

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

Заместитель начальника
Главного управления кадровой политики,
учебных заведений и науки Н.И. Доста



26 февраля 2001 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель
министра здравоохранения
В.М.Ореховский



27 февраля 2001 г.

Регистрационный № 194-0012

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ
С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Минск 2001

[Перейти к оглавлению](#)

Основное учреждение-разработчик: Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии

Авторы: канд. мед. наук О.Н. Сыцкевич, д-р мед. наук Н.Д. Коломиец, д-р мед. наук А.А. Ключарева, канд. мед. наук М.А. Черновецкий, канд. мед. наук А.Г. Коломиец, канд. мед. наук С.К. Клецкий, канд. мед. наук А.В. Фурманчук, Е.И. Юневич, А.Т. Шиманский, канд. биол. наук Т.В. Савицкая, канд. мед. наук А.А. Збаровская, д-р мед. наук В.В. Дмитриев, М.Б. Борисенок, А. Терешко, Т.В. Кундельская, В.А. Павленко,

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. С.В. Жаворонок; канд. мед. наук. Т.А. Углова

В методических рекомендациях представлены алгоритмы диагностики вирусных поражений печени у больных с онкологическими заболеваниями, дана оценка их значимости для практического здравоохранения; расшифрована этиологическая структура поражений, дана краткая клиническая характеристика. Предложены методы коррекции системы гемостаза, перечислены показания для проведения пункционной биопсии печени у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Даны рекомендации по лечению вирусных поражений печени (схемы, алгоритмы, сроки лечения).

Методические рекомендации предназначены для гематологов, онкологов.

Методические рекомендации утверждены Министерством здравоохранения Республики Беларусь в качестве официального документа.

Оглавление

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
1. ВВЕДЕНИЕ	7
2. ЭТИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИКА ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ОГЗ	9
2.1. Этиология и клиника вирусных поражений печени	9
2.2. Классификация хронических гепатитов	25
3. ДИАГНОСТИКА ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ БОЛЬНЫХ С ОГЗ	32
3.1. Этапы вирусологической диагностики вирусных поражений печени	32
3.2. Биохимическая диагностика вирусных поражений печени	38
3.3. Морфологическая диагностика вирусных поражений печени	41
4. ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ	43
4.1. Применение препаратов интерферона и алгоритмы их назначения	43
4.2. Лечение герпетических поражений печени	49
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	53

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Аг — антиген

АлАТ — аланинаминотрансфераза

АсАТ — аспартатаминотрасфераза

Ат — антитела

ВВЗ — вирус варицеллы-зостер (ветряной оспы)

ВГВ-ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В

ВГ — вирусный гепатит

ВГД — вирусный гепатит Д

ВПГ — вирус простого герпеса типа 1,2

ВГЧ-6 — вирус герпеса человека типа 6

ВЭБ — вирус Эпштейна — Барра

Г-ГТП — гамма-глутамилтранспептидаза

ГлДГ — глутамилдегидрогеназа

ИФА — иммуноферментный анализ

КЩС — кислотно-щелочное состояние

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

НХЛ — неходжкинская лимфома

ОГ — острый гепатит

ОГВ — острый гепатит В

ОГС — острый гепатит С

ОГЗ — онкогематологические заболевания

ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз

ОМЛ — острый миелобластный лейкоз

ПИ — протромбиновый индекс

ПТГ — посттрансфузионный гепатит

ПХТ — полихимиотерапия

РНК-НСV — рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С

СЗП — свежезамороженная плазма

СФ — спонтанный фибринолиз

ТКМ — трансплантация костного мозга

тРНК — транспортная рибонуклеиновая кислота

ФА — фибриноген А

Ф-1-ФА — фруктозомонофосфатальдолаза

ХВГ — хронический вирусный гепатит

ХГВ — хронический гепатит В

ХГВ + D — хронический гепатит В и D

ХГС — хронический гепатит С

ХГ — хронический гепатит

ХЭ — холинэстераза

ЦМВ — цитомегаловирус

ЩФ — щелочная фосфатаза

Anti-HBe — антитела к HBeAg

Anti-HBc — антитела к HBcAg

Anti-HBs — антитела к поверхностному антигену гепатита В

CMV — цитомегаловирус

HBcAg — сердцевинный антиген вируса гепатита В

HBeAg — пресердцевидный антиген вируса гепатита В

HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В

HBV — вирус гепатита В

HDV — вирус гепатита D

HCV — вирус гепатита С

HSV — вирус простого герпеса

NK — натуральные киллеры

PCR — полимеразная цепная реакция

VZV — зостер-вирус

1. ВВЕДЕНИЕ

Значительные успехи в лечении онкогематологических заболеваний (ОГЗ) привели к выздоровлению (длительной пятилетней ремиссии) 60–80% ранее обреченных детей. Иммуносупрессивное состояние больных, обусловленное злокачественным процессом и полихимиотерапией (ПХТ), способствует присоединению латентных вирусных инфекций, которые в ряде случаев приводят к генерализации процесса и летальному исходу. Диагностика, лечение и профилактика их является актуальной проблемой в гематологии, онкологии и трансплантологии, что обусловлено рядом причин. Во-первых, особенностями патогенеза латентных вирусных инфекций и прежде всего — способностью возбудителей длительно персистировать в различных тканях и клетках, в том числе — в клетках крови и иммунной системы, периодически реактивируясь в организме пациента с глубоким иммуносупрессивным состоянием, что сопровождается вирусемией. Во-вторых, применением в терапии ОГЗ препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием. В-третьих, увеличением числа инвазивных манипуляций, трансплантаций, гемотрансфузий, потенциально способствующих распространению вирусных инфекций с парентеральным механизмом передачи. В-четвертых, сложностью и трудоемкостью скрининга биологических препаратов, тканей и органов на наличие вирусов-контаминатов, что обусловлено в ряде случаев нерешенностью этих проблем в научном и техническом плане, а порой — простым несоблюдением соответствующих мер безопасности, режима работы и обеззараживания материалов, инструментария.

Спектр этиологии инфекций с парентеральным механизмом передачи чрезвычайно широк и во многом обусловлен вариантом передачи инфекций. При трансфузиях компонентов и препаратов крови, а также при парентеральных вмешательствах, связанных с нарушением целостности кожи и слизистых, возможно инфицирование вирусными гепатитами (ВГ) с парентеральным механизмом передачи — В, С, D, G, ТTV, ВИЧ-инфекцией, цитомегалией, сифилисом, листериозом, токсоплазмозом, герпетической инфекцией, малярией, стафилококковой и стрептококковой инфекцией, инфекциями, обусловленными грамотрицательными микроорганизмами. Диагностические процедуры также могут привести к развитию внутрибольничных парентеральных инфекций. В структуре патологии, связанной с переливанием крови и ее компонентов, ведущее место отводится посттрансфузионным гепатитам (ПТГ), которые обусловлены вирусами В, С, D, F, G и др., а также вирусами простого герпеса и цитомегалии.

Вирусный гепатит (ВГ) — заболевание, характеризующееся паренхиматозным поражением печени, в ряде случаев — интоксикационными проявлениями. Источником инфекции являются вирусоносители, а также больные острым и хроническим гепатитом. В группах риска вероятность вирусоносительства резко возрастает. Например, выявление маркеров гепатита В (ГВ) среди больных гемофилией и злокачественными заболеваниями в 10 раз выше, чем у доноров крови.

Актуальность разработки и внедрения в клиническую практику этиологической диагностики вирусных поражений печени у больных с ОГЗ определяется тем фактом, что своевременное назначение этиотропного лечения позволит продолжить ПХТ в полном объеме и увеличить шансы этой категории больных на излечение злокачественного процесса.

2. ЭТИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИКА ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ОГЗ

2.1. Этиология и клиника вирусных поражений печени

Выбор химиотерапии у больных с ОГЗ определяется не только степенью опухолевого процесса, но и функциональными возможностями органов. У пациентов с ОГЗ на печень одновременно или последовательно действует ряд факторов: поражение паренхимы печени злокачественным процессом, токсическое воздействие химиотерапевтических препаратов, вирусное, бактериальное и грибковое воздействия. Гепатит может быть обусловлен множеством инфекционных причин, которые поражают печень первично (вирус гепатита А, В, С, D, G, F, возможно TTV) или вторично (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, HHV-6, HHV-8, вирусы Коксаки В, аденовирусы, токсоплазмы и *C. albicans*). С одной стороны, развитие гепатита может привести к необходимости прерывания лечения ОГЗ и снижению эффективности терапии, что увеличивает частоту рецидивов. С другой стороны, сам гепатит представляет угрозу здоровью пациентов и может у больного, излечимого от ОГЗ, привести к формированию цирроза печени и смерти. У больных с ОГЗ наблюдается высокая степень хронизации гепатита, что связано с иммуносупрессивным действием ПХТ.

