

УДК 616.36-002

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

Н. И. Кузнецов

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия**HEPATITIS B**

N. I. Kuznetsov

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© Н. И. Кузнецов, 2012 г.

В лекции изложены основные представления об эпидемиологии, клинических проявлениях, лечении и профилактике вирусного гепатита В.

Ключевые слова: вирусный гепатит, пути заражения, лечение, профилактика.

The basic concepts of epidemiology, clinical manifestations, treatment and prevention of the hepatitis B are presented in this lecture.

Keywords: hepatitis B, contamination paths, treatment, prevention.

Определение. Вирусный гепатит В (ВГВ) — вирусное антропонозное инфекционное заболевание с гемоконтактным механизмом передачи. Заболевание характеризуется циклически протекающим гепатитом, сопровождающимся в ряде случаев желтухой и возможной хронизацией.

Эпидемиология. Инфицированность вирусом гепатита В (HBV) в мире очень высока. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), практически каждый третий человек в мире инфицирован вирусом гепатита В, а 400 млн человек поражены этой хронической инфекцией. Неблагополучная эпидемиологическая ситуация по вирусному гепатиту В сохраняется и на территории Российской Федерации. В Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2011 году», представленном Федеральным центром гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, отмечается, что за последние 5 лет заболеваемость острыми гепатитами снизилась в 2,5 раза — с 20,5 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 8,33 в 2011 г. При этом заболеваемость хроническими вирусными гепатитами В и С суммарно за указанный период увеличилась на 2,75% и составила 53,64 на 100 тыс. населения против 52,55 в 2007 г.

Экспертами ВОЗ показано, что распространенность HBV-инфекции на той или иной территории зависит от того, в каком возрасте происходит инфицирование населения. Высокий уровень распространенности HBV-инфекции (до 8%) отмечен в странах, где инфицирование происходит в перинатальном периоде или в раннем детском возрасте (Юго-Восточная Азия, страны Африки

к югу от Сахары), при этом у 70–90% населения этих стран выявляются серологические признаки перенесенной HBV-инфекции. Россия относится к странам со средним уровнем распространения HBV-инфекции от 2% в европейской части до 8–10% на востоке РФ (Тува, Якутия). Такие колебания уровня инфицированности наблюдаются в тех странах, где имеется смешанный характер инфицирования (новорожденные, маленькие дети и взрослые). Серологические признаки перенесенной HBV-инфекции на данных территориях обнаруживают у 10–60% населения.

Единственный источник HBV — человек с различными формами заболевания. Вирус обнаруживают практически во всех биологических средах организма — в крови, сперме, слюне, моче, желчи, грудном молоке, вагинальном секрете, ликворе, синовиальной жидкости, слезах. Основным патогенным фактором передачи вируса является кровь. Достаточно 0,0005 мл инфицированной крови, чтобы произошло заражение HBV. Гемоконтактный механизм заражения гепатитом В может реализоваться различными путями. Выделяют естественные и искусственные пути передачи. Естественные пути — это половой, вертикальный и контактно-бытовой. По данным референс-центра по надзору за гепатитами (Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора), доля естественных путей передачи вируса в 2010 г. составила 35,3%. Контактно-бытовой путь передачи чаще наблюдается среди детей в семьях больных хроническим гепатитом В при пользовании общими предметами личной гигиены. Удельный вес вертикального заражения из всех путей передачи

возбудителя гепатита В составил в 2010 г. около 1,0%. Вертикальное инфицирование в основном происходит в период родов от матерей — носителей HBsAg, при этом риск инфицирования возрастает, если у матери отмечено активное размножение вируса. Риск инфицирования составляет примерно 70–90%.

Искусственные пути передачи гепатита В реализуются при немедицинском внутривенном введении психоактивных веществ (наркотиков), а также при проведении косметических процедур (маникюр, педикюр), пирсинга и других манипуляций, в том числе медицинских, сопровождающихся повреждением кожи и слизистых оболочек. В структуре путей передачи острых гепатитов В в 2010 г. доля заражения при употреблении инъекционных психоактивных препаратов составила 14,4%, а доля инфицирования при различных медицинских манипуляциях — около 3,8%.

