Министерство здравоохранения Украины

Днепропетровская государственная медицинская академия

Реферат на тему:

"Современные взгляды на этиологию, патогенез и диагностику гепатитов

*Выполнил*: студент 6 курса, 2-го мед. ф-та, 6 десятка Сухачев В.А.

Днепропетровск

2002

План:

1. Классификация хронических заболеваний печени.

2. Клинические проявления, особенности течения хронических штатов в зависимости от этиологии.

3. Дифференциальная диагностика невирусных и не аутоиммунных болезней печени.

4. Осложнения хронических гепатитов. Печеночная энцефалопатия, портальная гипертензия, цирроз печени.

5. Лечение хронических гепатитов.

**Гепатит** - это диффузный воспалительный процесс печени. Он может быть вызван следующими причинами:

·       вирусы гепатита А (HAV), гепатита В (HBV), гепатита С (HCV), гепатита D (HDV), гепатита Е (HEV), гепатита G (HGV)

·       яды, токсические вещества и лекарства (например, грибы-поганки, передозировка парацетамола, алкоголь)

·       в ряде случаев установить причину не удается, например при аутоиммунном гепатите.

Многие вирусы вызывают системное заболевание, включающее в себя гепатит. Специфические вирусы гепатита (А, В, С, D, E, G) вызывают повреждение главного органа-мишени, т.е. печени, однако могут поражаться и другие органы и ткани.

В Таблице 1 приведена классификация вирусов гепатита, а в Таблице 2 - пути их передачи.

# Таблица 1. Классификация вирусов гепатита

                                                Вирус

                HAV       HBV        HCV        HDV       HEV

## Тип нуклеиновой кислоты               РНК        ДНК       РНК        РНК        РНК

Хронизация         Нет         Да           Да           Да           Нет

Наличие вакцины               Да           Да           Нет         Эффективна HBV вакцина       Нет

## Таблица 2. Пути передача вирусов гепатита

 Путь передачи                                    Вирус

                HAV       HBV        HCV        HDV       HEV

Через кишечник (пища/питьевая вода)         Да           Нет         Нет         Нет         Да

Через шприцы и иглы       Нет         Да           Да           Да  (если уже имеется HBV)  Нет

Гетеросексуалы Нет         Да           ? редко  ? редко  Нет

Гомосексуалисты (мужчина-мужчина)       Да           Да           ? редко  ? редко  Нет

От матери к ребенку          Да           Да           ? редко  ? редко  ?

Острые гепатиты в большинстве случаев протекают легко. При печеночно-клеточной недостаточности появляется склонность к образованию кровоизлияний и кровотечениям, а также сонливость, прогрессирует желтуха. В стационаре проводят поддерживающую терапию (внутривенное введение жидкости), контролируют показатели крови и коррегируют биохимические изменения (например, очень низкие уровни глюкозы). Большинство больных выздоравливают, однако иногда наблюдаются случаи смерти от тяжелой или фульминантной печеночно-клеточной недостаточности. Причинами смерти при остром гепатите являются печеночно-клеточная недостаточность, кровотечения, развитие тяжелой бактериальной инфекции или почечная недостаточность.

# Таблица 3. Общие признаки острого вирусного гепатита

                 Вирус

                HAV       HBV       HCV       HDV       HEV

Инкубационный период   2-6 недель             8-24 недели           6-12 недель           Варьирует: коинфекция против суперинфекции               2-6 недель

Наиболее информативный метод диагностики          Анти-HAV (IgM)   Анти-HBc (IgM)    HCV РНК\*             Анти-HDV (IgM)   Существуют только экспериментальные методы

Частота хронизации острых вирусных гепатитов представлена в таблице 4.

Таблица 4. Частота хронизации острых вирусных гепатитов

Острый вирусный гепатит, тип       Частота хронизации

А             0%

В             5-10%

С             50-80%

Д      коинфекция с В      суперинфекция с В                2-5% до 90%

Е              0%

Хронические вирусные гепатиты. Если воспалительный процесс в печени сохраняется в течение 6 месяцев, это свидетельствует о развитии хронического гепатита. У многих больных хронические гепатиты протекают бессимптомно. Диагноз может быть установлен только в случае развития тяжелых осложнений заболеваний печени или в следующих ситуациях: если больной инфицирует своего полового партнера, у которого развивается острый гепатит; путем скрининга в центрах переливания крови; при выявлении повышенных уровней печеночных ферментов в крови.