Ретроспективный анализ 375 больных с ОГЗ (по нозологии — ОЛЛ, ОМЛ и НХЛ), состоящих на учете в диспансерном отделении РНПЦ детской онкологии и гематологии, показал, что маркеры ВГ присутствуют у 45,8%. При этом маркеры HCV были обнаружены у 51,7%, HBV — 20,9%, микст-гепатиты HBV + HCV — у 20,9%, HBV + HDV + HCV — у 2,3%, HBV + HDV и HBV + HCV + HGV — у 1,1% соответственно и HGV — у 0,6% больных. Согласно данным литературных источников (Михайлов М.И., Кюрегян К.К., 1999), общая инфицированность вирусными гепатитами В и С детей, находящихся в онкогематологическом стационаре, приближается к 75% (ГВ — 27,3%, ГС — 34,3% и микст-гепатиты С + В — 13,3%).

Выделяют две группы причин поражения печени у больных с ОГЗ: инфекционные и неинфекционные.

Инфекционные причины:

1. Вирусное поражение:

- гепаднавирусы (HBV);
- флавивирусы (HCV, HGV);
- неклассифицируемые вирусы (HFV);
- пикорнавирусы (HAV);
- калицивирусы (HEV);
- аденовирусы (HPV);
- парвовирусы (TTV);
- герпесвирусы (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ);
- другие вирусы (вирус желтой лихорадки, Коксаки В вирусы и др.).

2. Бактериальное поражение.

3. Грибковое поражение.

4. Паразитарное поражение (токсоплазмоз).
5. Комбинированное поражение (грибково-бактериальное, бактериально-вирусное, грибково-вирусное).

Неинфекционные причины:

1. Поражение печени метастазами злокачественного процесса.
2. Токсическое действие облучения брюшной полости.
3. Лекарственные гепатиты (голотан, изониозид, альфа-метилдопа).
4. Обструктивные.

Вирус гепатита В, (HBV)-ДНК-содержащий, относится к группе гепаднавирусов. Полная вирусная частица (частица Дейна) имеет размер 42–45 нм и состоит из поверхностного слоя и сердцевинки. Сердцевина вируса формируется в ядре гепатоцитов, а поверхностные частицы — в их цитоплазме. В сердцевине содержится ДНК-полимераза и ДНК с молекулярной массой $1,8-2,3 \times 10^6$ кДа. Вирусная ДНК имеет двухцепочечную циркулярную структуру с однонитчатым участком. В сердцевине содержатся ядерные антигены HBcAg и HBeAg, которые являются субъединицами сердцевинки вириона. Наружная оболочка частицы представлена HBsAg. Имеются четыре основные полипептидные рамки считывания. Ген S кодирует полипептид HBsAg. Пре-S1-домен участвует в распознавании HBV рецепторами гепатоцита. Он стимулирует образование вируснейтрализующих антител (анти-пре-S1) и выявляется при остром гепатите (ОГ). Нарушение синтеза этих антител способствует постоянному реинфицированию гепатоцитов циркулирующими вирионами и приводит к развитию ХГВ. Концентрация пре-S1-антигена в сыворотке коррелирует с репликацией HBV и используется в клинической оценке хронической вирусной инфекции. Аналогичную роль играет и пре-S2. Ген С кодирует нуклеокапсидный белок, несущий ядерный антиген HBV (HBcAg). Ген Р кодирует предполагаемую ДНК-полимеразу, обладает ферментативной активностью как РНК-зависимая ДНК-полимераза и необходим для достройки внутренней короткой цепи ДНК-ВГВ в процессе ее репликации. Ген Х отвечает за синтез белка с трансактивирующей функцией, возможно, связанной с репликацией вируса. HBxAg играет особую роль в развитии первичной гепатоклеточной карциномы. Клинический интерес имеет HBeAg, так как его выявление в сыворотке указывает на продолжающуюся репликацию HBV и может свидетельствовать о переходе инфекции в хроническую стадию.

Вирус ГВ обладает высокой инфекционностью. По оценкам специалистов (Балаян М.С., Михайлов М.И., 1999; Шерлок Ш., Дули Дж., 1999), он в 100 раз более заразен, чем ВИЧ, вызывающий СПИД.

У носителей вирус ГВ обнаруживают практически во всех выделениях. Описаны различные варианты генома HBV, которые образуются вследствие мутаций в разных рамках считывания. Замены, делеции, дупликации, вставки и перестройки нуклеотидов могут протекать без последствий, вести к нарушению репликации, изменению чувствительности хозяина или приводить к избеганию вирусом иммунной атаки хозяина. Описаны больные с прогрессирующим поражением печени, высоким уровнем в сыворотке HBV-ДНК при отсутствии HBeAg. Этот вариант вируса образуется вследствие мутации в пре-core-локусе, которая приводит к нарушению секреции HBeAg, являющегося продуктом продолжающейся трансляции указанного локуса. Мутация точечная и заключается в замене гуанина на аденин в нуклеотиде 83, что приводит к образованию блокирующего кодона в положении 28. В Израиле и Японии эта мутация сочетается с фульминантным течением болезни. Активация пре-core-мутанта HBV может приводить к фульминантной печеночной недостаточности после проведения цитостатической терапии. По данным некоторых авторов (Михайлов М.И., 1996; Шерлок Ш., Дули Дж., 1999), эта мутация сопровождается плохим ответом на интерферон. Мутации ядерного антигена встречаются преимущественно в период элиминации HBeAg, когда отмечается наибольшая активность гепатита. При мутации в S-гене дети, рожденные от матерей-носителей, становились HBsAg-положительными, несмотря на успешную вакцинацию. Этот вариант мутации обусловлен заменой глицина на аргинин в положении аминокислоты 145, а-детерминанты, антитела к которой содержатся в вакцине. Мутации в S-гене, не затрагивающие а-детерминанту, могут обуславливать отсутствие HBsAg у некоторых больных с ХГВ, китайцев по происхождению. Описаны мутации гена X, однако

их биологическое и клиническое значение точно не установлено. Мутации гена полимеразы наблюдаются при наличии HBV-ДНК в печени и anti-HBc и anti-HBs в сыворотке крови. Мутанты могут определять клиническое течение и, являясь более патогенными, способствуют фульминантному течению болезни. Сывороточный HBeAg в данном случае становится менее ценным критерием инфекции.

Основные пути передачи вируса гепатита В: половой; парентеральный; вертикальный; контактно-бытовой.

В результате инфицирования развиваются как острые, так и хронические формы течения инфекционного процесса, проявляющиеся, как правило, поражением печени. У больных ОГЗ гепатит характеризуется множественными обострениями и ремиссиями. Инкубационный период длится от 1,5 до 6 месяцев (в среднем 3 мес.). НВV обнаруживают в крови уже через 4–6 мес. после заражения, задолго до появления клинических признаков заболевания и увеличения трансаминаз в крови. В конце инкубационного периода появляется НВеAg и anti-НВс IgM, затем IgG. Сероконверсия НВеAg на anti-НВе свидетельствует о прекращении репродукции вируса. Единственным исключением из правил, согласно которому НВеAg-положительные больные всегда являются также ВГВ-ДНК положительными, следует считать тех лиц, которые инфицированы мутантом вируса, не способным синтезировать НВеAg. В типичных случаях такие больные оказываются anti-НВе-положительными и ВГВ-ДНК-положительными. В случае благоприятного исхода заболевания через 8–12 мес. в крови появляются anti-НВс. В **табл.1** представлена характеристика маркеров НВV-инфекции. По данным литературы (Рейзис А.Р., Нурмухаметова Е.А., 1998), частота ГВ у больных с ОГЗ составляет 10–20%. Иммуносупрессивная терапия повышает вероятность развития хронического носительства среди пациентов с ОГЗ, поэтому очень важно подвергать серологическому исследованию всех больных перед назначением ПХТ и после проведенного лечения.

