всегда.

Признаками сформировавшегося цирроза печени также являются:

- наличие портальной гипертензии, что подтверждено данными УЗИ (расширение портальной или селезеночной вены) и/или эзофагогастроуденоскопии (варикозное расширение вен пищевода);
- клинико-лабораторные симптомы (внепеченочные знаки, тромбоцитопения, коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) более 1, снижение уровня сывороточного альбумина, увеличение уровня γ -глобулинов, удлинение протромбинового времени или увеличение международного нормализованного отношения;
- выраженный фиброз печени (IV стадия) по данным биопсии печени или эластометрии (F4 по METAVIR).

Существует вариант хронической HBV-инфекции, при которой HBsAg не обнаруживается, однако в плазме крови и/или ткани печени выявляется ДНК HBV. Такую HBV-инфекцию называют латентной.

Следует отметить, что клиренс HBsAg и наличие анти-HBs в сыворотке крови не являются абсолютным признаком элиминации вируса из организма, в связи с чем для скрининга крови и донорских органов на наличие HBV недостаточно только теста на HBsAg, необходимы также исследование на наличие анти-HBc и ДНК HBV. Возможна активация латентной HBV-инфекции, поэтому при ее выявлении необходим постоянный мониторинг уровня вирусемии (количество ДНК HBV в крови) и биохимических печеночных тестов (АЛТ, АСТ, γ -ГГТ, ЩФ и фракций билирубина) в ходе и после лечения. Поскольку не исключается онкогенный потенциал латентной HBV-инфекции, требуется регулярное наблюдение (динамический УЗИ-контроль и определение уровня α -фетопротеина (АФП) не реже 1—2 раз в год).

Хронический HBe-положительный гепатит В

Хронический гепатит, вызванный HBV-инфекцией, характеризуется постоянно повышенной активностью печеночных трансфераз и высоким уровнем вирусемии. В ряде случаев уже в детском возрасте развивается хронический HBeAg-положительный ВГВ.

У детей, инфицированных внутриутробно или перинатально, до 18—20-летнего возраста наблюдают фазу иммунной толерантности — нормальный уровень АЛТ, отсутствие клинических признаков болезни, минимальные гистологические изменения в печени, но наличие высокого уровня репликации ДНК HBV и циркуляцию HBeAg в крови. По достижении совершеннолетия у части этих больных происходит спонтанный клиренс HBeAg. В дальнейшем могут наступить ремиссия заболевания и переход в фазу хронической HBV-инфекции с неопределяемым уровнем ДНК HBV на фоне стойкой циркуляции HBsAg в крови. Однако у значительной части лиц, инфицированных внутриутробно или перинатально, в дальнейшем развивается HBeAg-положительный ХГВ с повышенным уровнем АЛТ в сыворотке крови, но так и не наступает сероконверсии HBeAg/анти-HBe и наблюдается прогрессирующее течение гепатита с возможным исходом в цирроз печени.

Если инфицирование происходит в детском возрасте, большинство HBeAg-положительных детей имеют повышенный уровень АЛТ в сыворотке крови, а сероконверсия HBeAg в анти-HBe обычно происходит в возрасте 13—16 лет.

У пациентов, инфицированных в зрелом возрасте (характерно для Европы и Северной Америки), заболевание характеризуется наличием клинической симптоматики, стойко повышенной активностью АЛТ, наличием HBeAg и ДНК HBV в крови, гистологической картиной хронического гепатита.

Среди пациентов всех возрастных групп с HBV-инфекцией, приобретенной в детском возрасте или во взрослом состоянии, частота спонтанной элиминации HBeAg из организма составляет от 8 до 12% в год. Частота спонтанного клиренса HBsAg составляет 0,5—2% в год. В целом из числа больных хронической HBV-инфекцией 70—80% становятся с течением времени бессимптомными носителями, а у 20—30% пациентов с хронической HBV-инфекцией развивается прогрессирующее заболевание печени (ХГВ) и в течение 10—30 лет могут сформироваться цирроз печени и ГЦК.

Хронический HBeAg-негативный гепатит В

Хронический гепатит, вызванный мутантным вариантом HBV, характеризуется наличием в крови анти-HBe, отсутствием HBeAg и более низкой концентраций HBV по сравнению с HBeAg-положительным ХГВ. Хронический HBeAg-негативный ВГВ — наиболее частая форма в Южной Европе и Азии, в Северной Европе и США он встречается у 10—40% лиц с хронической HBV-инфекцией. Течение HBeAg-негативного ХГВ характеризуется или стойко повышенной активностью АСТ и АЛТ (трех- или четырехкратным превышением нормы), что наблюдают у 3—40% пациентов, или флюктуирующей активностью АСТ и АЛТ (45—65%) и редко встречающимися

длительными спонтанными ремиссиями (6—15% случаев). Переход HBeAg-негативного ХГВ в неактивную фазу вирусоносительства или самопроизвольное выздоровление почти не встречается.