Симптомы, позволяющие заподозрить хроническое заболевание печени, включают в себя: утомляемость; подкожные кровоизлияния; желтуха кожи и глазных яблок; кожный зуд. Однако, заболевание проявляется клинически только в случае выраженного поражения паренхимы печени.

Для подтверждения диагноза используют современные методы визуализации органов брюшной полости.

Ультразвуковое исследование используют для определения размера печени и селезенки. Можно также подтвердить наличие асцита и блокады системы желчеотделения. С помощью этого метода можно выявить также камни в желчном пузыре. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ) используется в случаях, когда подозревают нарушение проходимости желчевыводящей системы. Компьютерная томография (КТГ) особенно полезна при диагностике опухолей. В печени часто обнаруживают метастазы, хотя встречаются и первичные опухоли печени. Злокачественные первичные опухоли печени (гепатоклеточные карциномы или гепатомы) являются известными исходами хронических вирусных инфекций.

Биопсия печени позволяет гистологически оценить тяжесть хронического заболевания печени. При изучении биоптатов выявляют различные гистологические изменения - от минимальных неспецифических изменений и хронического персистирующего гепатита (ХГП) до более тяжелого хронического активного гепатита (ХАГ). Гистологически обнаруживают воспаление портальной стромы и паренхимы различной степени выраженности в сочетании с некрозом и фиброзом последней.

Цирроз, характеризующийся необратимыми рубцовыми изменениями также может быть диагностирован при биопсии. Цирроз может развиться в результате хронического вирусного гепатита или злоупотребления алкоголем. У больных циррозом печени повышен риск развития гепатоклеточной карциномы.

Однако, несмотря на схожесть клинико-морфологических проявлений хронических вирусных гепатитов, каждый из них в зависимости от этиологии имеет свои отличительные особенности.

Хроническая инфекция, обусловленная вирусом гепатита В (HBV - инфекция).

Возбудитель гепатита В - ДНК-содержащий вирус, выявляется в ткани печени и сыворотке крови в виде сферических структур диаметром 42 мм - частица Дейна. Вирус обладает тремя антигенными детерминантами. С внешней оболочкой вируса связан поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), с сердцевинной частью частицы Дейна - сердцевинный антиген (HBcAg) и HBeAg, являющийся его субъединицей. ДНК генома HBV представлена двойной циркулярной спиралью, одна из которых неполная и может быть завершена соответствующими нуклеотидами, доставленными посредством ДНК-зависимой ДНК-полимеразы. Геном HBV может существовать в эписомальной (свободной) и хромосомальной (интегрированной) формах. Были выделены две биологические фазы развития HBV: ранняя репликативная и поздняя интегративная. В раннюю фазу HBV-инфекции занесенные в кровь частицы Дейна проникают через мембрану гепатоцита, ДНК HBV транспортируется к ядру гепатоцита, где с участием вирусной ДНК-полимеразы идет интенсивная наработка ДНК HBV, а также кодируются и синтезируются все вирусные субкомпоненты (HBcAg, HBeAg, HBsAg) с последующей сборкой полного вириона.

В сыворотке крови в репликативную фазу циркулируют наряду с HBsAg, HBeAg, анти-HBc IgM и ДНК HBV-полимераза, которые признаны сывороточными маркерами фазы репликации HBV. В тканях печени выявляются ДНК HBV и HBcAg. Во время этой фазы возможна элиминация HBV как спонтанная, так и при использовании химиотерапевтических противовирусных средств и интерферона.

Репликацией HBV в гепатоцитах связаны активность (некрозы гепатоцитов) и прогрессирование патологического процесса в печени. Продолжительность этой фазы  при хронических гепатитах составляет от 6 месяцев до 10 и более лет. У 10% больных ежегодно отмечается спонтанное прекращение репликации HBV. Последнее наблюдается также при формировании ЦП и суперинфекции вирусами гепатита Д и С.