Характеристика маркеров HBV

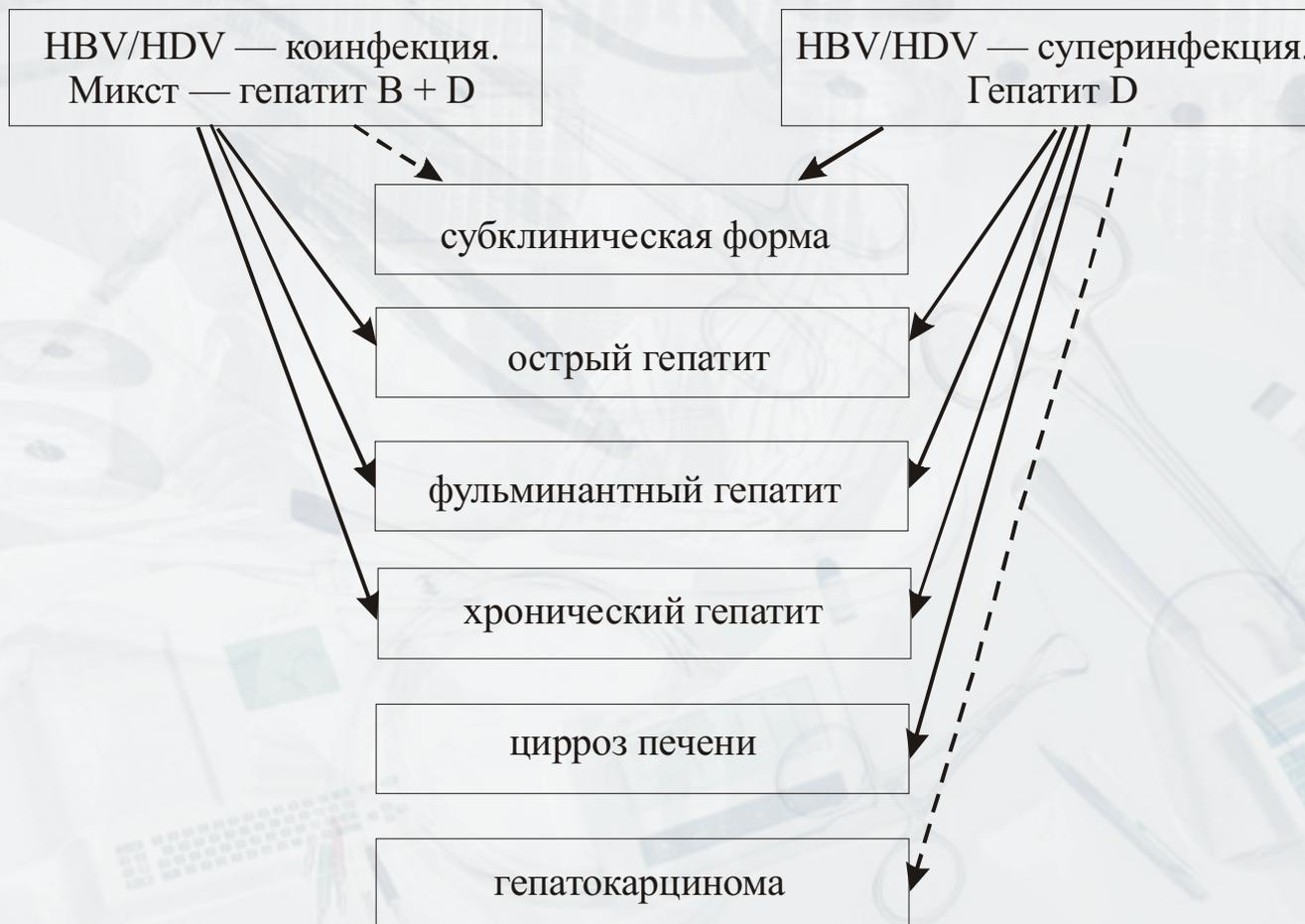
Интерпретация	ДНК	HBsAg	Ag Pre-S2 Ag Pre-S1	HBeAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBe	Anti-HBs
Начало ОГ	+	+	+	+	+	-	-	-
ОГ	+	+	+	+	+	+	-	-
Реконвалесцент ОГ	-	+	-	-	+	+	+	-
Перенесенный ОГ	-	-	-	-	-	-	-	+
Перенесенный ОГ либо ХГ	-	-	-	-	-	+	-	-
ХГ с репликацией	+	+	+	+/-	-/+	+	-	-
ХГ без репликации	-	+	-	-	-	+	+/-	-
Асимптоматическое носительство	-	+	-	-	-	+	+/-	-
Вакцинация	-	-	-	-	-	-	-	+
Перенесенный ОГ	-	-	-	-	-	+	-	+

Гепатит D. HDV (ГД) состоит из генома и белка, кодирующего синтез специфического антигена HDAg. HDV не имеет ни внутренней, ни внешней оболочки. Геном представляет собой циркулярную однонитевую РНК очень мелких размеров, не встречающуюся в других РНК-содержащих вирусах. HDAg состоит из двух белков с аминокислотной цепью разной длины, регулирующих скорость образования генома. Белок меньших размеров стимулирует его синтез, более крупный — тормозит. Такая структура HDAg обуславливает изменчивость репликативной активности вируса на протяжении инфекционного процесса и существование более активных и менее активных штаммов HDV. Разграничивают три генома HDV — I, II, III. Наиболее широко и повсеместно распространен генотип I, встречающийся в виде двух субтипов 1a и 1b. ГД, вызываемый субтипом 1a, протекает легче, а вызванный субтипом 1b, регистрируемый преимущественно у наркоманов, тяжелее. Все генотипы относятся к одному серотипу, антитела, образующиеся к ним, универсальны.

Важнейшей особенностью характеристики HDV является его облигатная зависимость от наличия вспомогательного вируса, благодаря которому становится возможной репликация HDV. Роль вируса-помощника играет HBV, во внешнюю оболочку которого и встраивается HDV. Механизм заражения ГД, как и ГВ, реализуется благодаря наличию на внешней оболочке HBV белков пре-S-коинфекции. Заражение обоими вирусами может произойти одновременно, что соответствует развитию HDV/HBV коинфекции.

Другим вариантом является внедрение HDV в ранее HBV-инфицированные гепатоциты, в основном у хронических носителей HBsAg. Это называют HDV/HBV-суперинфекцией. Механизм передачи возбудителя такой же, как и для HBV. Варианты течения ко- и суперинфекции самые разные — от субклинического до клинически манифестного, от легкого до крайне тяжелого, от острого до хронического (*схема 1*).

Схема 1. Варианты течения инфекции



Для диагностики HDV используют ИФА и определяют anti-HDV IgM и anti-HDV IgG. Динамика появления, накопления и циркуляции антител (Ат) при HDV-инфекции принципиальных отличий не имеет. В [табл. 2](#) представлены специфические маркеры HDV-инфекции.

Специфические маркеры HDV-инфекции

Маркеры HDV-инфекции	Острая коинфекция		
	ранняя стадия	стадия выздоровления	хроническая стадия
Сыворотка			
Anti-HDV IgG	+	+ (низкий титр)	+ (высокий титр)
Anti-HDV IgM	+ (к концу)	–	+
HDAg	+	–	+
HDV-РНК	+	–	+
Печень			
HDAg	+	–	–
HDV-РНК	+	–	+

В сыворотке больных гепатитом D выявляют HBsAg, однако часто в низком титре; иногда у 2–10% больных HBsAg не обнаруживается. Также отмечается снижение титра anti-HBc IgM. Для подтверждения гепатита D необходимо определять маркеры HDV-инфекции. Для суперинфекции HDV у носителей HBV характерны раннее появление в сыворотке anti-HDV IgM почти одновременно с anti-HDV IgG и персистенция обоих классов антител. У этих больных anti-HBc IgM обычно отсутствуют, хотя могут выявляться в низких титрах. В сыворотке и в печеночной ткани больных острой и хронической инфекцией с наличием anti-HD гистохимически или с помощью ПЦР можно выявить HDV-РНК. HDV-инфекция угнетает репликацию HBV, в связи с чем у больных часто отсутствует HBeAg и HBV-ДНК. При сохранении HBV-виремии прогноз хуже, так как это способствует распространению HDV из клетки в клетку и усилению его патогенного действия.

