

Хронический вирусный гепатит С

{ Врач Интерн: Алдияров Берик

- ? Введение
- ? Определение
- ? Этиология
- ? Эпидемиология
- ? Патогенез
- ? Клиника
- ? Диагностика
- ? Профилактика
- ? Лечение

План

? После того, как в 1970-х годах были выделены возбудители гепатитов A и B, стало очевидным существование ещё нескольких вирусных гепатитов, которые стали называть гепатитами «ни А, ни В» (*non-A, non-B hepatitis*, или NANBH). Решающий шаг в обнаружении инфекционного агента таких гепатитов был сделан в 1989 году, когда в крови больных была обнаружена вирусная РНК, характерная для флавивирусов. Этот возбудитель гепатита называли вирусом гепатита С

История

- 7 Парентеральный вирусный гепатит С вызывается РНК-содержащим вирусом с размером вириона 30—60 нм, относящимся к семейству Flaviviridae. Вирусные частицы HCV имеют оболочку, содержатся в крови в следовых количествах и ассоциированы с липопротеинами низкой плотности и антителами к белкам вируса гепатита С. Вирусы, выделенные из комплексов с липопротеинами и анти-HCV антителами, имеют диаметр 60—70 нм. При электронно-микроскопическом изучении на поверхности вириона выявлены хорошо выраженные выступы высотой 6—8 нм

Этиология

- ? В мире около 150 миллионов человек хронически инфицированы вирусом гепатита С и подвергаются риску развития цирроза печени и/или рака печени. Ежегодно более 350 тысяч человек умирают от связанных с гепатитом С болезней печени. Ежегодно 3—4 миллиона человек инфицируются вирусом гепатита С.^[2] На сегодня известно 8 генотипов вируса, подразделяющихся на свыше 100 подтипов.
- ? Источником инфекции являются больные с активным гепатитом С и латентные больные — носители вируса. HCV-инфекция является инфекцией с парентеральным механизмом заражения — через инфицированную кровь и её компоненты, а также через сперму и влагалищные выделения (примерно 3 %). Инфицирование возможно при парентеральных манипуляциях, в том числе в медицинских учреждениях, включая оказание стоматологических услуг, через инъекционное оборудование, при акупунктуре, пирсинге, нанесении татуировок, при оказании ряда услуг в парикмахерских, однако при половых контактах вероятность заболеть гепатитом С гораздо меньше, чем гепатитом В, и сводится к минимальным показателям. В 20 % случаев не удаётся установить способ передачи вируса^[4].
- ? Наиболее опасны, с точки зрения источника, больные с хроническим гепатитом С.

Эпидемиология

- ? От момента заражения до клинических проявлений (период инкубации) проходит от 2 недель до полугода. Наиболее часто клинические проявления наступают через 1,5—2 месяца.
- ? В большинстве случаев никаких клинических проявлений болезни при первичном заражении не возникает и человек долгие годы не подозревает, что болен, но при этом является источником заражения.
- ? Часто люди узнают о том, что они являются переносчиком вируса HCV, при выполнении анализа крови в ходе обычного медицинского обследования или при попытке сдать кровь в качестве донора. Многие люди живут от 20 до 40 лет с вирусом HCV, не становятся серьёзно больными, у них не развивается печёночная недостаточность.
- ? В 2012 году группа специалистов из Бирмингемского университета Великобритании обнаружила генетический материал вируса в клетках эндотелия (внутренней оболочки) стенки сосудов головного мозга. Это объясняет проявления болезни, характерные для поражения центральной нервной системы, в частности, слабость и повышенную утомляемость.

Патогенез

- ? Около 80 % из тех, кто подвергся воздействию вируса, приобретают хроническую инфекцию^[5]. Она определяется наличием вирусной репликации, по крайней мере на протяжении шести месяцев. В течение первых нескольких десятилетий инфекции большинство пациентов не ощущает никаких симптомов или они проявляются минимально^[6].
- ? Хронический гепатит С может проявляться лишь усталостью или умеренным уменьшением интеллектуальной работоспособности^[7]. Хроническая инфекция после нескольких лет может привести к циррозу или раку печени^[8]. Показатели ферментов печени остаются в норме у 7—53 % пациентов^[9]. Поздние рецидивы после лечения случаются, но их трудно отличить от повторного заражения