Этиопатогенез. Возбудитель вирусного гепатита В — ДНК-содержащий вирус, относящийся к семейству гепаднавирусов. Вирус обладает высокой устойчивостью. При температуре 100 °С погибает в течение 2–10 мин, при комнатной температуре может сохраняться до 3–6 мес, в высушенной плазме — 25 лет. При автоклавировании (120 °С) вирус полностью уничтожается только через 5 мин, а при воздействии сухого жара — через 2 ч. Вирус гепатита В имеет сложную антигенную структуру. Липопротеиновая оболочка содержит поверхностный антиген (HBsAg), в структуру нуклеокапсида входят ДНК, ДНК-полимераза, протеинкиназа, ядерный антиген (HBeAg) и его субъединица HBeAg, секретируемая в кровь. Антигены вируса и соответствующие им антитела являются маркерами различных стадий развития инфекционного процесса.

Наличие в сыворотке крови человека HBsAg свидетельствует об инфицировании HBV. Этот антиген обнаруживается в сыворотке крови спустя 4–6 нед после заражения и сохраняется в крови вплоть до периода реконвалесценции. Циркуляция HBsAg в крови более 6 мес свидетельствует о возможности развития хронической формы заболевания. Однако отрицательный результат исследования сыворотки крови на HBsAg не исключает полностью наличия HBV-инфекции, если у пациента имеются эпидемиологические и клинические данные, указывающие на вероятное инфицирование вирусом гепатита В. У таких пациентов должна быть обязательно исследована сыворотка крови на антитела к ядерному или сердцевидному антигену (анти-HBe) и ДНК вируса.

Антитела к поверхностному антигену (анти-HBs) начинают обнаруживаться в крови спустя 3–4 мес после исчезновения HBsAg. Анти-HBs рассматривают как критерий развития постин-

фекционного защитного иммунитета и выздоровления после острого гепатита В.

HBsAg выявляется только в биоптатах печени. Антитела к нему (анти-HBs IgM) появляются при остром гепатите В еще до появления желтухи или в первые дни разгара болезни. Они циркулируют в крови до 3–5 мес. Анти-HBs IgM являются маркером активного размножения вируса и указывают на остроту процесса. Циркуляция этих антител в крови более 6 мес характерна для угрозы развития хронического гепатита. Анти-HBs IgM являются самыми стойкими скрининговыми маркерами острого гепатита В и сохраняются в крови при любой форме тяжести. Анти-HBs IgG обычно обнаруживаются несколько позже и указывают на окончание репликации вируса. Они могут сохраняться продолжительное время. Кроме того, они могут быть маркером латентной формы хронического гепатита В.

HBeAg (антиген инфекционности) свидетельствует о высокой репликативной активности вируса. В крови этот антиген определяется чуть позже HBsAg. Циркуляция в крови HBeAg более 6 мес указывает на развитие хронического вирусного гепатита В. Антитела к HBeAg (анти-HBe) появляются сразу после его исчезновения.

ДНК HBV при острой форме заболевания определяется в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) одновременно с HBsAg. Длительная циркуляция в крови ДНК HBV, более 6 мес, и ее высокое содержание также свидетельствуют об угрозе хронизации заболевания.

Взаимодействие вируса с клеткой в организме человека может осуществляться двумя способами — либо репликативным, либо интегративным. При репликативном способе происходит активное размножение вируса, а при интегративном способе вирус находится в клетке в пассивном состоянии. Вирус гепатита В не оказывает прямого цитопатогенного действия на гепатоциты. Основная роль в патогенезе развития заболевания принадлежит иммуноопосредованному механизму поражения гепатоцитов. При адекватном иммунном ответе будет наблюдаться тяжелое течение болезни, но результатом этого является более полная элиминация вируса. При слабом иммунном ответе развивается легкое или стертое течение заболевания, так как цитолиз инфицированных гепатоцитов недостаточен. При легкой или стертой форме вероятность развития хронического процесса значительно выше, чем при тяжелых формах острого вирусного гепатита В. После перенесенного острого гепатита В развивается стойкий длительный иммунитет.