Hepatitis C. HCV относится к флавивирусам. Это мелкий вирус диаметром около 60 нм, покрытый липопротеидной оболочкой и содержащий однонитевую линейную РНК, состоящую из 9,5–10 тыс. нуклеотидов. Вирионы чувствительны к действию ультрафиолетового облучения и детергентов, но устойчивы к нагреванию при 50° С. Геном HCV кодирует в общей сложности не менее 2 структурных и 5 неструктурных белков. Следует отметить выраженную тенденцию к вариабельности генома HCV. Так, например, гомология между штаммами HCV, выделенными в США (прототипом) и Японии, составляет не более 60–80%. В результате вариабельности генома образуется большое число различных генотипов, субтипов, мутантов. Они отличаются друг от друга последовательностью нуклеотидов. Согласно разным классификациям, различают 6, 11 и даже 30 генотипов и субтипов HCV. Установлены существенные географические различия в распространении различных генотипов. Генотип 1a встречается преимущественно при посттрансфузионном заражении, что согласуется с нашими данными. При серотипировании вируса С у 20 больных с ХГС 1 серотип был обнаружен у 16 (80%) из 20 больных. Основной путь передачи — посттрансфузионный с указаниями на переливания препаратов крови в интервале от 6 недель до 6 месяцев до начала клинических проявлений гепатита. ГС — наиболее распространенный посттрансфузионный гепатит у больных с ОГЗ: anti-HCV обнаруживают в 80–100% случаев, при этом у 50–80% инфицированных лиц развивается ХГ. Источником ГС также могут быть ткани и органы для пересадки, инфицированный инструментарий. Клиника ХГС характеризуется у большинства больных безжелтушной формой, колеблющимся повышением активности трансаминаз в сыворотке крови и скрытым прогрессивным гепатоцеллюлярным повреждением. Персистирующие anti-HCV регистрируют чаще у пациентов с ХГ, в то время как при остром самоизлечивающемся заболевании отмечают только транзиторное повышение титра с последующим его уменьшением. Обычно антитела появляются приблизительно через

20 недель после заражения, однако у больных с ОГЗ они могут обнаруживаться через 6 мес. По данным наших исследований, ХГС протекал бессимптомно с гиперферментемией, уровень которой постоянно менялся. 29,2% больных с ХГС жаловались на тошноту и непереносимость жирной пищи, что свидетельствовало о диспептическом синдроме. Желтуха была выявлена у 25% больных, гепатомегалия — у 93,7%, спленомегалия — у 41,7% и геморрагический синдром — у 16,7% больных. Высокая активность АлАТ ($345,9 \pm 31,3$ ЕД/л) имела место у 89,68%, АсАТ ($248,9 \pm 20,82$ ЕД/л) — у 85,4%.

Hepatitis G. Вирус гепатита G — РНК-содержащий вирус, относится к семейству флавивирусов и представлен GBV-B, GVB-A и GVB-C. Последний был идентифицирован у человека и называется в настоящее время HGV. Распространенность HGV-инфекции в мире колеблется от 1,5% до 4,9%. Согласно данным литературных источников, большинство носителей HGV-инфекции не имеет явной клинической симптоматики, признаков поражения печени и характеризуется нормальным уровнем печеночных ферментов. HGV-инфекция особенно часто наблюдается среди лиц с высоким риском ПТГ, к которым относят больных, многократно получавших трансфузии препаратов крови, а также наркоманов, доноров крови. Ретроспективный анализ группы доноров показал наличие HGV-RNA у 13 из 769 (1,7%) доноров с нормальным уровнем АлАТ и у 11 из 709 (1,5%) с незначительным повышением трансаминаз. Часто наблюдается коинфекция гепатита G с HBV и HCV у пациентов с ПТГ. Уровень трансаминаз, по данным некоторых авторов, при коинфекции выше, чем при инфицировании одним вирусом.

Помимо вышеперечисленных причин поражений печени, у больных с ОГЗ актуальной проблемой является группа герпес-вирусов. Обширное семейство Herpesviridae подразделяется на три подсемейства:

- α -герпес-вирусы: Herpes Simplex virus (вирус простого герпеса) и Varicella-zoster virus (вирус варицеллы-зостер). Вирусы этой группы характеризуются коротким циклом репродукции с цитопатическим эффектом в клетках инфицированных культур;
- β -герпес-вирусы: Cytomegalovirus (цитомегаловирус человека), который характеризуется строго выраженной патогенностью для одного вида хозяина;
- γ -герпес-вирусы: Lymphocryptovirus (вирус Эпштейна — Барра), который характеризуется строго выраженным тропизмом к В- и Т-лимфоцитам и способен длительно персистировать в них.

Герпесвирусы (ВЭБ, ЦМВ, ВПГ), а также вирусы краснухи, кори, эпидемического паротита, аденовирусы, Коксаки В вирусы и др. могут приводить к развитию паренхиматозного гепатита, что проявляется повышением активности печеночных ферментов. Нарушение функции печени в этих случаях расценивается как вторичное и сопровождается самоограничивающимся и менее тяжелым поражением, чем при поражении печени вирусами гепатита В, С, D. Однако фульминантный некроз гепатоцитов, печеночная кома и летальный исход могут наблюдаться и при этой группе вирусов, в частности, при герпесвирусном поражении у иммуносупрессивных больных. В редких случаях у иммуносупрессивных больных к развитию ХГ может привести ЦМВ-инфекция.

Явления паренхиматозного гепатита с повышением печеночных ферментов или гипербилирубинемией могут возникать при бактериальном сепсисе, грибковой инфекции (Candida, Aspergillus) или токсоплазмозе. Клинически отмечается повышенная температура, тошнота, артриты, артралгия. Летальный исход связан с гепатитом, с изменением функции печени, с нарушением фармакокинетики химиотерапевтических препаратов, нарушением их метаболизма и экскреции печенью (метотрексат, доксирубицин).

У детей с ОГЗ острая фаза гепатита протекает бессимптомно, имеет место высокая частота хронизации процесса (95%), и у 20% больных с ОГЗ исходом его является цирроз печени.

2.2. Классификация хронических гепатитов

Хронический гепатит (ХГ) — это диффузный полиэтиологический процесс в печени, не разрешившийся в течение 6 мес. и способный в ряде случаев эволюционировать в цирроз печени. Воспалительный процесс при гепатите может быть следствием первичного поражения печени, составной частью генерализованного системного заболевания или реакцией печени на поражение другого органа. ХГ — это клинический и патоморфологический синдром, который имеет различные причины и характеризуется различной степенью гепатоцеллюлярного некроза и воспалительных изменений.

В настоящее время рекомендована новая классификация ХГ, в основу которой положена не морфологическая характеристика, а вызывающий его этиологический фактор. При этом учитывается три категории оценки: этиология, степень активности процесса и стадия заболевания. Поскольку в лечении используется этиотропный принцип, очень важна классификация по этиологии, согласно которой у детей выделяют:

- вирусный гепатит;
- аутоиммунный;
- лекарственный;
- гепатит при болезни Вильсона — Коновалова;
- при недостаточности α 1-антитрипсина;
- гепатиты реактивного характера;
- врожденные;
- другие редкие формы.

Прогноз течения ХГ, выбор и коррекция лечения в настоящее время проводится с учетом морфологических данных. В гепатологии используют классификацию R. Knodell, которая учитывает степень выраженности перипортального некроза, интралобулярную дегенерацию и фокальный некроз, портальное воспаление и степень выраженности фиброза (табл.3). Для оценки тяжести процесса рекомендуется использовать полуколичественный анализ определения индекса гистологической активности (ИГА), известного также как индекс Knodell.

*Компоненты индекса гистологической активности
(HAI) по R. Knodell (1994)*

Учитываемый компонент	Показатель (в баллах)
1. Перипортальный некроз с/без мостовидного некроза	0–10
2. Интралобулярная дегенерация и фокальный некроз	0–4
3. Портальное воспаление	0–4
4. Фиброз	0–4

В зависимости от количества баллов выделяют ту или иную форму ХГ (табл.4).

*Классификация хронического гепатита
по активности по R. Knodell (1994)*

Форма	НАИ
Минимальный хронический гепатит	1–3
Слабовыраженный хронический гепатит	4–8
Умеренно выраженный хронический гепатит	9–12
Выраженный хронический гепатит	13–18

Используют рекомендацию V. Desmet et al. о соответствии новой классификации активности и стадии процесса традиционным клинико-морфологическим формам ХГ (табл. 5).

Полуколичественные системы учета степени фиброза при определении стадии хронического гепатита (Desmet V. et al.,1994)

Балл	Степень фиброза	Характер фиброза		
		R. Knodell et al. (1981)	J.Sciot, V.Desmet(1994)	P.Schuener (1981)
0 0	фиброз отсутствует	фиброз отсутствует	–	–
0 1	слабый	фиброз и расширение портальных трактов	портальный и при-портальный фиброз	фиброз и расширение портальных трактов
0 2	умеренный	–	порто-портальные септы (одна или более)	перипортальный, порто-портальные септы
0 3	тяжелый	порто-портальные и/или порто-центральные септы	центральные септы (одна или более)	фиброз с нарушением строения печени (но не цирроз)
0 4	цирроз	цирроз	цирроз	цирроз

3. ДИАГНОСТИКА ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ БОЛЬНЫХ С ОГЗ

3.1. Этапы вирусологической диагностики вирусных поражений печени

ВГ у больных с ОГЗ в большинстве случаев диагностируется в фазе клинико-лабораторной ремиссии злокачественного процесса. Острый период ВГ протекает бессимптомно, распознается спустя некоторое время по мере прогрессирования патологического процесса в печени.