Клиника

- ? Стеатогепатит (жировое перерождение печени) возникает примерно у половины инфицированных и, как правило, присутствует до развития цирроза^{[10][11]}. Обычно (80 % случаев), это изменение влияет менее чем на треть печени^[10]. По всему миру гепатит С является причиной 27 % случаев цирроза печени и 25 % гепатоцеллюлярной карциномы^[12]. У 10—30 % инфицированных развивается цирроз печени в течение 30 лет^{[8][13]}. Цирроз является более распространённым у инфицированных гепатитом В, Schistosoma, или ВИЧ, у алкоголиков, у лиц мужского пола^[13]. У пациентов с гепатитом С избыток алкоголя увеличивает риск развития цирроза в 100 раз^[14]. При развивающемся циррозе печени в 20 раз больше риск гепатоцеллюлярной карциномы. Эта трансформация происходит со скоростью 1—3 % в год^{[8][13]}.
- ? Инфицирование гепатитом В в дополнение к гепатиту С увеличивает этот риск ещё сильнее^[13]. Цирроз печени может привести к портальной гипертензии, асциту (накопление жидкости в брюшной полости), гематомам или кровотечениям, варикозному расширению вен (особенно в желудке и пищеводе, что опасно скрытым кровотечением), желтухе, и синдрому когнитивных нарушений, известному как печеночная энцефалопатия. Асцит возникает на определённом этапе более чем в половине случаев хронической инфекции.
- ? По данным Минздрава России, через 20—30 лет после инфицирования гепатитом С вероятность развития цирроза печени колеблется от 4 % до 45 %. Прогрессирование фиброза печени имеет нелинейный характер и длится, как правило, в течение 20—40 лет от момента инфицирования. У части больных этот процесс происходит чрезвычайно медленно
- ? Наиболее серьезные внепеченочные проявления хронического гепатита С — криоглобулинемический васкулит, криоглобулинемический нефрит и В-клеточная лимфома.

Клиника

? Диагностика острого гепатита С в большинстве таких случаев должна базироваться на наличии соответствующих данных эпидемического анамнеза за 1—4 месяца до впервые выявленных признаков гепатита С — анти-ВГС, гиперферментемии, нарушении пигментного обмена. Критерии постановки диагноза хронического гепатита С: увеличение печени и селезёнки, повышение печёночных ферментов и анти-ВГС в крови сроком не менее 6 месяцев, при исключении других хронических заболеваний печени, согласно МКБ.

Диагностика

? **Диагностические критерии:**

- ? • Наличие в крови HCV RNA свыше 6 месяцев

?

Жалобы и анамнез

? Хронический гепатит С протекает бессимптомно или малосимптомно и может сопровождаться такими неспецифичными симптомами как:

- ? • Усталость
- ? • Гриппоподобные симптомы
- ? • Боль в суставах
- ? • Зуд
- ? • Нарушение сна и аппетита
- ? • Тошнота
- ? • Депрессия (оценивается у всех пациентов с использованием шкалы Бека)

Диагностика

? При физикальном обследовании на начальной стадии ХГС патологии не выявляется, за исключением незначительной гепатомегалии. По мере прогрессирования заболевания может отмечаться увеличение и уплотнение печени. Спленомегалия и другие стигмы хронического заболевания печени могут проявляться на более поздних стадиях.

? Вирусный гепатит С преимущественно протекает бессимптомно. При переходе хронического гепатита С в цирроз в 6,4% случаев отмечаются симптомы, обусловленные дисфункцией печени и портальной гипертензией:

- ? • Периферические отеки
- ? • Асцит
- ? • Желтуха
- ? • Кровоподтеки и кровотечения
- ? • Звездчатые гемангиомы (телеангиоэктазии)
- ? • Выпадение волос на коже груди и живота (у мужчин)
- ? • Гинекомастия
- ? • Варикозное расширение вен пищевода и желудка
- ? • Нарушение когнитивных функций, связанное с печеночной энцефалопатией.

? В ряде случаев ВГС выявляется у пациентов с ГЦК, которая, как правило, протекает бессимптомно, кроме случаев запущенной стадии, когда опухоль достигает значительных размеров, вызывая ухудшение функции печени (желтуха, асцит, печеночная энцефалопатия), боли в верхнем правом квадранте, астенизацию и потерю веса.