Особенности клинической картины хронического гепатита В у детей

- Чаще формируется у мальчиков (3:1).
- Как правило, формируется в исходе субклинических форм и, крайне редко – в исходе манифестных (желтушных) форм гепатита.
- Манифестные клинические признаки появляются через 3-5 лет от момента инфицирования.
- Несмотря на отсутствие клинических, биохимических и гистологических изменений в первые 3-5 лет, у ребенка обнаруживается высокая репликативная активность и диагностируются биохимически высокоактивные формы ХГВ.
- Через 5-10 лет от начала заболевания наступает стадия умеренной активности, и, наконец, процесс становится неактивным (носительство HBsAg).
- Через 15-20 лет после формирования хронического гепатита процесс переходит в носительство HBsAg в 80-85%, в цирроз печени в 15-20% случаев.
- Обычно цирроз формируется только через 20-50 лет, т.е. уже во взрослом возрасте.
- В детском возрасте ЦП, обусловленный ВГВ – очень редко (2-4%). У детей в возрасте до 6 лет (ЦП даже HBsAg-позитивный) требует исключения болезни Вильсона, недостаточности α -1-антитрипсина, мукополисахаридозов, врожденного фиброза печени, врожденной патологии сосудов, желчных путей и др.

ДИАГНОСТИКА

Основным скрининговым маркером ВГВ является HBsAg, для обнаружения которого следует использовать высокочувствительные диагностические тест-системы (с рекомендуемой аналитической чувствительностью 0,01—0,1 МЕ/мл).

Молекулярно-биологические методы

Определение ДНК HBV (качественное исследование) позволяет выявлять хроническую форму HBV-инфекции, скрытые (латентные) формы ВГВ и мутантные по HBsAg штаммы вируса. Качественное и количественное исследование на ДНК HBV проводят для оценки вирусологического ответа при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов.

Количественное определение ДНК HBV — уровень вирусной нагрузки измеряют в международных единицах на 1 мл (МЕ/мл). Соотношение между ранее используемыми единицами (копиями) и МЕ в тест-системах разных производителей может быть различным — от 1,5 до 8 (при отсутствии данных о коэффициенте принято использовать усредненное значение 5, т.е. 1 МЕ = 5 копиям). Большинство современных тестов для количественного определения ДНК HBV основано на ПЦР в реальном времени и имеет широкий линейный диапазон измерений — от 5—200 МЕ/мл до 10^8 - 10^9 МЕ/мл. Количественное определение ДНК HBV используется для уточнения фазы течения заболевания (ХГВ, неактивное носительство HBV), а также для мониторинга эффективности противовирусного лечения.

Определение генотипа HBV. Генотип HBV является также фактором, от которого может зависеть эффективность противовирусного лечения. При лечении Пег-ИФН HBeAg-позитивного ХГВ наблюдается более высокая частота сероконверсии по HBeAg у пациентов с генотипом А, чем у пациентов с генотипами С и D. Генотип HBV не влияет на вирусологический ответ при лечении аналогами нуклеозидов и нуклеотидов.

Инструментальные методы

Морфологическая диагностика поражения печени при ХГВ

Морфологическая оценка степени активности и стадии ХГВ проводится по результатам пункционной биопсии печени (ПБП). ПБП позволяет оценить локализацию и

распространенность фибротического процесса и некрвоспалительных изменений органа, однако имеет ряд ограничений (инвазивность процедуры и дискомфорт для пациентов, риск развития определенных осложнений). Имеет значение опыт врача, проводящего пункцию, и морфолога, оценивающего морфологические изменения; малый объем полученных образцов ткани печени снижает качество диагностики.

Для интерпретации результатов ПБП используют полуколичественные шкалы определения активности патологического процесса в печени и фиброза (Knodell, Ishak, METAVIR).

В последние годы внедрены в клиническую практику неинвазивные методы оценки фиброза, прежде всего, эластометрия.

Неинвазивная диагностика фиброза печени

Диагностическая точность эластометрии (эластографии) и лабораторных тестов крови — ФиброТеста и ФиброМетра V — в неинвазивной оценке стадий фиброза печени является достаточно высокой. Комбинация эластометрии и лабораторных тестов повышает точность оценки стадии фиброза.