На более поздних стадиях развития HBV-инфекции происходит интеграция фрагмента ДНК вируса, несущего гены HBsAg в ДНК гепатоцита с последующим кодированием и синтезом преимущественно HBsAg с участием ДНК-полимеразы гепатоцита. Рядом исследователей показано, что вирусная ДНК может быть интегрирована не только в клетки печени, но и в клетки поджелудочной и слюнных желез, кожи, почек. ДНК HBV была выявлена в лейкоцитах периферической крови, в сперматозоидах, мононуклеарных клетках, в слюне, моче  больных хроническими заболеваниями печени как с наличием маркеров репликации HBV, так и с их отсутствием. В эту, так называемую интегративную, фазу полная репликация вируса прекращается. У таких больных становится невозможной ликвидация HBsAg-носительства.

О переходе репликативной фазы в интегративную свидетельствует сероконверсия HBeAg в HBeAb, исчезновение из сыворотки крови ДНК HBV, ДНК-полимеразы и HBcAg из ткани печени. Интеграция генома HBV в геном гепатоцита сопровождается наступлением клинической и гистологической ремиссии хронических заболеваний печени вплоть до формирования хронического бессимптомного носительства HBsAg с минимальными измененями ткани печени.

Клинические варианты хронической HBV-инфекции включают: хронический активный гепатит (ХАГ В), хронический персистирующий гепатит (ХПГ В), хронический лобулярный гепатит (ХЛГ В), асимптоматическое ("здоровое") носительство HBsAg, цирроз печени (ЦП), первичный рак печени (ПРП), узелковый периартериит

Мутанты вируса гепатита В. Мутантный HBV был идентифицирован у больных, негативных по HBeAg и позитивных по анти- HВe, у которых тем не менее сохранялась виремия и часто наблюдалось развитие более тяжелого и быстропрогрессирующего заболевания печени. У таких больных с продолжающейся репликацией вируса и тяжелым поражением печени нарушается секреция HBeAg. Мутировавший вирус может вызвать как острое , так и хроническое заболевание печени. Мутация происходит в преядерном участке генома HBV. При заражении мутантным вирусом, а также при суперинфицировании HDV и HCV выявляется атипичный профиль сывороточных маркеров репликативной фазы развития HBV

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV-инфекция). Вирус гепатита С- флавовирус, геном которого представлен одноцепочной РНК. Геном HCV неоднороден. Выделяют несколько штамов вируса, классификация которых представлена в таблице 10.

Таблица 10. Генотипирование вируса гепатита С (классификация)

                Типы HCV

Simmonds (автор)                Okamoto (автор)

1a            I

1б            II

2а            III

2б            IV

3а            V

3б            VI

4              -

5              -

*Примечание:* Штамм HCV - 1б - является наиболее агрессивным штамом.

При репликации HCV в сыворотке крови обнаруживаются анти-HCV класса IgM и РНК- HCV, при прекращении репликации - в течение длительного времени могут выявляться только анти-HCV IgG. Репликация вируса гепатита С всегда сочетается с наличием некрозов гепатоцитов (с активностью) и прогрессированием заболевания.

Хроническая HCV-инфекция. Хроническую HCV-инфекцию диагностируют при наличии постоянно повышенных уровней АЛТ в сыворотке и наличии анти-HCV и РНК-HCV в течение более 6 месяцев. Однако колебания уровней трансаминаз с периодами их полной нормализации могут затруднить установление диагноза. Кроме того, уровни анти-HCV не всегда остаются повышенными, поэтому для подтверждения диагноза необходимо определение РНК-HCV. Для уточнения характера повреждения печени может быть использована биопсия печени.

Клинические варианты хронической HCV-инфекции включают ХАГ С, ХПГ С, цирроз печени, первичный рак печени. У большинства больных хронический гепатит С протекает бессимптомно, однако у части из них прогноз серьезен и может развиться тяжелое прогрессирующее течение заболевания. На протяжении одной-двух декад примерно в 80% случаев развивается цирроз печени и повышен риск развития ПРП. Плохим диагностическим признаком у данных больных является желтуха.

Диагноз. Во многих случаях диагноз устанавливают при скрининге донорской крови, появлении признаков декомпенсированного цирроза. Определение активности АЛТ в сыворотке и анти-HCV - наиболее важные исследования при HCV-инфекции. Усовершенствованный метод ELISA, разработанный к настоящему времени, является чувствительным и специфичным методом диагностики HCV-инфекции. С помощью этого метода удается выявить маркеры инфекции, которые появляются на более ранних стадиях болезни, что может быть полезно для дифференциальной диагностики острой и хронической инфекции у некоторых больных.