Физикальное обследование:

?

Исследования, необходимые для всех пациентов с ВГС

- ? ОАК с подсчетом тромбоцитов. Могут быть выявлены анемия (в результате гиперспленизма, кровотечений из ВРВ), лейкопения, тромбоцитопения (в результате гиперспленизма и прямого миелодепрессивного влияния ВГС), ускорение СОЭ (при инфекционных осложнениях).

Лабораторные исследования

? - anti-HCV, маркеры других парентеральных инфекций таких как ВГВ (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc total/IgM), ВГД (anti-HDV у носителей HBsAg), ВИЧ (anti-HIV), а также (при подозрении на острый гепатит) ВГА (anti-HAV) и ВГЕ (anti-HEV)

?

**Серологические исследования
(ИФА/ИХА) включают:**

- ? Качественное определение HCV RNA с помощью высокочувствительной ПЦР в режиме реального времени с нижним лимитом определения 15 МЕ/мл на автоматических анализаторах закрытого типа.

В целом, вирусологическая диагностика проводится исходя из следующих принципов:

- ? • Определение anti-HCV – первая линия диагностики ВГС (рекомендация A1)
- ? • В случае подозрения на острый ВГС или у иммуносупрессивных пациентов необходимо определение HCV RNA (рекомендация A1)
- ? • Если тест на anti-HCV положительный, необходимо определить HCV RNA, чувствительным молекулярным методом (рекомендация A1)
- ? • Пациенты с положительным тестом anti-HCV и отрицательным молекулярным тестом на HCV RNA должны быть протестированы на HCV RNA через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса (рекомендация A1).

Молекулярная диагностика включает:

Маркеры	Интерпретация	Дальнейшая тактика
anti-HCV (+) HCV RNA (+)	• ВГС	Установление активности и стадии заболевания, при определении показаний к ПВТ – количественный тест ПЦР и генотипирование
anti-HCV (–) HCV RNA (+)	• Лабораторная ошибка • ОГС (в первые недели) – ИФА (+) в 50% в момент острых проявлений, поэтому ПЦР при подозрении на ОГС проводится во всех, в том числе, ИФА (–) случаях • ВГС у лиц с иммуносупрессией – Пациенты, получающие иммуносупрессивные препараты – Находящиеся на гемодиализе – После трансплантации – Пациенты с ВИЧ-инфекцией	ИФА и ПЦР в динамике
anti-HCV (+) HCV RNA (–)	- Выздоровевшие пациенты после перенесенного гепатита С (пастинфекция) - Ложноположительный результат ИФА - Пассивно приобретенные антитела во время гемотрансфузии - Пассивно приобретенные ребенком антитела матери - Интермиттирующая виремия - Низкая вирусная нагрузка < лимита определения	ПЦР через 3 месяца для подтверждения элиминации вируса

- 2 **Пункционная биопсия печени (ПБП)** – относительно безопасный метод оценки морфологических изменений печени у пациентов с ХГС. ПБП позволяет оценить выраженность фибротического процесса и некровоспалительных изменений. Результаты ПБП легко интерпретируются и поддаются полуколичественной оценке. ПБП проводится в динамике с целью оценки прогрессирования поражения печени при ХГС. ПБП – единственный доступный метод, позволяющий оценить вклад сопутствующих заболеваний (стеатогепатит, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и т.д.) в патологическом процессе и их влияние на течение и эффективность лечения ХГС. Необходимо помнить, что ПБП имеет ряд ограничений. В частности, имеет значение опыт врача, проводящего пункцию, и морфолога, оценивающего морфологические изменения; малый объем образцов ткани печени; инвазивность и дискомфорт для пациентов; риск развития осложнений. ПБП требует строгого выполнения правил ее выполнения в условиях специализированных отделений и наличия квалифицированных морфологов

Пункционная биопсия печени

Проведение ПБП требует соблюдения следующих правил:

1. Перед проведением биопсии необходимо четко сформулировать показания к ее выполнению.

2. Всем пациентам перед выполнением биопсии печени должно быть выполнено УЗИ ОБП. Данное исследование позволяет выявить анатомический вариант строения печени и наличие очаговых образований в ее паренхиме, что может потребовать проведения прицельной биопсии под визуальным контролем.

