

# Вирусные гепатиты сегодня и завтра:

**Вирусные гепатиты остаются одной из самых значимых проблем здравоохранения во всех странах; это связано с их быстрым распространением, тенденцией к хронизации и высокой летальностью, за что эти заболевания называют «новой пандемией». По данным различных авторов, сегодня в мире ежегодно регистрируют 4-5 млн новых случаев патологии, и количество смертей от вирусных гепатитов ежегодно может достигать 1-2 млн.**

**В рамках научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты в практике врачей-интернистов: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика», проходившей 12 мая в г. Киеве, рассматривались наиболее значимые задачи по борьбе с вирусными гепатитами в Украине.**

Проблемы и перспективы развития вирусных гепатитов в Украине и мире во вступительном слове очертила доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней Национального медицинского университета (НМУ) им. А.А. Богомольца Ольга Анатольевна Голубовская.

— Вирус гепатита С открыт в 1989 г. Ежегодно регистрируют 2 млн новых случаев заражения, преимущественно в результате инъекций, при этом ежегодно умирают около 350 тыс человек. Риск заражения при переливании инфицированной донорской крови составляет 92%. По экспертным оценкам, в мире инфицированы от 500 тыс до 1 млрд людей. В США ежегодно выявляют 35 тыс. новых случаев заражения, а общее количество инфицированных лиц достигает 4,1 млн. В настоящее время в странах Западной Европы распространенность вирусного гепатита С составляет 1-2%; учитывая ее высокую скорость, можно утверждать, что в мире наблюдается пандемия данного заболевания, которая по масштабам превышает распространенность ВИЧ-инфекции (D. Lavanchy, 2000; A.-M. Giroud-Robert, 2004).

В настоящее время определено 11 генотипов и свыше 100 подтипов вируса гепатита С. Генотипы 1a, 1b, 2a, 2b, 2c и 3a в сумме составляют более 90% всех изолятов вируса, полученных в Северной и Южной Америке, Европе, России, Китае, Японии, Австралии и Новой Зеландии. Генотипы 4, 5a и 6, соответственно, выявляются в Центральной и Южной Африке, Юго-Восточной Азии. В России и странах СНГ отмечается преобладание генотипа 1b (около 70% случаев) и 3a (ВОЗ, 2010).

Вирус гепатита В обнаружен в 1964 г., и сегодня в мире насчитывается около 2 млрд инфицированных, при этом у 400 тыс. пациентов отмечается хроническая форма заболевания. Наличие этапа обратной транскрипции и структурные свойства вируса гепатита В (способен вызывать хроническое течение болезни, клинически соответствует «медленным» инфекциям; может заражать клетки, не разрушая их, так как структура и функции генов gag, pol и env ретровирусом аналогичны, соответственно, генам С, Р, S гепаднавирусов: gag — кодирует белок капсида, pol — полимеразу, env — белок оболочки; имеет быстро формирующуюся резистентность к нуклеозидным аналогам) позволили обозначить его как «скрытый ретровирус».

В 1973 г. впервые опубликованы данные об обнаружении частиц вируса гепатита А. Сегодня в мире происходит около 1,4 млн новых случаев заражения в год. По мере

улучшения санитарно-эпидемической ситуации происходит инфицирование в более поздние возрастные периоды, что влечет за собой утяжеление течения заболевания (ВОЗ, 2010).

В докладе Секретариата ВОЗ (25 марта 2010 г.) обозначены следующие проблемы в борьбе с вирусными гепатитами.

- В настоящее время ВОЗ не имеет комплексной стратегии по вирусным гепатитам, в результате чего работа по профилактике и лечению проводится разрозненно.

- Значительная часть запасов крови в мире вообще не подвергается скринингу на вирусный гепатит, либо его проводят ненадлежащим образом, что способствует распространению инфекции.

программы борьбы с вирусными гепатитами и утвержденных стандартов терапии. Несмотря на определенные достижения в лечении хронического гепатита С, для большинства украинцев его доступность остается крайне ограниченной. Среди мер, необходимых в комплексной борьбе с этими тяжелыми вирусными заболеваниями, необходимо выделить:

- создание комплексной Национальной программы по борьбе с вирусными гепатитами;
- создание реестра больных;
- организацию и развитие высокопрофессиональных центров для больных вирусными гепатитами, которые будут оказывать не только лечебно-консультативную, но и методическую поддержку.



- Отсутствует доступ к своевременной диагностике и контролю за терапией хронического вирусного гепатита, особенно в условиях ограниченных ресурсов.