Эластометрия — исследование, которое проводится на аппарате FibroScan и позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и последующего их компьютерного анализа. Применение эластометрии возможно на всех стадиях фиброза печени (F0—F4) у больных ХГВ.

ФиброТест (компонент диагностической панели ФиброАктиТеста и ФиброМакса) включает пять не коррелирующих между собой биохимических показателей: α 2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипо-протеин А, γ -ГГТ и общий билирубин, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброТест позволяет дифференцировать фиброз (F1—F3) от цирроза печени (F4) у пациентов с ХГВ.

ФиброМетр (компонент диагностической панели ФиброМетра V) включает пять показателей биохимического и клинического анализов крови: α 2-макроглобулин, γ -ГГТ, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1-F2) от выраженного фиброза (F3) и цирроза печени (F4) у пациентов с ХГВ.

Целью противовирусной терапии как для HBeAg-положительных, так и HBeAg-негативных больных ХГВ является достижение авиремии на фоне длительной противовирусной терапии. Маркерами эффективности противовирусной терапии являются также клиренс или сероконверсия HBeAg (для HBeAg-положительных больных), нормализация АЛТ и АСТ, улучшение гистологической картины в ткани печени. Современные методы противовирусной терапии больных ХГВ, к сожалению, редко позволяют достигнуть полной элиминации HBsAg из организма человека с или без сероконверсии в анти-HBs, что обусловлено особенностями репликации HBV. Однако профилактика развития основных неблагоприятных исходов ХГВ, обусловленных прогрессированием заболевания, возможна. Продолжительная вирусологическая ремиссия, характеризующаяся стойким подавлением вирусной репликации (неопределяемая чувствительной тест-системой ДНК HBV в крови), и следующие за авиремией биохимическая ремиссия и гистологическое улучшение многократно уменьшают риск развития неблагоприятных исходов ХГВ — цирроза печени и ГЦК.

Показания к противовирусному лечению основываются на анализе результатов определения уровня вирусной нагрузки, активности АЛТ и тяжести поражения печени, оцениваемой при морфологическом исследовании.

Лечение рекомендуется при повышении активности АЛТ, уровне виремии более 2000 МЕ/мл и индексе гистологической активности или фиброза печени более 1 балла по шкале METAVIR.

У больных циррозом печени противовирусная терапия необходима при любом определяемом уровне виремии независимо от активности АЛТ.

Пациенты с декомпенсированным циррозом и определяемым уровнем ДНК HBV требуют незамедлительного начала лечения аналогами нуклеозидов/нуклеотидов. Стойкое подавление репликации ДНК HBV у этой категории больных, как правило, ассоциируется со значительным улучшением клинического течения заболевания.

Стратегии лечения хронического гепатита В

Для лечения ХГВ применяются два класса препаратов: интерферон (стандартный или Пег-ИФН) и аналоги нуклеозидов/нуклеотидов.

Преимуществом интерферона- α является отсутствие генотипической резистентности к лечению, недостатком — широкий спектр противопоказаний к лечению. Интерферон- α противопоказан при декомпенсированном циррозе печени (альбумин — менее 35 г/дл, билирубин — более 35 мкмоль/л, протромбиновый индекс — менее 70%), выраженных психических нарушениях, тяжелых заболеваниях сердца, неконтролируемой артериальной гипертензии, беременности.

Преимущества аналогов нуклеозидов/нуклеотидов являются выраженное противовирусное действие (авиремия наблюдается в течение года в 65—80% случаев), удобный режим дозирования и низкая частота нежелательных явлений. К недостаткам относят быстрый рецидив после отмены лечения, возможность развития резистентности к лечению.

Стандартный интерферон- α применяют детям в дозе 3 млн ЕД (взрослым — 5 млн) ежедневно или 6 млн ЕД (взрослым — 10 млн) 3 раза в неделю. Препарат вводят подкожно.

Рекомендуемая продолжительность лечения при HBeAg-положительном ХГВ составляет 16—24 нед, при HBeAg-негативном ХГВ — не менее 48 нед.

Пегилированный интерферон (Пег-ИФН) заменил стандартный интерферон, поскольку его применение более удобно (вводят 1 раз в неделю).

Пегилированный интерферон дозируется по массе тела ребенка — 1,5 мг/кг; инъекции выполняют один раз в неделю в течение 48 нед.

Аналоги нуклеозидов/нуклеотидов. Механизм действия основан на структурном сходстве аналогов нуклеозидов с естественными нуклеозидами/нуклеотидами (ложные медиаторы), что позволяет им встраиваться в синтезируемую вирусом цепь РНК или ДНК и блокировать дальнейшее построение молекулы вируса.