Клиника. После контакта с вирусом гепатита В у человека могут развиваться различные клинико-морфологические варианты HBV-инфекции:

от бессимптомных до злокачественных форм (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома). Доля безжелтушных, субклинических форм HBV-инфекции может составлять до 95%.

Инкубационный период острого вирусного гепатита В может колебаться от 42 до 180 дней, в среднем составляет 60–120 дней. Заболевание начинается постепенно. Начальный или преджелтушный период длится в среднем 7–14 дней. Если заражение связано с переливанием крови, начальный период может быть короче. У большинства пациентов заболевание начинается с незначительных признаков интоксикации и диспепсических симптомов. Одновременно пациенты могут предъявлять жалобы на боли в крупных суставах, которые усиливаются по ночам и в утренние часы. У части больных в этот период на коже могут появляться различные уртикарные высыпания, сохраняющиеся 1–2 дня. Повышения температуры тела при острой форме гепатита В в начальный период, как правило, не наблюдается. В 5–7% случаев первыми проявлениями заболевания могут быть потемнение мочи, иктеричность склер и кожи.

Началом желтушного периода считается изменение цвета мочи. Обычно этот период продолжается 3–4 нед. Больные предъявляют жалобы на слабость, снижение аппетита, тошноту и даже рвоту. У некоторых пациентов отмечается зуд кожи. Печень увеличена, при пальпации гладкая, эластичная, чувствительная. У пациентов может наблюдаться увеличение селезенки. Интенсивность желтухи нарастает в течение 1,5–2 нед и достигает максимума к концу 2-й — началу 3-й нед желтушного периода. В анализах периферической крови выявляется лейкопения с лимфо- и моноцитозом, другие показатели крови практически остаются без изменений.

Для желтушного периода острого гепатита В характерны длительность и стойкость симптомов болезни. Нормализация активности биохимических показателей при остром вирусном гепатите В, как правило, происходит к 35–60-му дню болезни в зависимости от формы тяжести заболевания.

Помимо типичного клинического варианта острого вирусного гепатита В семейный врач в своей практике может встретиться еще с двумя вариантами течения острой формы гепатита В. Это острый бессимптомный гепатит В и острый персистирующий гепатит В. Диагноз первого из этих двух вариантов можно поставить только ретроспективно, если обследовать людей, контактных по острому гепатиту В, на наличие у них анти-HBs и анти-HBc. Обследование на эти антитела проводят не ранее чем через 3 мес после возможного контакта. Острый персистирующий гепатит В характеризуется нормальными показателями уровня билирубина, умеренным повышением актив-

ности аланинаминотрансферазы (в 2–2,5 раза выше нормы). При исследовании сыворотки крови HBsAg у этих пациентов не определяется, но реакция на анти-HBs и анти-HBc положительная. Выявляется также положительная реакция ПЦР на ДНК вируса гепатита В, которая свидетельствует о продолжающейся репликации вируса и высоком риске перехода этой формы острого гепатита в хроническую.

Наиболее часто в своей практике семейный врач встречается с больными хроническим гепатитом В. Хроническая форма вирусного гепатита В часто протекает без выраженных клинических симптомов. Нередко она выявляется случайно и устанавливается на основании результатов лабораторных исследований (повышение уровня аланинаминотрансферазы — АЛТ, выявление маркеров HBV) и УЗИ печени. Определяющий фактор в проявлении клинических симптомов хронического вирусного гепатита В — репликативная активность возбудителя.