Поскольку в мире существует значительный разрыв между значимостью проблемы вирусных гепатитов и уровнем осведомленности населения, в прошлом году на 63-й Всемирной ассамблее здравоохранения в г. Женеве (Швейцария) была принята резолюция, постановляющая проводить 28 июля (либо в другой день или дни по решению отдельных государств) Всемирный день борьбы против гепатита в целях проведения просветительской работы о глобальности проблемы, а также активизации действий государств по усилению мер профилактики и борьбы с этим заболеванием.

9 марта 2011 г. Кабинет Министров Украины одобрил концепцию государственной целевой социальной программы профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов на период до 2016 г. В нашей стране проблема данного заболевания осложняется тем, что до 2009 г. отсутствовала обязательная регистрация больных хроническим вирусным гепатитом, таким образом, на сегодняшний день нет достоверных данных о количестве инфицированных. Украина является одной из немногих стран бывшего СССР, в которой нет комплексной

Заведующий кафедрой детских инфекционных болезней НМУ им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Сергей Александрович Крамарев поделился опытом лечения вирусных гепатитов В и С у детей.

— Наблюдение осуществлялось за детьми с вирусными гепатитами



В и С в возрасте 3-15 лет (79 девочек и 91 мальчик). У 117 пациентов отмечено наличие вирусного гепатита В (68,8%), у 45 — вирусного гепатита С (26,5%). Среди больных вирусным гепатитом С у 12 (26,7%) выявлен 1a генотип вируса, у 13 (28,9) — 1b, у 20 (44,4%) — 3a.

Лечение вирусного гепатита В проводилось следующим образом:

- 73 ребенка получали препараты рекомбинантного интерферона альфа 2a или 2b в комбинации с ламивудином;

- 13 детей — препараты пегинтерферона альфа 2a или 2b в комбинации с ламивудином;

- 21 ребенок — монотерапию ламивудином.

Курс терапии составлял 6 мес при использовании препаратов простого интерферона и 12 мес — пегинтерферона.

В лечении вирусного гепатита С применяли:

- препараты рекомбинантного интерферона альфа 2a или 2b в дозировке в качестве монотерапии (12 детей);

- комбинированную терапию препаратами интерферона альфа и рибавирина (25 пациентов);

- комбинированное лечение препаратами пегинтерферона альфа 2a, пегинтерферона альфа 2b и рибавирина (9 детей);

Курс терапии составлял 6-12 мес в зависимости от генотипа вируса. Лечение с использованием пегинтерферонов осуществлялось с согласия родителей.

В ходе наблюдения за лечением были сделаны следующие выводы:

- монотерапия вирусного гепатита В ламивудином и монотерапия вирусного гепатита С простыми препаратами интерферона у детей с острыми вирусными гепатитами была неэффективной (0% устойчивого вирусного ответа);

- эффективность комбинированной терапии вирусного гепатита С у детей с 3 генотипом вируса была выше таковой по сравнению с 1 генотипом;

- общая эффективность и безопасность лечения пегинтерферонами у детей была выше по сравнению с лечением простыми интерферонами.

- предиктором хорошего вирусного ответа на лечение было повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) перед началом лечения.

Интересный доклад представил доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого Борис Абрамович Герасун, который рассказал о методике лечения аутоиммунных осложнений хронического вирусного гепатита и криоглобулинемии путем внутривенной иммунизации аутолейкоцитами.

— Криоглобулины (КГ) — патологические белки, обладающие аномальной способностью к преципитации или образованию геля при охлаждении и растворяющиеся при 37 °С, относятся к фракции γ-глобулинов, образуют комплексы с другими белками сыворотки крови и белками инфекционных агентов. Существует несколько типов КГ: первый состоит из моноклональных IgG, IgM, IgA, реже — моноклональных легких цепей (белок Бенс-Джонса). Эти белки типичны для лимфопролиферативных заболеваний. Второй тип характеризуется присутствием в сыворотке крови моноклональных Ig против поликлонального IgG. Третий включает один или несколько классов поликлональных Ig и иммуноглобулиновых молекул (липопротеиды, компонент комплемента и др). Связь КГ с гепатитом С обнаружена G. Realdi и соавт. в 1974 г. Смешанные криоглобулины, состоящие из поликлональных иммуноглобулинов (3 тип), выявляют у 55-70% больных хроническим гепатитом С и у 10-15% пациентов с вирусным гепатитом В.