Обследование больных ОГЗ с целью установления вирусной этиологии гепатита проводится при наличии следующих изменений:

- повышение активности печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ) более чем в 1,5–2 раза выше нормы;
- желтуха с/без симптомов нарушения функции желудочно-кишечного тракта, указывающих на первичную инфекцию или обострение хронической инфекции;
- неспецифические симптомы: диспепсия, длительная субфебрильная температура и быстрая утомляемость;
- гепатоспленомегалия при гематологической ремиссии злокачественного процесса, подтвержденной исследованием костного мозга и другими методами исследования для исключения злокачественного процесса;
- наличие каких-либо маркеров вирусной инфекции, например HBsAg, anti-HCV и др.

После выявления больных диагностика ХВГ основывается на использовании специфических методов этиологической диагностики, направленных на индикацию вирусов и их компонентов в материале от больного; энзимодиагностики, с помощью которой можно установить метаболические сдвиги, функциональные и структурные нарушения, происходящие в клетках ряда органов, вовлеченных в патологический процесс; морфологического исследования ткани печени с выявлением маркеров гепатита в ткани печени.

Вирусологические методы исследования состоят из двух этапов:

а) на первом этапе методом ИФА определяют наличие часто встречающихся маркеров (см. табл. 6).

б) на втором этапе в зависимости от полученных результатов определяют другие маркеры: – при выявлении HBsAg необходимо проводить серологическую диагностику ХВГ с исследованием маркеров активной репликации — HBeAg, anti-HBc IgM и маркеров инфицирования anti-HBc IgG, anti-HBe, anti-HBs, а также определять наличие ВГВ-ДНК методом ПЦР при подозрении на вирус-мутант;

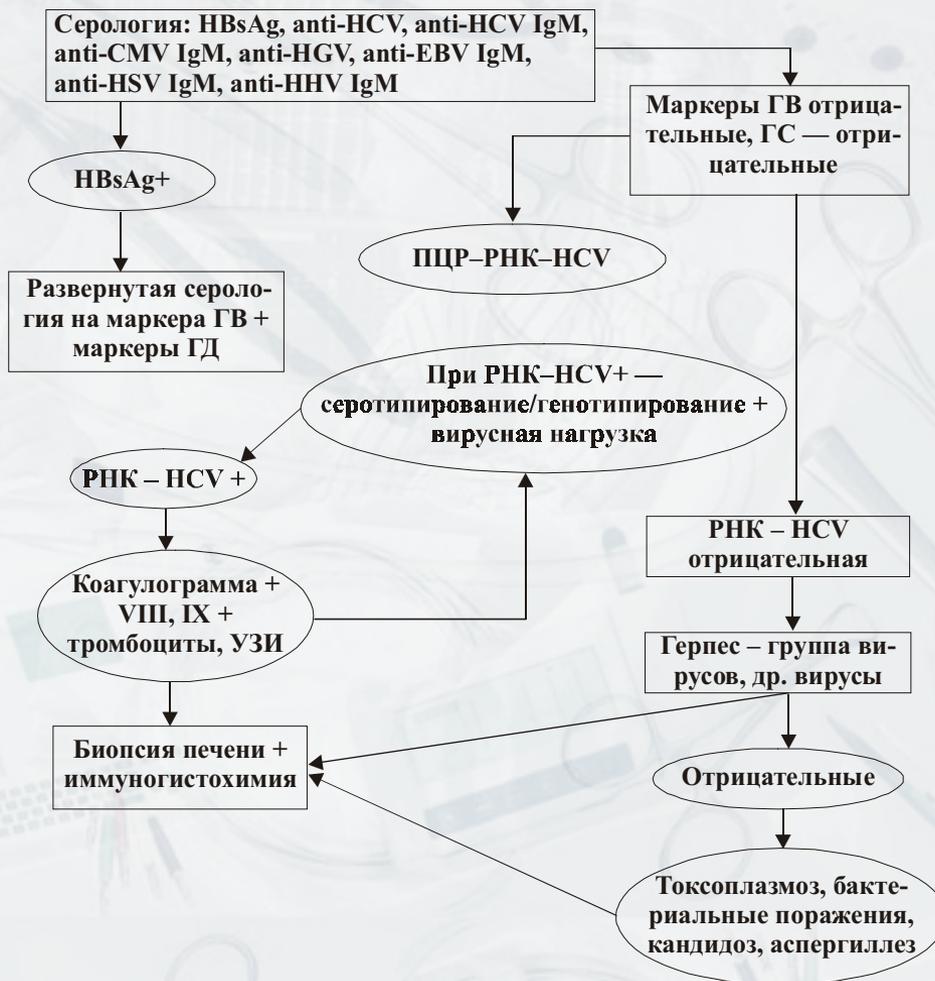
– при выявлении anti-HCV необходимо проводить исследование на наличие РНК-HCV методом ПЦР и на anti-HCV IgM методом ИФА; при первичном отрицательном результате рекомендуется использование ПЦР для всех вирусных инфекций: PCR на РНК-HCV, РНК-HGV, ДНК-HSV, ДНК-CMV, ДНК-EBV с выделением возбудителя на культуре клеток. При отрицательных результатах необходимо проводить серологические исследования на токсоплазмоз, кандидоз, аспергиллез, вирусы Коксаки, аденовирусы, а также исключать бактериальные поражения печени (схема 2). Наличие герпесвирусной инфекции может быть подтверждено с помощью одного или нескольких исследований: 1) определение антигенов ЦМВ или ВПГ в клетках; 2) обнаружение ДНК-ЦМВ или ВПГ в тканях и биологических жидкостях; 3) по данным серологических исследований (anti-CMV IgM, низкоавидные anti-CMV IgG, anti-HSV IgM, низкоавидные anti-HSV IgG); 4) по морфологическим признакам, типичным для ЦМВ; 5) выделение вируса на культуре клеток. Наиболее часто применяют такие методы, как ПЦР и иммунофлуоресценция для определения антигенов вирусов и ELISA — для определения антител.

Первый этап серологической диагностики вирусных гепатитов

Возбудитель	HBsAg	anti-HCV	Anti-HAV IgM	Anti-CMV IgM	Anti-EBV IgM	Anti-HSV IgM	Anti-HGV IgM	Anti-HHV-6 IgM
HBV	+							
HCV		+						
HAV			+					
CMV				+				
EBV					+			
HSV						+		
HGV							+	
HHV-6								+

Причиной гепатита у больных ОГЗ может быть вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6). ВГЧ-6 может быть выделен из периферической крови и слюны инфицированного лица, а ДНК вируса может быть обнаружена методами гибридизации и ПЦР в клетках крови, лимфатических узлах, слюнных железах, мазках из глотки и клетках слизистой полости рта. Вирусоспецифические иммуноглобулины класса М (IgM) синтезируются через 2 недели после острой первичной инфекции, достигая, по данным иммунофлюоресценции, титра 1:1280, а иммуноглобулины класса G (IgG) начинают синтезироваться на неделю позже и достигают более высокого повышения титра без соответствующего повышения титра IgM (1:10240). Поскольку титр IgM быстро снижается, и они исчезают через 4–6 недель, острая первичная ВГЧ-6-инфекция диагностируется по наличию IgG (титр свыше 1:20). Синтез IgM возможен как при первичной, так и при реактивации латентной инфекции. На **схеме 2** представлены алгоритмы диагностики вирусных поражений печени больных ОГЗ.

Алгоритмы диагностики больных ОГЗ при повышении трансаминаз.
Повышение АЛАТ и/или билирубинемия



3.2. Биохимическая диагностика вирусных поражений печени

В последние годы, наряду с использованием специфических методов этиологической диагностики, направленных на индикацию вирусов и их компонентов в материале от больного, все большее значение приобретает энзимодиагностика. С помощью биохимических маркеров можно установить метаболические сдвиги, функциональные и структурные нарушения, происходящие в клетках ряда органов, вовлеченных в патологический процесс. Механизмы, благодаря которым вирусные частицы меняют метаболизм клетки, приводящий к необратимым изменениям и в дальнейшем к гибели клетки, до сих пор изучены недостаточно полно.