Методов прямого определения антигена HCV пока не существует, поэтому HCV-РНК остается на сегодняшний день наиболее информативным маркером виремии и возможности  передачи инфекции. Для подтверждения наличия HCV-РНК в сыворотке используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР). С помощью этой реакции выявляют вирусную РНК в крови и других тканях у больных даже с очень низким уровнем репликации вируса.

Инфекция, обусловленная вирусом гепатита D (HDV-инфекция). Вирус гепатита D - небольшой (35-37 нм) дефектный РНК-вирус, использующий в качестве оболочки HBsAg вируса гепатита В, локааклизуется в ядрах гепатоцитов. Его репликация возможна только при наличии HBsAg, даже если последний присутствует в чрезвычайно низкой концентрации. Серологическими маркерами дельта-инфекции являются антитела к дельта-антигену класса JgM и JgG, при этом последние при хронизации процесса длительно определяются в высокой концентрации.

Выделяют два основных типа инфекции: коинфекция и суперинфекция. Коинфекцией называют одновременное инфицирование HBV и HDV, например, у наркоманов, пользующихся одной иглой. При этом может развиться тяжелый острый гепатит, однако хроническое носительство наблюдается в таких случаях редко. Суперинфекцией называют инфицирование вирусом гепатита D хронического носителя HBV. В этом случае может развиться острый гепатит с высоким риском его хронизации и развития быстропрогрессирующего ХАГ с переходом в цирроз. Учитывая необходимость наличия HBV для репликации HDV, HBV-вакцина защищает и от HDV-инфекции. Клинические формы хронической HDV-инфекции включают ХАГ Д, цирроз печени и редко ХПГ Д и ПРП.

У больных хроническими вирусными заболеваниями печени очень важно проводить дифференциальную диагностику с аутоиммунным гепатитом.

**ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ**

Хронический гепатит С (ХГС) - это диффузное заболевание печени продол-жительностью 6 и более месяцев, причиной которого является вирус гепатита С.

***Клиническая диагностика***

Критериями для постановки диагноза являются увеличение печени и селезенки, гиперферментемия и анти-ВГС в крови сроком не менее 6 месяцев, при исключении других хронических заболеваний печени, согласно международной классификации 1994 года. Точный характер поражения печени, а именно, степень некрозо-воспалительных изменений и стадию фиброза, позволяет определить биопсия печени. Результаты исследования биопсии печени дают точку отсчета у конкретного больного.   
Наличие или отсутствие РНК ВГС, как правило, не является диагностическим критерием хронического гепатита С и определяет фазу процесса (активный, неактивный).

***Лечение***

Лечение больных с хроническим гепатитом С должно проводиться в центрах, обеспечивающих соблюдение правил санэпидрежима, специалистами-гепатологами (инфекционистами и гастроэнтерологами).   
При наличии у больных тяжелых сопутствующих заболеваний пациентам должно проводиться лечение ХГС гепатологами совместно со специалистами согласно профилю заболевания пациента (урологом, онкологом, кардиологом, эндокринологом, венерологом и др.).   
В большинстве случаев лечение ХГС может осуществляться в амбулаторно-поликлинических условиях.

***ИФН-терапия***

ИФН-терапия безусловно показана:

- взрослым больным от 18 до 60 лет,

- при постоянном повышении уровней АЛТ,

- при наличии РНК ВГС в крови,

- при наличии в биоптате печени умеренно выраженного воспалительного процесса или фиброза.

В случае наличия вышеперечисленных показаний к ИФН-терапии, первостепенной задачей клинициста является оценка возможной эффективности для конкретного пациента. Основанием для назначения монотерапии ИФН может служить наличие следующих факторов, указывающих с большой долей вероятности на конечный благоприятный лечебный эффект: молодой возраст на момент заражения (до 40 лет), женский пол, отсутствие избыточного веса, повышенного уровня железа и ?-ГТП в сыворотке крови, повышенные уровни АЛТ, наличие умеренной степени активности процесса и минимального фиброза по данным биопсии печени, невысокий уровень РНК ВГС и «не 1» генотип ВГС. Отсутствие этих факторов может рассматриваться как показание к назначению комбинированной терапии. Стандартной монотерапией альфа-ИФН является введение 3 млн. МЕ препарата трижды в неделю в течение 12 месяцев, при условии исчезновения РНК ВГС через 3 мес. от начала лечения. В случаях обнаружения РНК ВГС после 3 мес. лечения продолжать терапию по указанной схеме нецелесообразно.   
При отсутствии показаний к ИФН-терапии необходимо проведение динамического наблюдения и базисного, в основном симптоматического, лечения (особенно при сопутствующих заболеваниях). Контрольные исследования биохимических показателей крови целесообразно исследовать 1 раз в 3 мес.: РНК ВГС, белковый спектр крови, протромбин и альбумин - 1 раз в 6 мес.; УЗИ и ?-фетопротеин - 1 раз в 12 мес.  В случаях проведения только базисной терапии при динамическом обследовании рекомендуется провести повторную биопсию печени через 4-5 лет.   
Противопоказания к назначению ИФН-терапии представлены в инструкции по применению коммерческих препаратов ИФН.