# по итогам научно-практической конференции

Внутрикожная иммунизация аутореактивными клетками усиливает ответ путем активации неспецифических факторов иммунитета (система комплемента, макрофаги и др). В комплексном воздействии аутореактивных клеток на механизмы иммунного реагирования имеет значение и перекрестное реагирование за счет частичной идентичности антигенных структур, при этом запускается противовирусный надзор путем генерации цитотоксических лимфоцитов. Важным является процесс коррекции сетки Эрне – идиотип-антиидиотипической регуляции иммунного ответа и активация CD3+, CD4+, CD25+, CD8+, CD28+-лимфоцитов.

Известно также, что в периферической крови взрослых людей содержится некоторое количество стволовых клеток. На их возможное положительное влияние указывает динамика восстановительных процессов у больных с поражением кожи. При оценке лечения выявлено субъективное улучшение состояния у 90% пациентов. По данным объективного обследования, уменьшение количества криоглобулинов на 40% и более отмечено у 82% больных. Также отмечено снижение интенсивности других аутоиммунных процессов (антинейтрофильных антител, антител к гладким мышцам и др.) на 60-90% (в зависимости от вида антител). Данный метод лечения предлагали на многочисленных конференциях в качестве вспомогательной терапии при вирусных гепатитах.

**Заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, доктор медицинских наук, профессор Ирина Ивановна Незгода** рассказала об особенностях течения вирусных гепатитов у детей.

– Несмотря на наличие значительного количества статистических данных относительно заболеваемости вирусными гепатитами в мире среди взрослых, до сих пор нет достоверной информации относительно распространенности этой патологии у детей. Украина относится к региону с частотой выявления антител к вирусу гепатита С 1,2-3% среди взрослого населения, при этом инфицированность беременных составляет 4,4% (Л.В. Мороз, 2002). В США антитела к вирусу гепатита С выявлены у 0,2% детей до 12 лет и у 0,4% в возрасте 12-19 лет (P. Rosenthal, 2006). В России распространенность этой патологии среди детей достигает 0,3-0,7% (С.А. Крамарев, 2008), в Украине же этот показатель до сих пор не известен.

Одной из самых значимых проблем остается высокий риск хронизации вирусного гепатита С у детей, который находится в прямой корреляции с ранним возрастом инфицирования ребенка. Так, если заражение происходит на первом году жизни ребенка, риск хронизации вирусной инфекции

составляет 70-90%, на 2-3-м году – 40-70%, на 4-6-м году – 10-40%. Если ребенок заражается вирусом гепатита С в возрасте старше 7 лет, риск развития хронического инфекционного процесса у него составляет лишь 6-10% (С.А. Крамарев, 2008; М.Ф. Денисова, 2007). Таким образом, при перинатальном инфицировании вирусом гепатита С на первом году жизни у 90% детей развивается первично-хронический гепатит с прогрессирующим течением, высоким риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. По данным ВОЗ (2007), 30% больных, заразившихся вирусным гепатитом С на первом году жизни и достигших взрослого возраста, гибнут от цирроза



печени, а 42% взрослых больных хроническим вирусным гепатитом С были заражены в детстве.

В последние годы значительно изменились представления о характере течения вирусных гепатитов у детей. Так, особенности реактивности детского организма и его значительные компенсаторные возможности способствуют развитию данного заболевания с первично-хроническим течением без выраженной клинической симптоматики (латентная инфекция), при этом специфические симптомы хронического вирусного гепатита С отсутствуют у 71% больных (Hoofnagel, 2000). Хронический гепатит С у детей 1-го года жизни развивается преимущественно в результате перинатального инфицирования, при этом заболевание протекает в безжелтушной и субклинической формах, и лишь у 6% младенцев происходит манифестация гепатита; большинство детей хорошо набирают массу тела, их самочувствие обычно не нарушено; гепатомегалию, которая отмечается у 26% больных, у младенцев рассматривают как возрастную норму, что значительно ограничивает возможность заподозрить развитие патологического процесса. Лишь у 16-18% детей отмечается повышение трансаминаз, что не только ухудшает возможности диагностики, но и свидетельствует о потенциально неблагоприятном течении заболевания, о чем упоминалось в докладе профессора С.А. Крамарева.