Формой хронического гепатита В с неопределяемым низким уровнем репликативной активности является носительство вируса гепатита В. Этот вариант хронического гепатита В характеризуется доброкачественным бессимптомным течением при нормальных биохимических показателях крови.

Хронический HBeAg-положительный/негативный гепатит В в отличие от носительства характеризуется различным по активности определяемым уровнем репликации вируса. Первыми симптомами заболевания могут быть жалобы больных на быструю утомляемость, ухудшение общего самочувствия, слабость, головную боль, снижение работоспособности, чувство усталости. Первыми проявлениями заболевания могут быть ухудшение аппетита, непереносимость жирной пищи, ощущение горечи во рту, чувство тяжести в эпигастриальной области, тошнота. Часто единственным признаком хронического гепатита является гепатомегалия.

Показателями прогрессирования хронического гепатита являются характеристика и частота обострений, которые могут быть вызваны различными факторами (сопутствующие заболевания, нарушение диеты). Обострение хронического гепатита может быть как с выраженными клиническими признаками, так и без них — «биохимическое обострение». Признаком «биохимического обострения» является повышение уровня АЛТ при отсутствии клинических признаков.

Диагностика вирусного гепатита В. Стандартные лабораторные исследования, проводимые у пациента при подозрении на наличие острого вирусного гепатита В, одинаковы для всех острых вирусных гепатитов. Стандарт лабораторного об-

следования включает клинический анализ крови с определением тромбоцитов; общий анализ мочи и определение в моче желчных пигментов. При проведении биохимического анализа крови исследуются уровень билирубина, активность аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), тимоловая проба, протромбиновый индекс. Обязательным является иммунологическое исследование на все виды острого гепатита: анти-НАVIgM, HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HCV.

При исключении острого вирусного гепатита, но положительных результатах HBsAg семейный врач должен провести комплексное клинко-лабораторное и инструментальное обследование пациента для исключения хронического гепатита В.

Комплексное лабораторно-инструментальное исследование включает:

- клинические анализы крови, мочи;
- биохимическое исследование крови: билирубин и его фракции, активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, общий белок, альбумин, тимоловая проба, протромбиновый индекс, альфа-фетопротеин, иммуноглобулины;
- УЗИ органов брюшной полости;
- исследование крови на маркеры гепатита В методом ИФА: анти-HBc IgM, анти-HBc IgG, HBeAg, анти-HBe, анти-HDV IgG;
- исследование крови на ДНК HBV методом качественной ПЦР.

Признаками, указывающими на возможность наличия хронического гепатита по данным УЗИ органов брюшной полости, являются: изменение эхогенности паренхимы печени, сужение печеночных вен, уплотнение и утолщение их стенок, признаки сопутствующего холецистита и панкреатита, расширение воротной и селезеночной вен, спленомегалия, увеличение абдоминальных лимфатических узлов в воротах печени и селезенки. Одним из важнейших критериев подтверждения диагноза хронический вирусный гепатит является наличие фиброза печени. В амбулаторно-поликлинических условиях для выявления наличия фиброза применяется метод эластографии печени с использованием аппарата «Фиброскан». После получения всех результатов обследования для окончательного подтверждения диагноза показана консультация врача-инфекциониста или гастроэнтеролога.

Лечение. В соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.1.2341-08 по профилактике вирусного гепатита В все больные с подозрением на острый гепатит В и больные хроническим вирусным гепатитом В при наличии обострения подлежат обязательной госпитализации. Больные хроническим вирусным гепатитом В, находящиеся в ремиссии, в специальной диете не нуждаются. Таким пациентам рекомендуется лишь

ограничение жирной, жареной и острой пищи, а также полное исключение алкоголя.