***Оценка (мониторинг) эффективности ИФН-терапии при ХГС.***

Включает в себя следующие показатели: уровень АСТ  или АЛТ, наличие или отсутствие РНК ВГС, временной фактор.

Биохимическая ремиссия в конце лечения - нормализация уровней АСТ и АЛТ сразу после окончания терапии;

Полная ремиссия в конце лечения - нормализация уровней АСТ и АЛТ и исчезновение РНК ВГС из крови сразу после окончания терапии;

Стабильная биохимическая ремиссия - сохранение нормального уровня АСТ и АЛТ через 6 мес. и более после прекращения терапии;

Стабильная полная ремиссия - сохранение нормального уровня АСТ и АЛТ, а также отсутствие РНК ВГС через 6 мес. и более после прекращения терапии;

В случаях достижения стабильной полной ремиссии через 6 мес. после окончания лечения рекомендуется продолжить наблюдение за больным не менее 2-х лет с периодичностью 1 раз в полгода и последующей биопсией печени.

Рецидив болезни - повышение уровня АСТ и АЛТ и / или появление РНК ВГС в крови после прекращения лечения.

Отсутствие лечебного эффекта - отсутствие нормализации уровня АСТ или АЛТ и/или сохранение РНК ВГС в крови в течение 3 мес. после начала лечения и/или в конце лечения.

Любой достигнутый эффект  на монотерапию ИФН должен быть учтен клиницистом, т.к. имеет значение для дальнейшей тактики лечения. Мониторинг безопасности терапии при ХГС проводится аналогично острому ГС.

***Комбинированная терапия***

Рекомендованной к применению комбинированной терапией является сочетание альфа-интерферона с рибавирином для следующих категорий больных ХГС: - пациентов, у которых выявлены неблагоприятные прогностические факторы, указывающие на низкий уровень эффективности монотерапии ИФН и которые не лечились ранее препаратами интерферона; - пациентов, у которых произошел рецидив болезни после прекращения лечения интерферонами. Мониторинг эффективности и безопасности комбинированной терапии аналогичен таковому при проведении монотерапии ИФН и дополнительно включает в себя тестовый контроль на беременность с целью ее исключения в течение всего периода лечения и 4-6 мес. после его окончания. Эффективность комбинированной терапии у больных, которые не отвечали на монотерапию интерфероном, в настоящее время находится в стадии изучения. Пациенты могут участвовать в исследовании различных схем лечения в рамках Протокола клинических испытаний.

***Лечение урсодезоксихолиевой кислотой (УДХК)*** Использование УДХК в лечении ХГС является вспомогательным средством. Основным показанием для назначения УДХК следует считать наличие холестаза. Сочетание с интерферонами не увеличивает эффективность альфа-интерферонов в отношении элиминации ВГС, но может уменьшить частоту биохимического рецидива заболевания.

***Лечение хронического гепатита С у больных с аутоиммунными нарушениями.*** Терапия противовирусными препаратами в настоящее время находится в стадии накопления клинического опыта. Лечение, особенно препаратами интерферона, следует назначать строго индивидуально, желательно в рамках Протокола клинических испытаний, обеспечивающего безопасность терапии. При выраженной клинической и лабораторной картине аутоиммунного заболевания, особенно аутоиммунного гепатита, предпочтение в начале лечения следует отдать преднизолонотерапии.

***Лечение хронического гепатита С у детей.*** Программа лечения детей с ХГС должна включать в себя только те препараты, безопасность и эффективность которых не вызывает сомнения. Ввиду вялотекущего течения хронического гепатита С и того, что эффективность применения интерферонов у детей находится в стадии изучения, ИФН-терапию детям целесообразно назначать в рамках Протокола клинических испытаний.