У детей применяется Ламивудин (аналог цитидина) в дозе 3 мг/кг 1 раз в день, но не более 100 мг/сут. С 18 лет можно использовать Энтекавир (нуклеозидный аналог гуанозина), Телбивудин (нуклеозидный аналог тимидина), Тенофовир (нуклеотидный аналог аденина).

Если при лечении аналогами нуклеозидов/нуклеотидов HBeAg-положительных больных наступает сероконверсия в анти-HBe, необходимо проведение консолидирующей терапии продолжительностью 12 мес., и в этом случае УВО достигается в 40—80% случаев.

Для того чтобы избежать резистентности к лечению, ДНК HBV не должна выявляться в крови пациента (неопределяемый уровень — менее 10-15 МЕ/мл), следовательно, мониторинг этого показателя — необходимое условие лечения.

На фоне лечения ИФН/Пег-ИФН общеклинический анализ крови и уровень активности АЛТ должны исследоваться каждый месяц, уровень тиреотропного гормона — каждые 3 мес.

Варианты ответов на противовирусную терапию больных ХГВ

Эффективность противовирусной терапии больных ХГВ оценивают по наличию биохимического, серологического, вирусологического и гистологического ответов. Эти

позиции анализируются в определенных временных промежутках, как во время лечения, так и после его окончания.

Биохимический ответ — нормализация активности АЛТ. Оценивается каждые 3 мес. в процессе лечения и по его окончании.

Устойчивый биохимический ответ — нормальная активность АЛТ в течение не менее 1 года после окончания лечения.

Серологический ответ по HBeAg (применяется только для HBeAg-положительного ХГВ) — элиминация HBeAg с сероконверсией в анти-HBeAg.

Устойчивый серологический ответ по HBeAg — отсутствие HBeAg с сероконверсией в анти-HBe в течение не менее 1 года после окончания лечения.

Серологический ответ по HBsAg (применяется ко всем категориям больных ХГВ) — клиренс HBsAg с формированием анти-HBs.

Вирусологический ответ — концентрация ДНК HBV ниже 2000 МЕ/мл. Оценивается на 6-м месяце лечения, по окончании лечения, через 6 и 12 мес. после окончания лечения.

Частичный вирусологический ответ — определяемая ДНК HBV на 6-м месяце лечения при условии, что ее концентрация снизилась более чем в 10 раз (на 1 lg) от начального уровня.

Устойчивый вирусологический ответ (УВО) — концентрация ДНК HBV ниже 2000 МЕ/мл в течение не менее 1 года после окончания лечения.

Вирусологический рецидив — возрастание концентрации ДНК HBV выше 2000 МЕ/мл после окончания лечения (если в процессе лечения был достигнут вирусологический ответ).

Гистологический ответ — снижение индекса гистологической активности не менее чем на две единицы и отсутствие признаков усугубления фиброза.

Полный ответ на лечение — элиминация HBsAg при наличии биохимического и вирусологического ответов.

Устойчивый полный ответ — отсутствие HBsAg при сохранении биохимического и вирусологического ответов в течение не менее 1 года после окончания лечения.

Первичная резистентность — снижение концентрации ДНК HBV менее чем в 10 раз (на 1 lg) от начального уровня на 3-м месяце лечения.

Генотипическая резистентность — устойчивость HBV к противовирусным препаратам, подтвержденная выявлением мутаций в геноме вируса.

Критерии эффективности противовирусного лечения больных ХГВ

Лечение можно считать успешным, если по его окончании сохраняются устойчивая сероконверсия HBeAg в анти-HBe, нормальный уровень активности АЛТ и уровень ДНК HBV ниже 2000 МЕ/мл. Тем не менее, пациенты с сероконверсией в анти-HBe требуют длительного наблюдения из-за вероятности обратной сероконверсии в HBeAg или развития HBeAg-негативного ХГВ.

Через 12 мес. после окончания терапии осуществляется контроль HBsAg в крови, и в случае его отсутствия, проводится тестирование на наличие анти-HBs.

Пациенты с устойчивым вирусологическим ответом после терапии Пег-ИФН (неопределяемым уровнем ДНК HBV через 12 мес. после ее окончания) должны наблюдаться длительно, поскольку сохраняется риск реактивации заболевания, хотя с каждым последующим годом этот риск уменьшается.

При отсутствии улучшения функции печени необходима трансплантация. Уровень ДНК HBV в крови на момент выполнения операции должен быть неопределяемым, лечение аналогами нуклеозидов/нуклеотидов необходимо продолжать, что снижает риск инфицирования трансплантата.