Противовирусная терапия проводится пациентам с хроническим вирусным гепатитом для улучшения качества и продолжительности жизни за счет предотвращения прогрессирования болезни в цирроз печени. Критерием излечения после противовирусной терапии считается клиренс или сероконверсия HBsAg. Противовирусная терапия хронического гепатита В проводится в амбулаторно-поликлинических условиях. Перед началом противовирусной терапии должно быть проведено обследование пациента, которое включает клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин), вирусологический анализ крови (вирус гепатита С, ВИЧ), исследование уровней гормонов щитовидной железы, эластографию печени, рентгенографию грудной клетки, ЭКГ, развернутую иммунограмму, определение аутоиммунных антител (ANA, SMA, анти-LKM-1).

Лечение показано пациентам с активной репликацией вируса гепатита В при вирусной нагрузке от 2000 МЕ/мл и выше с повышенным уровнем АЛТ и стадией фиброза F2–F4 вне зависимости от наличия или отсутствия HBeAg.

Для противовирусной терапии хронического гепатита В (ХГВ) применяют две группы препаратов: интерфероны и аналоги нуклеозидов. Интерфероны обладают двойным механизмом действия (иммуномодулирующий и антивирусный). Препаратом выбора при назначении интерферонов является пегилированный интерферон- α (ПИФН α -2a 180 мкг, ПИФН α -2b 1,5 мкг/кг массы тела). Препарат вводят 1 раз в неделю подкожно (внутримышечно) на протяжении 48 нед. Последние контролируемые исследования показали большую эффективность двухлетней терапии у HBeAg-негативных пациентов. При определении длительности курса противовирусной терапии интерфероном следует учитывать, что на территории Российской Федерации преимущественно распространен HBeAg-негативный вариант хронического гепатита В, и поэтому пациентам, проживающим на территории нашей страны, целесообразно проводить курс длительностью 72 нед.

При интерферонотерапии у больных могут наблюдаться побочные эффекты, которые в ряде случаев требуют снижения дозы, а иногда и отмены препарата. Терапию проводят под контролем врача-инфекциониста или гастроэнтеролога, имеющего опыт проведения противовирусной терапии хронических гепатитов. Мониторинг терапии осуществляется ежемесячно и включает: клинический осмотр, контроль показателей периферической крови и определение активности АЛТ. Уровень ДНК HBV и HBsAg оценивают на 12-й, 24-й,

48-й и 72-й нед лечения. Назначение препаратов интерферона способствует более стойкому вирусологическому ответу, чем назначение аналогов нуклеозидов. Длительность терапии интерферонами до 72 нед может приводить к элиминации HBsAg уже после лечения. В отличие от интерферонов аналоги нуклеозидов обладают только антивирусным эффектом. Снижение вирусной репликации при их назначении наступает быстро, но после их отмены часто возобновляется. Противовирусная терапия ХГВ проводится следующими аналогами нуклеозидов: энтекавир, тенофовир, телбивудин, ламивудин, все они зарегистрированы в РФ. Данные препараты используются также при неэффективности интерферонотерапии и при развитии нежелательных явлений, требующих ее отмены.

Энтекавир назначается в дозе 0,5 мг, тенофовир — 300, телбивудин — 600, ламивудин — 100 мг внутрь однократно каждый день в фиксированные часы суток. Препаратами выбора являются энтекавир и тенофовир. Курс противовирусной терапии нуклеозидами длительный. Его продолжительность определяется наступлением стойкого эффекта либо развитием резистентности к препаратам и составляет более 2 лет.

Профилактика вирусного гепатита В. Первичная неспецифическая профилактика предусматривает соблюдение стандартных эпидемиологических правил по предотвращению передачи вируса (использование одноразового медицинского инструментария, индивидуальных предметов

личной гигиены у носителей вируса, барьерная контрацепция и др.).

Специфическая профилактика гепатита В проводится в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, утвержденным Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 31 января 2011 г. № 51. Согласно данному приказу, всех здоровых новорожденных прививают по схеме 0–1–6 мес. Первая вакцинация осуществляется в первые 12 ч жизни, вторая — через 1 мес, а третья — через 6 мес после первой. Детям, рожденным от матерей, инфицированных вирусом гепатита В, вакцинацию проводят по схеме 0–1–2–12 мес. Здоровые взрослые прививаются также по схеме 0–1–6. Защитным титром считают титр антител (анти-HBs) не менее 10 МЕ/л.