Из функциональных проб печени, используемых в клинической гепатологии, наибольшей информативностью обладают показатели пигментного, белкового, минерального обменов, энзимного спектра и кислотно-основного состояния. Общеизвестным является тот факт, что при заражении клетки и репродукции вируса в ней наиболее сильно поражаются ферментные системы клетки, что выражается в увеличении активности ряда ферментов инфицированной клетки, нарушении проницаемости мембран внутриклеточных структур, выходе ферментов в цитоплазму и дезорганизации метаболической активности клетки. Одной из важнейших ферментных систем в клетке является система переаминирования, где важную роль играют аминотрансферазы. Изменение активности АлАТ и АсАТ свидетельствует о нарушении процесса трансаминирования, а степень увеличения активности ферментов зависит от размеров повреждения клетки. Однако уровень АлАТ не всегда коррелирует с тяжестью поражения печени и может оставаться нормальным при наличии активного процесса в печени и выявлении в сыворотке крови РНК-НСV.

Высокая активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) встречается при самых разных патологических состояниях, при которых важную роль играет определение изоферментного его спектра.

Прогностическое значение имеет определение уровня сывороточного железа в сыворотке крови и содержание его в биоптате печени. По данным литературы (Майер К.-П., 1999; Шерлок Ш., Дули Дж., 1999), повышенное содержание железа в гепатоците и в сыворотке — плохой прогностический фактор при интерферонотерапии. Из других сывороточных параметров у больных, в частности с ХГС, используется определение проколлагена-III, Г-ГТП и 2,5-олигоаденилатсинтетазы. Так, проколлаген-III коррелирует со степенью фиброза в печени и воспалительной активностью. Однако патологические процессы в легких, почках и костях тоже могут вызывать повышение уровня проколлагена-III. Изменение активности ферментов в системе вирус-клетка представляет собой обусловленный вирусной репродукцией процесс, главным звеном которого является изменение проницаемости клеточных мембран, молекулярная конфигурация которых нарушается. Нарушение проницаемости мембран внутриклеточных структур (митохондрии, лизосомы) приводят к выходу ферментов в цитоплазму и дезорганизации метаболической активности клетки. Определение активности ферментов углеводного, белкового, липидного обменов дает возможность комплексно оценить механизм повреждения инфицированных клеток. Активность трансаминаз используется для ориентировочной оценки степени поражения печени выделяют: легкое поражение — менее 3-кратного превышения нормы или менее 100 МЕ/л; умеренное — 100–400 МЕ/л или до 10-кратного превышения нормы; тяжелое — больше 400 МЕ/л или более 10-кратного превышения нормы.

В **табл. 7** представлены основные биохимические синдромы при поражениях печени.

*Основные биохимические синдромы
при хронических заболеваниях печени*

Биохимические синдромы	Изменение биохимических показателей сыворотки крови
Синдром цитолиза	Повышение активности АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ГДГ, сывороточного железа, уровня витамина В ₁₂
Синдром холестаза	Повышение конъюгированной фракции билирубина, ЩФ, Г-ГТП, ЛАП, 5-нуклеотидазы, холестерина
Синдром поликлональной гаммапатии (мезенхимально-воспалительный синдром)	Повышение общего белка, глобулинов, бета- и гамма-глобулинов, IgA, IgG, IgM, осадочных коллоидных проб
Недостаточность белково-синтетической функции печени	Снижение альбуминов, протромбинового комплекса, холинэстеразы, холестерина, фибриногена

3.3. Морфологическая диагностика вирусных поражений печени

Для подтверждения диагноза гепатита необходимо проводить пункционную биопсию печени, которая позволяет диагностировать ХВГ, уточнить степень тяжести и стадию прогрессирования заболевания печени, определить сроки начала лечения (например, немедленно начать лечение при выявлении признаков формирования цирроза или отложить его на некоторое время при невысокой активности процесса). ХГ характеризуется некрозами гепатоцитов различной величины и локализации и воспалительным инфильтратом разной степени выраженности, в котором преобладают лимфоциты. Перед проведением пункционной биопсии печени необходимо тщательно исследовать систему гемостаза с определением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), тромбинового времени (ТВ), фибриногена А (ФА), уровней VIII и IX факторов свертывания и активности факторов протромбинаобразования, а также, по возможности, исследовать адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов с подсчетом количества тромбоцитов в периферической крови.

Пункционная биопсия печени проводится:

- 1) при уровне тромбоцитов свыше 150 000;
- 2) при нормокоагуляции — АПТВ в пределах нормы, активности факторов протромбинаобразования 70–100%, нормальных показателей протромбинового и тромбинового времени;
- 3) уровне VIII фактора свертывания свыше 50% и IX — свыше 30%;
- 4) уровне фибриногена А свыше 1,5 г/л;
- 5) при отсутствии нарушения адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов.

При нарушениях со стороны гемостаза у больных с ОГЗ рекомендуется:

- 1) при удлинении АПТВ — переливание СЗП из расчета 5–10 мл/кг перед проведением биопсии печени;
- 2) при снижении фибриногена А менее 1,5 г/л — СЗП из расчета 5–10 мл/кг;
- 3) при снижении VIII фактора свертывания — криопреципитат или синтетический фактор VIII до уровня 50% (50 ЕД/кг массы тела) до проведения биопсии печени;
- 4) при снижении фактора IX — СЗП 5–10 мл/кг массы тела или синтетический фактор IX из расчета (10–20–30 ЕД/кг массы тела) до подъема уровня свыше 30%;
- 5) при снижении активности факторов протромбиназообразования менее 60% — витамин К в дозе в зависимости от возраста в течение трех дней внутримышечно;
- 6) снижение уровня тромбоцитов и их адгезивно-агрегационной функции требует назначения тромбомассы из расчета 1–2 дозы на 10 кг массы тела перед проведением пункционной биопсии печени и после, а также назначение этамзилата или дицинона внутривенно струйно в дозе 1–2 мл 3 раза в день, 3 дня.

Помимо морфологического исследования печени (ИГА и степени фиброза), необходимо проводить иммуногистохимическое исследование ткани печени на маркеры вирусных гепатитов: HBsAg, HBcAg, CMV, EBV. Кусочки ткани фиксируют в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 1 ч при температуре 37° С. Результаты иммуногистохимической реакции оцениваются по наличию специфического продукта; желтовато-коричневого окрашивания ядра, цитоплазмы и цитоплазматической мембраны. 0 — нет специфической окраски; (+) — 1–2 клетки позитивно окрашены, + — 1–10% позитивно окрашенных клеток, ++ — 10–50% позитивно окрашенных клеток, +++ — более 50% позитивно окрашенных клеток.

4. ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

4.1. Применение препаратов интерферона и алгоритмы их назначения

Лечение ХГ вирусной этиологии основывается на современной концепции их развития учетом фазы вирусной инфекции (репликации, интеграции) и индуцированных вирусом иммунопатологических реакций. Главными целями лечения вирусных гепатитов являются: подавление размножения или элиминация вируса, достижение ремиссии болезни и снижение инфекционности. Для лечения используются нативные и рекомбинантные интерфероны, обладающие противовирусной, иммуномодулирующей, антифиброгенной и антилимфоцитарной активностью.

Интерфероны (ИФ) — это группа биологически активных белков или гликопротеидов, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции на чужеродные агенты, вирусную инфекцию или митогенное воздействие. Связываясь со специфическими рецепторами мембраны инфицированной клетки, интерферон индуцирует продукцию противовирусных протеинов, ингибирующих синтез патогенных ДНК и РНК. Иммуномодулирующий эффект интерферонов заключается в увеличении активности естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, повышенном высвобождении цитокинов, туморнекротизирующего фактора- α (ТНФ- α) и интерлейкина-1. Существуют три главные группы интерферонов: альфа, бета и гамма. Интерферон- α и интерферон- β продуцируются лейкоцитами и фибробластами, интерферон- γ — Т-лимфоцитами и большими гранулосодержащими лимфоцитами. Все интерфероны используются для лечения ХВГ, но в последнее время наиболее широко применяются рекомбинантный α -интерферон (ИФ-альфа-2а и ИФ-альфа-2б). Основные задачи интерферонотерапии при лечении вирусных гепатитов включают:

- подавление маркеров активной репликации вирусов;
- нормализация активности трансаминаз;
- уменьшение степени активности ХГ;
- предупреждение прогрессирования в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному;
- снижение контагиозности.

В качестве показаний к лечению рассматриваются:

1. Наличие признаков активной репликации HBV, HCV, HGV:

- а) при ХГ в зависимости от степени активности гепатита и повышения трансаминаз;
- в) при внепеченочных заболеваниях, обусловленных вирусом гепатита (узелковый периартериит, гломерулонефрит, эссенциальная смешанная криоглобулинемия и др.), сочетающаяся с ХГ.