3. В течение недели перед проведением пункции необходимо определить количество тромбоцитов и протромбиновое время (ПВ), либо протромбиновый индекс (ПИ)

- Если количество тромбоцитов $\geq 90\ 000 / \text{мм}^3$, то манипуляцию можно выполнять рутинным способом (чрескожная биопсия печени)
- Если ПВ удлинено менее чем на 3 сек. в сравнении с контрольным значением (предоставляется лабораторией, в которой выполняется исследование образца крови), ПИ не менее 70%, тромбиновое время (ТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) не превышают 1,5 нормы, биопсию можно проводить чрескожным доступом
- Во всех других случаях решение о выполнении биопсии печени принимается на индивидуальной основе путем оценки пользы и риска от планируемой манипуляции. В случае строгой необходимости в проведении биопсии печени у пациентов с гипокоагуляцией или низким количеством тромбоцитов в некоторых случаях может быть оправдана заместительная терапия

4. Перед биопсией необходимо подписать у пациента информированное согласие, в котором доступно описана методика манипуляции и возможные осложнения.

5. Во время выполнения биопсии врач и пациент должны быть в постоянном контакте. Больной четко и своевременно должен выполнять команды врача. При повышенной возбудимости пациента и отсутствии признаков печеночной недостаточности возможно назначение седативных препаратов.

6. Выбор иглы для биопсии целесообразно осуществлять с учетом личного опыта оператора. В повседневной практике удобны в применении иглы Менгини и иглы типа Tru-cut.

7. Врачи, личный опыт которых не превышает 20 манипуляций, выполняют биопсию в присутствии и под контролем более опытного доктора в условиях специализированного гепатологического центра.

8. В случае «пустой» биопсии (не удастся получить ткань или ее количество недостаточно для морфологического исследования), особенно у больных с выраженным фиброзом ткани или циррозом печени, возможно одномоментное проведение повторного забора, что не сопровождается увеличением риска осложнений.

9. Активное наблюдение пациентов в течение 8 часов и первой ночи после манипуляции должно проводиться в условиях медицинской организации. Оценка результатов ПБП проводится с применением полуколичественных шкал описания степени некро-воспалительных изменений и стадии фиброза ткани печени (см. Таблицы 3 и 4).

Диагноз гистологический	METAVIR	Knodell (IV)	Ishak
ХГ минимальной активности	A1	0-3	0-3
ХГ слабовыраженно й активности	A1	4-5	4-6
ХГ умеренной активности	A2	6-9	7-9
ХГ выраженной активности	A3	10-12	10-15
ХГ выраженной активности с мостовидными некрозами	A3	13-18	16-18

Морфологическая диагностика степени
некротического воспаления печени

- ? • Гепатит В и другие вирусные гепатиты
- ? • Алкогольный гепатит
- ? • Аутоиммунный гепатит
- ? • Первичный билиарный цирроз и склерозирующий холангит
- ? • Болезнь Вильсона-Коновалова
- ? • Гемохроматоз
- ? • Дефицит альфа-1-антитрипсина
- ? • Медикаментозное повреждение печени
- ? • Неалкогольный стеатогепатит
- ? • Сопутствующая ВИЧ-инфекция

**Дифференциальный
диагноз:**

- ? • Эрадикация ВГС с целью предотвращения развития цирроза печени, ГЦК и смерти (рекомендация A1)
- ? • У пациентов с циррозом печени – снижение частоты декомпенсации и риска ГЦК (для данной группы пациентов необходимо продолжать скрининг ГЦК) (рекомендация A1)
- ? • Конечная точка терапии – устойчивый вирусологический ответ (УВО) – неопределяемый уровень HCV RNA (<15 МЕ/мл) на 24 неделе после окончания терапии (рекомендация A1)

Цели лечения

- 2 Основой лечения ХГС является ПВТ на основе комбинации пегилированных интерферонов, рибавирина, а также агентов прямого противовирусного действия (телапревира или боцепревира). Список лекарственных средств, одобренных для лечения ХГС в РК, представлен в Таблице 9. После одобрения в РК других противовирусных препаратов их следует применять в соответствии с официально утвержденной инструкцией