Обследование на HBV перед вакцинацией не проводят. Ревакцинация в Национальном календаре прививок не предусмотрена, но производители вакцин рекомендуют проводить ее однократно через 5–7 лет после вакцинации. Ревакцинация обязательно должна проводиться больным, находящимся на гемодиализе, при снижении у них защитного титра анти-HBs.

Вакцинацию проводят с помощью рекомбинантных дрожжевых вакцин. Все рекомбинантные дрожжевые вакцины взаимозаменяемы.

Вакцины для профилактики гепатита В, зарегистрированные в России, представлены в таблице. Кроме того, вакцина гепатита В входит в состав некоторых комбинированных вакцин.

Таблица

Вакцины для профилактики гепатита В

Вакцина	Страна	Детская доза	Взрослая доза
Энджерикс В	Бельгия	0,5 мл/10 мкг HBsAg (от 0 до 15 лет)	1 мл/20 мкг HbsAg (с 16 лет)
Эувакс В	Корея	0,5 мл/10 мкг HBsAg (от 0 до 15 лет)	1,0 мл/20 мкг HbsAg (с 16 лет)
HB-Vax-II (Эйч-Би-Вакс-2)	США — Голландия	0,5 мл/5 мкг HbsAg (от 0 до 19 лет)	1,0 мл/10 мкг HBsAg (с 20 лет)
Эбер-Биовак	Куба — Россия	0,5 мл/10 мкг HbsAg (от 0 до 10 лет)	1,0 мл/20 мкг HBsAg (для взрослых и детей старше 10 лет)
Шанвак В	Индия	0,5 мл/10 мкг HBsAg (от 0 до 15 лет)	1 мл/20 мкг HbsAg (с 16 лет)
Комбиотех	Россия	0,5 мл/10 мкг HbsAg (от 0 до 19 лет)	1 мл/20 мкг HBsAg (для лиц старше 19 лет)

Примечание: все вакцины вводят внутримышечно (взрослым и детям старшего возраста вводят в область дельтовидной мышцы, детям до 2 лет — в переднебоковую поверхность бедра).

Заключение. Проблема вирусного гепатита В остается актуальной ввиду широкой распространенности инфекции, легкости реализации путей передачи, возможности развития хронических форм. Особую актуальность проблема вирусного гепатита В имеет для врачей первичной медико-санитарной помощи. Знание этиологии, патогене-

за и особенностей специфической диагностики вирусного гепатита В позволит семейным врачам выявлять не только клинически выраженные, но и латентно протекающие формы.

Диагностика этих форм заболевания будет способствовать уменьшению распространенности HBV-инфекции.

Литература

1. *Гастроэнтерология*: Национальное руководство / Под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 704 с.
2. *Инфекционные болезни*: Национальное руководство / Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1056 с.
3. Лобзин Ю. В., Жданов К. В., Волжанин В. М. Вирусные гепатиты. — СПб: Фолиант, 2003. — 192 с.
4. Майер К. П. Гепатит и последствия гепатита (практич. рук-во, пер. с нем.). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 720 с.
5. *Руководство по инфекционным болезням* / Под общ. ред. Ю. В. Лобзина. — СПб: Фолиант, 2003. — 1034 с.
6. *Рациональная фармакотерапия в гепатологии*: Руководство для практикующих врачей / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов, П. О. Богомолов, М. В. Мамаева и др.; под общ. ред. В. Т. Ивашкина, А. О. Буеверова. — М.: Литтерра, 2009. — 296 с.
7. *О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году*: Государственный доклад. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. — 431 с.
8. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2011 году*: Государственный доклад. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. — 316 с.

Автор:

Кузнецов Николай Ильич — д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Адрес для контакта: meri-kuz@mail.ru