Отсутствие клинических проявлений хронического гепатита С может сохраняться у ребенка в течение нескольких лет, и лишь на 5-6-м году жизни могут проявиться начальные

неспецифические симптомы заболевания: снижение аппетита, метеоризм, склонность к запорам, периодические боли в эпигастрии. Как правило, в этих случаях сложно заподозрить наличие вирусного гепатита, который клиническими проявлениями маскируется под глистную инвазию, дисбиоз кишечника, дискинезию желчевыводящих путей. В течение последующих лет родители могут периодически обращаться к врачу по поводу различных жалоб, таких как немотивированная слабость, носовые кровотечения, периодические боли в животе, гепатоспленомегалия, однако даже в возрасте 15-18 лет врач-гастроэнтеролог или педиатр могут не заподозрить хронический вирусный гепатит, ограничиваясь

лишь постановкой диагноза гастрита, гастродуоденита, реактивного панкреатита, дискинезии желчевыводящих путей. К 20 годам у большинства таких больных развивается цирроз печени, что становится настоящим потрясением и для больного, и для его родителей.

Мы проводили собственное наблюдательное исследование в гастроэнтерологическом отделении Центра матери и ребенка г. Винницы с 2005 по 2008 год. Было обследовано 314 детей в возрасте от 1 до 18 лет, которые находились в отделении на лечении по поводу различных гастроэнтерологических заболеваний (функциональной диспепсии, хронического гастрита, гастродуоденита, хронического холецистита и др.). Среди этих детей выявлено 4 случая хронического вирусного гепатита В (1,24%) и 11 случаев хронического вирусного гепатита С (3,89%), при этом у 53,3% детей заболевание было диагностировано в стадии репликации/реактивации, а у 46,7% – в стадии интеграции.

Ранее считалось, что хронический гепатит С у детей протекает в мягкой форме, при этом лишь в редких случаях происходит развитие фиброза печени и гепатокарциномы. Однако в мультицентровом исследовании Bortolotti и соавт. (2001) с участием 112 детей выявлено, что у 53,8% больных вирусным гепатитом С отмечалось прогрессирующее развитие фиброза печени, при этом главными факторами (при отсутствии кофакторов гепатотоксичности) были продолжительность инфицирования, особенно больше 10 лет ( $p=0,0006$ ), и возраст ребенка ( $p=0,002$ ). В другом исследовании Henderson и соавт. (2010)

с участием 35 пациентов в возрасте 3-19 лет при биопсии печени отмечено наличие воспалительной гистологической активности у 80% больных вирусным гепатитом С, фиброза различной стадии – у 57% и выраженного стеатоза – у 9%. В исследовании российских ученых А.Р. Рейзис и соавт. (2003) показано, что у 97% детей, страдающих хроническим вирусным гепатитом С, через 10-13 лет развивался фиброз печени, а у 10% пациентов в первые 5-8 лет болезни формировался цирроз печени.

Лечение вирусного гепатита С у детей представляет сложную задачу, поскольку наиболее эффективные пегинтерфероны пока еще не разрешены к использованию в педиатрической практике, поэтому их применение сегодня возможно только в рамках клинических исследований. Международным консенсусом гепатологов (г. Париж, 1999) для лечения вирусного гепатита В и С рекомендованы  $\alpha$ -интерфероны короткого действия в качестве монотерапии или в комбинации – с ламивудином (гепатит В) и рибавирином (гепатит С). Продолжительность терапии и доза препаратов зависят от типа вируса.

Предикторами эффективности лечения вирусного гепатита С у детей являются: не 1 генотип вируса; продолжительность заболевания менее 3 лет; высокая активность АЛТ перед началом лечения (превышение нормы в 2-3 раза); низкая вирусная нагрузка (менее 1 млн копий/мл); отсутствие избыточной нагрузки клеток печени железом. Среди предикторов неблагоприятного исхода следует выделить следующие: 1b генотип вируса; продолжительность заболевания более 3 лет; нормальные показатели трансаминаз; высокая вирусная нагрузка; наличие ожирения, онкологической патологии.

\*\*\*

Особенно запомнились выступления пациентов, страдающих вирусными гепатитами сейчас либо страдавших в прошлом, которые обратили внимание аудитории на существующие проблемы борьбы с этой патологией с их точки зрения. В частности, среди основных сложностей названы недостаточность эффективности лечения большинству пациентов с вирусными гепатитами в связи с высокой стоимостью препаратов и лабораторных исследований; плохая переносимость терапии, а также большое количество побочных эффектов; отсутствие знаний о методах профилактики инфицирования.

Таким образом, на сегодняшний день в Украине существует острая необходимость пересмотра подходов к ведению больных вирусными гепатитами. Необходимо создание единого реестра таких пациентов; Национальной программы по борьбе с вирусными гепатитами, которая способствовала бы улучшению доступа к лечению; условий для улучшения переносимости терапии пациентами; социальных образовательных проектов, целью которых было бы повышение информированности населения о профилактике этого серьезного заболевания.

Подготовила **Татьяна Спринсян**  
Фото автора.