Медикаментозное лечение

Список лекарственных средств, одобренных для лечения ХГС в РК

Фармакотерапевтическая группа	МНН	Форма выпуска
Интерфероны. Код АТС L03AB11	Пегилированный интерферон альфа-2a	Раствор для инъекций 180 мкг/0,5 мл
Интерфероны. Код АТС L03AB10	Пегилированный интерферон альфа-2b	Раствор для инъекций 50 мкг/0,5 мл 80 мкг/0,5 мл 100 мкг/0,5 мл 120 мкг/0,5 мл 150 мкг/0,5 мл
Противовирусные препараты прямого действия. Нуклеозиды. Код АТС J05AB04	Рибавирин	Капсулы/таблетки 200 мг
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы. Код АТС J05AE11	Телапревир	Таблетки 375 мг
Противовирусные препараты прямого действия. Ингибитор протеазы Код АТС J05AE12	Боцепревир	Капсулы 200 мг

- ? • Все пациенты с ХГС с компенсированным заболеванием печени должны быть рассмотрены в качестве кандидатов для назначения терапии (рекомендация A1)
- ? • Лечение пациентов со стадией фиброза F3-F4 по METAVIR должно проводиться в первоочередном порядке (рекомендация A1)
- ? • Лечение пациентов со стадией фиброза F2 по METAVIR показано в плановом порядке
- ? • У пациентов с менее тяжелым заболеванием (F0-F1) проведение терапии может быть рассмотрено в индивидуальном порядке (рекомендация B1)

Показания для начала ПВТ:

?

Абсолютные противопоказания:

- ? • Неконтролируемая депрессия
- ? • Психоз
- ? • Эпилепсия
- ? • Неконтролируемые аутоиммунные заболевания
- ? • ЦП (Чайлд-Пью В7 и выше)
- ? • Беременность и нежелание соблюдения контрацепции
- ? • Тяжелые сопутствующие заболевания
- ? – Сердечная недостаточность
- ? – Плохо контролируемый СД
- ? – Плохо контролируемая артериальная гипертензия
- ? – Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- ? • Другие, указанные в инструкциях по применению препаратов

Противопоказания для начала ПВТ

- ? • Частота носительства anti-HCV у беременных в популяции РК не превышает 2%
- ? • Наличие хронической инфекции ВГС при компенсированном заболевании печени не является противопоказанием для вынашивания беременности, естественного родоразрешения и грудного вскармливания
- ? • Риск инфицирования детей, рожденных от матерей, инфицированных HCV, составляет 1-5%
- ? • ПВТ во время беременности абсолютно противопоказана

Беременные с ХГС

- ? • Выраженная активность заболевания
- ? • Декомпенсация заболевания печени (включая осложнения цирроза печени)
- ? • Определение показаний и подготовка к трансплантации печени
- ? • Пункционная биопсия печени
- ? • Начальный период двойной противовирусной терапии, особенно у пациентов с прогнозируемыми побочными явлениями
- ? • Начальный период тройной противовирусной терапии
- ? • Побочные явления в результате противовирусной терапии (цитопении, инфекции, психоневрологические нарушения и другие побочные явления средней и тяжелой степени)

**Показания для плановой
госпитализации:**

- ? По состоянию на 2016 год не существует утверждённых вакцин, которые защищали бы от заражения гепатитом С. Тем не менее, несколько вакцин находятся в стадии разработки и некоторые из них показали обнадеживающие результаты^[20].
- ? Сочетание стратегий снижения вреда, таких как предоставление новых игл и шприцев, а также лечения от злоупотребления психоактивными веществами, снижает риск заражения гепатитом С у потребителей инъекционных наркотиков примерно на 75 %^[21].
- ? Важны скрининг доноров крови и соблюдение универсальных мер предосторожности в медицинских учреждениях^[7]. В тех странах, в которых снабжение стерильными шприцами недостаточно, лекарства следует по возможности назначать в пероральных формах (таблетки, капсулы и т. д.), а не в инъекционных^[12].

Профилактика

- Гепатит С относится к социально значимым заболеваниям не только в связи с широкой распространенностью, но и с особым отношением к этому заболеванию в обществе. Недостаточная информированность как пациентов, так и социума в целом, низкий уровень медицинского знания в обществе приводят к особой стигматизации и социальной изоляции пациентов. Все вышесказанное может привести к ограничениям в трудоустройстве, пристрастному отношению в обществе, семейным конфликтам, нарушению социальной адаптации и психологическим стрессам.

Заключение