2. Предупреждение хронизации ОВГ и затяжного, в частности гепатита С, которому свойственная высокая частота хронизации (60–75% и выше).

При отборе больных для лечения противовирусными препаратами используется ряд критериев. Предикторами наиболее благоприятного ответа на лечение являются:

- низкий уровень ДНК-ВГВ, РНК-ВГС и ВГD;
- высокая активность АлАТ;
- короткая продолжительность болезни;
- отсутствие сопутствующих заболеваний;
- отсутствие холестаза;
- отсутствие мутантного вируса ГВ;
- отсутствие избыточного отложения железа в ткани печени;
- отсутствие антител к ИФ.
- отсутствие генотипа 1a и 1 b вируса С.

Для лечения ХГВ у больных рекомендуются схемы:

- 2,5 млн МЕ подкожно или внутримышечно 3–5 раз в неделю в течение 6–12 мес. Если маркеры HBeAg не снижаются после месяца лечения, доза препарата может быть увеличена;
- 10 млн МЕ 2 раза в неделю 16 недель;
- для лечения ХГВ у больных с ОГЗ рекомендуется схема: 3–5 млн МЕ внутримышечно первые 5 дней ежедневно, затем 3 раза в неделю сроком 6–12 мес.

Схемы лечения ХГС у больных:

- препараты интерферона- α назначаются в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю на протяжении 12 недель. При нормализации уровня трансаминаз и исчезновении или снижении концентрации РНК-НСV в сыворотке крови — введение интерферона- α продолжается в той же дозе в течение последующих 9–18 мес. Если через 3 мес. от начала терапии уровень АЛАТ остается повышенным и продолжает определяться РНК-НСV, рассматривается вопрос о повышении дозы до 5 млн МЕ 3 раза в неделю. Лечение продолжается до 6 мес., и при отсутствии результатов терапия прекращается. Если же наблюдается улучшение, терапия интерферона- α продолжается в той же дозе в течение еще 6–12 мес.;
- повторное лечение по первоначальной схеме рекомендуется больным, у которых развился рецидив заболевания (повышение АЛАТ, сопровождающееся появлением РНК-НСV в сыворотке крови) после окончания терапии;
- для лечения ХГС больным с ОГЗ рекомендуется назначение интерферонов в дозе 3 млн МЕ первые 5 дней ежедневно, затем 3 раза в неделю от 12 до 18 мес. в зависимости от ответа.

Лечение ОГС:

- режим малых доз: 3 млн МЕ интерферона 3 раза в неделю в течение 3 мес.;
- режим средних доз: 5 млн МЕ интерферона ежедневно в течение 2 мес., затем 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 4–10 мес.;
- режим высоких доз: 10 млн МЕ интерферона до нормализации aminotransferases, далее 3 млн МЕ в течение 6 мес.

Противопоказания к лечению интерферонами: декомпенсированный цирроз печени; развитие гепатоцеллюлярной карциномы. В последнее время перечень показаний увеличивается, в частности, предложена тактика лечения малыми дозами ИФ больных декомпенсированным циррозом печени с глюкокортикостероидами (ГКС). Доза интерферона- α : 1-я неделя — 0,5 млн МЕ, 2–3-я неделя — 1 млн МЕ, 4–5-я неделя — 2 млн МЕ, 6–7-я неделя — 3 млн МЕ, лечение по возможности продолжается 24 недели при отсутствии побочных эффектов. Доза препарата редуцируется наполовину в следующих случаях:

- при снижении числа лейкоцитов до $1500/\text{мм}^3$;
- при снижении числа гранулоцитов менее $750/\text{мм}^3$,
- при снижении тромбоцитов менее $45\ 000/\text{мм}^3$,
- при появлении рвоты или тошноты;
- при выраженной утомляемости и появлении психогенных реакций;
- при появлении анорексии;
- при снижении массы тела более чем на 5–15% от изначальной величины.

Необходимо первые 14 недель проводить лабораторный мониторинг (развернутая гемограмма, биохимическое исследование крови с определением трансаминаз, Г-ГТП, билирубина). Полный ответ на лечение характеризуется:

- клиническим улучшением;

- нормализацией активности трансаминаз;
- исчезновением маркеров активной репликации вирусов;
- снижением активности процесса по данным гистологического исследования.

После прекращения лечения через определенные сроки может наступить обострение, однако их частота, по данным последних лет, снижается при более длительных курсах лечения с применением больших доз. По данным R. Perrillo, при ХГВ после успешной терапии обострения наступали у 5–13% больных, как правило, в первый год после окончания лечения. У большинства ответивших больных наблюдалась устойчивая ремиссия, даже при продолжительности наблюдения более 5 лет, а лица, у которых наступали обострения, обычно отвечали на второй курс лечения. Наиболее часто обострения наблюдаются при ХГД и ХГВ с преобладанием мутанта HBeAg. В последнем случае частота обострений достигает 85%, если содержание мутанта превышает 20% общей вирусемии. Таким образом, прогрессирование болезни и ответ на ИФ не регулируется не только наличием или отсутствием мутанта HBeAg, но и его пропорцией в общей вирусологии. Возникает необходимость как можно более раннего лечения больных ХГВ, до того, как мутант HBeAg достигнет значительного уровня.

Лечение противовирусными препаратами ХГ вирусной этиологии требует тщательного наблюдения за переносимостью препаратов и мониторинга ряда лабораторных показателей, в том числе, активности трансаминаз. Установлено, что через 2–3 мес. после начала лечения активность трансаминаз может нарастать, сопровождаясь исчезновением HBeAg и снижением уровня ДНК-HBV. Этот феномен, отражающий цитолиз гепатоцитов и элиминацию вируса, наблюдается у 37% больных ХГВ и рассматривается как признак благоприятного ответа на лечение. Однако у некоторых больных это может сопровождаться резким ухудшением состояния, появлением желтухи, энцефалопатии, что требует временной отмены ИФ.

К побочным эффектам ИФ относятся: гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, миалгии, артралгии), утомляемость, ухудшение настроения и депрессия, алоpecia, цитопении, гипо- или гипертиреозидизм, образование нейтрализующих антител к ИФ. Выраженность и устойчивость этих явлений может потребовать снижения дозы, а иногда изменения ритма введения препарата. Как правило, эти явления поддаются коррекции или исчезают самостоятельно. Может иметь место появление аутоантител (антинуклеарных, к гладкой мускулатуре, тиреоидных микросомальных). Для лечения внепеченочных заболеваний, обусловленных HBV и HCV, также используются противовирусные препараты: при узелковом периартериите (в сочетании с кортикостероидами и плазмаферезом), гломерулонефрите, эссенциальной смешанной криоглобулинемии.

Среди причин неэффективности лечения интерфероном ГВ рассматриваются: ингибция клеточного ответа на ИФ терминальным протеином (чем часто можно объяснить тот факт, что все больные отвечают на длительное лечение высокими дозами препарата); преобладание мутанта HBeAg в общей вирусной популяции; недоступная локализация вируса. Последняя обусловлена его внепеченочной репликацией: в моноклеарных клетках периферической крови, лимфатических узлах, селезенке, в клетках костного мозга, в легких, миокарде, почках, экзокринных железах, сосудах различной локализации.

Существуют и другие факторы, с которыми связывают недостаточную эффективность ИФ при лечении ХВГ: холестаз (результаты улучшаются при одновременном назначении урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10–15 мг/кг в день, на ночь в течение 4–6 мес.); избыточное отложение железа в ткани печени (назначение десферала); образование антител к ИФ.

С целью повышения эффективности лечения используют также комбинацию нативного ИФ и цитокинов, действующих как иммуномодуляторы, а также препаратов с различными противовирусными механизмами действия: ИФ и рибавирин в дозе 15 мг/кг в сутки сроком на 6 мес. Изучается эффективность при лечении ГВ новых аналогов нуклеозидов, применяемых для лечения других вирусных инфекций, в частности, ВИЧ (ламивудин 3 мг/кг в сутки, фамвир 60 мг/кг 3 раза в день).

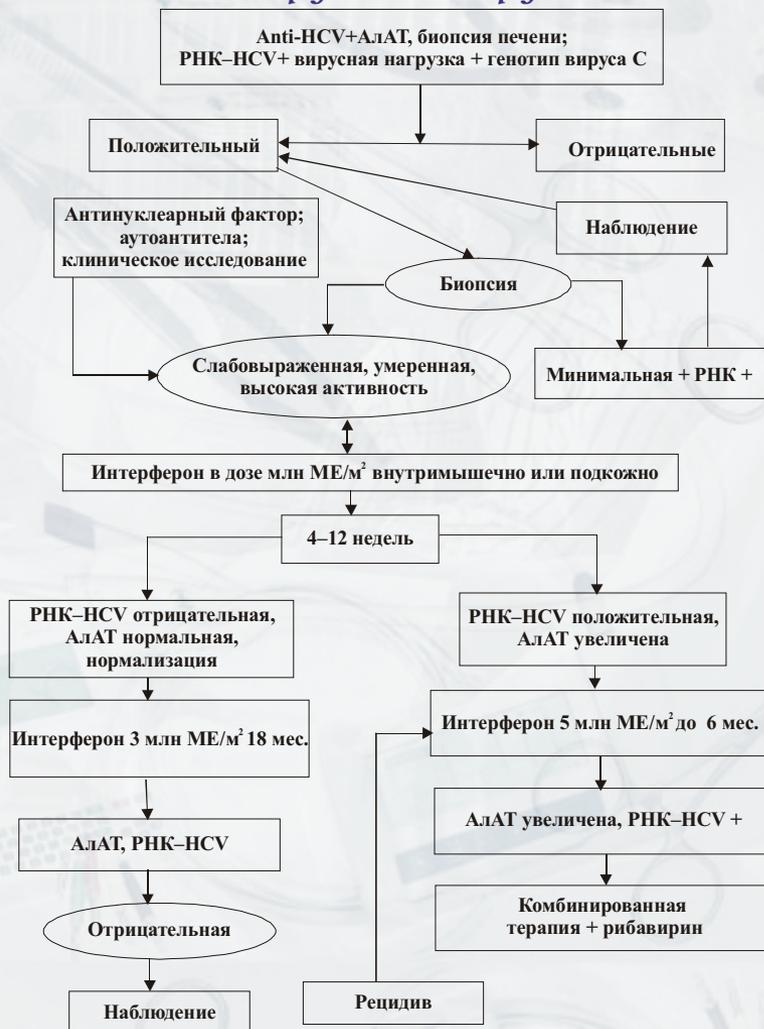
4.2. Лечение герпетических поражений печени

При выявлении генерализованной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (ВПГ), когда в патологический процесс вовлечена печень, лечение состоит из назначения внутривенного виroleкса (ацикловира, зовиракса) из расчета 750 мг/м² в день за 3 введения в течение 7 дней.

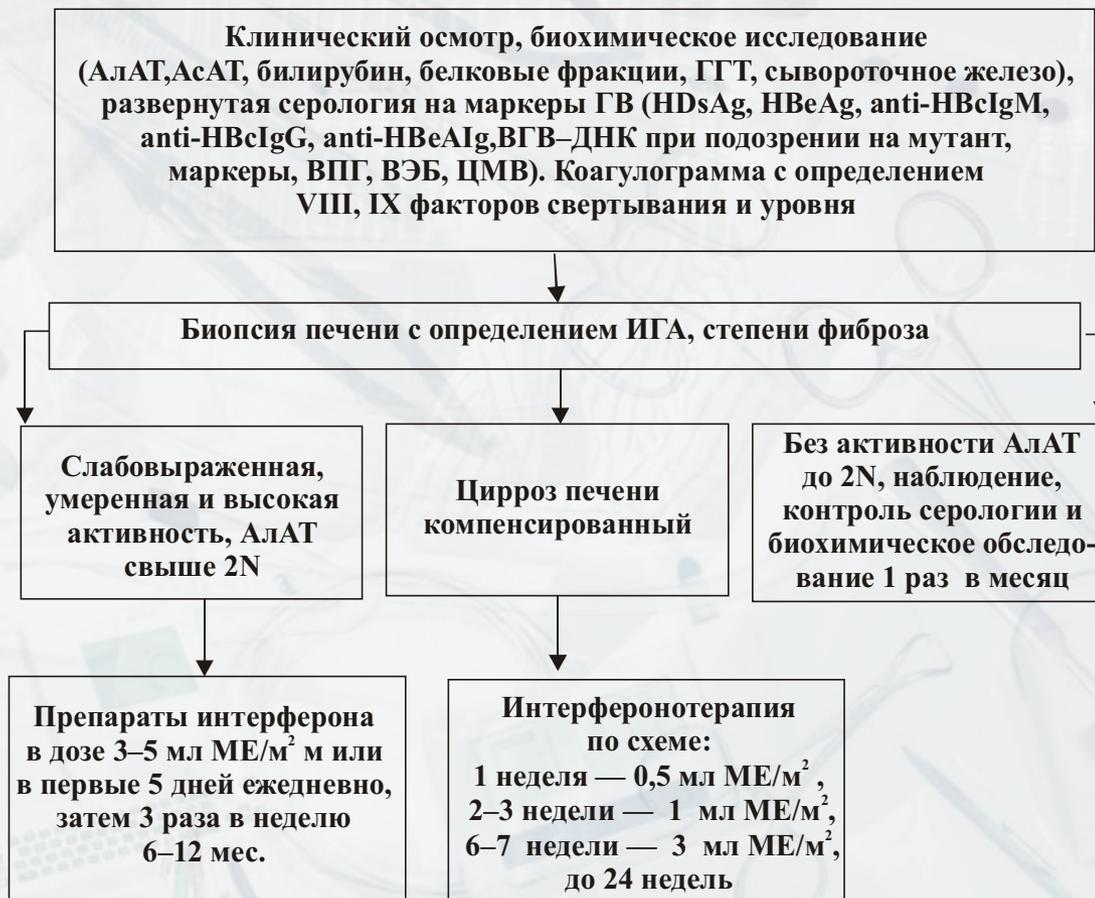
Поражения печени, обусловленные ЦМВ-инфекцией, требуют назначения противовирусных препаратов, например, ганцикловира из расчета 5 мг/кг массы тела 2 раза в день. При средней степени тяжести процесса препарат назначается через рот, при тяжелом и генерализованном течении — внутривенно. Длительность терапии составляет от 14 до 21 дня, затем поддерживающая терапия из расчета от 5 мг/кг до 6 мг/кг массы тела 5 дней в неделю до нормализации трансаминаз и исчезновения маркеров активной репликации вируса (anti-CMV IgM, ЦМВ-ДНК). Побочные эффекты терапии: нейтропения, эозинофилия, тромбоцитопения, повышение сывороточных печеночных ферментов, тошнота, миалгии, головная боль, нефротоксичность. Действие ганцикловира усиливается назначением внутривенного иммуноглобулина из расчета 0,2–0,4 г/кг в неделю. При ЦМВ поражениях печени можно назначать фоскавир (фоскарнет) из расчета 40–60 мг/кг за 3 введения внутрь, при тяжелом течении — внутривенно капельно, 14–21 день, затем рекомендуется назначение препарата через рот до нормализации печеночных ферментов и исчезновения маркеров активной репликации вируса.

Показанием для лечения гепатита, обусловленного ВЭБ-инфекцией, противовирусными препаратами являются: наличие маркеров активной репликации вируса, повышение печеночных ферментов при биохимическом исследовании свыше 200 ЕД/л, морфологические признаки активного гепатита и выявление Ag ВЭБ при иммуногистохимии. При наличии показаний ацикловир назначается в дозе 30 мг/кг каждые 8 ч внутрь в течение 7–10 дней. В последние годы для лечения ВЭБ гепатита хорошо зарекомендовали себя препараты интерферонового ряда. Так интрон А назначается в дозе 3 млн МЕ внутримышечно 3 раза в неделю курсом 12–36 недель.

Лечение ХГС препаратами интерферона. Anti-HCV+АлАТ, биопсия печени. РНК-HCV+вирусная нагрузка+генотип вируса С



Ведение больного ОГЗ с ХГВ



5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусные гепатиты занимают особое место среди инфекций, сопутствующим онкогематологическим заболеваниям в детском возрасте. Эти пациенты составляют особый контингент и характеризуются своеобразием клинической картины, течения, диагностики и лечения вирусных поражений печени. Проблема вирусного гепатита у детей с ОГЗ сравнительная нова и актуальна. С одной стороны, при вирусном гепатите может возникнуть необходимость в прерывании проведения полихимиотерапии, что приводит к повышению частоты рецидива онкологического заболевания. С другой стороны, вирусный гепатит у части детей может привести к формированию цирроза печени и снижению качества жизни пациентов, имеющих длительную ремиссию по онкогематологическому заболеванию.