***Варианты лечения хронического гепатита С в стадии выраженного фиброза или компенсированного цирроза печени (класс А по Чайльд-Пью)*** Лечение подобного контингента больных остается проблематичным из-за небольшой эффективности современных терапевтических средств и плохой их переносимости.

Предпочтительным является назначение комбинации альфа-интерферона с рибавирином в рамках Протокола клинических испытаний. При отсутствии эффекта или наличии противопоказаний к рибавирину может применяться длительная монотерапия ИФН с целью получения и сохранения биохимического ответа. Такая стратегия может замедлять прогрессирование болезни, угнетая фиброгенез, и снизить риск развития рака печени. Обязательным является мониторинг исследований, включающий помимо ежемесячного контроля биохимических и клинических показателей крови определение концентрации протромбина, ?-фетопротеина  и УЗИ каждые 6 месяцев.

***Интерферонотерапия больных хроническим гепатитом С с сопутствующими заболеваниями.*** За последние годы выработаны четкие критерии обоснования назначения интерферонотерапии при хроническом гепатите С. Это в первую очередь профилактика развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), как исходов хронического гепатита. У пациентов без сопутствующей патологии схемы применения ИФН отработаны и подход к лечению унифицирован. Лечение больных с сопутствующей патологией требует особого подхода, т.е. выработки специальной тактики интерферонотерапии. Этот очень важный принцип индивидуализации лечения помогает просчитать соотношение целесообразность/безопасность и избежать необоснованной терапии и ее осложнений у больного с хроническим гепатитом С и сопутствующим заболеванием. В связи с этим важно убедиться в том, что терапия интерфероном действительно обоснована у данного конкретного пациента (наличие репликации ВГС, наличие стойкого или волнообразного повышения активности АЛТ, в сочетании с умеренной или выраженной активностью гепатита по данным морфологического исследования печени).   
При определении показаний к лечению интерфероном у пациента с гепатитом С и сопутствующими заболеваниями очень важно оценить, какая патология является ведущей. Решающим фактором может служить темп прогрессирования сопутствующего заболевания. При  наличии  сопутствующего заболевания с быстрой прогрессией  от терапии интерфероном гепатита С в большинстве случаев следует воздержаться из-за риска осложнений интерферонотерапии, которые могут в свою очередь увеличить темп прогрессии сопутствующего заболевания.

***Терапия интерфероном хронического гепатита С у ВИЧ - инфицированных пациентов.*** Обоснованием назначения интерферона у данной группы пациентов является наличие активного гепатита С (повышение активности трансаминаз, РНК ВГС в сыворотке, морфологические данные, свидетельствующие об активном хроническом гепатите).

Лечение интерфероном у этой категории больных можно проводить в рамках клинических испытаний при отсутствии симптомов ВИЧ-инфекции и выраженной иммуносупрессии (содержание CD4+ клеток более 500/мкл). При этом должны использоваться стандартные дозы препаратов. При условии тщательного мониторинга за уровнем CD4+ клеток и РНК ВИЧ возможно проведение комбинированного лечения: ИФН + рибавирин.   
Перспективными являются исследования по безопасности и эффективности проведения антиретровирусной терапии в сочетании с терапией интерфероном у ВГС-ВИЧ коинфицированных пациентов. Их целью является разработка четких показаний к такой терапии, основанных на комплексе показателей: результатов пункционной биопсии печени, иммунного статуса, стадии ВИЧ-инфекции с учетом уровня вирусной нагрузки и генотипа ВГС.

***Лечение хронического гепатита С у больных  туберкулезом.*** Эффективность и безопасность лечения интерфероном хронического гепатита С у больных туберкулезом не изучена. Кандидатами на проведение интерферонотерапии по поводу хронического гепатита С в рамках клинических испытаний с использованием стандартных доз ИФН могут являться больные туберкулезом в стадии ремиссии, имеющие клинико-лабораторные и морфологические признаки активно текущего гепатита С.

***Лечение хронического гепатита С у больных  алкоголизмом и наркоманией.*** Условием назначения интерферонотерапии гепатита С может быть только полный отказ от употребления алкоголя. Терапия интерфероном лиц, продолжающих употреблять наркотики внутривенно, нецелесообразна из-за высокого риска реинфицирования и осложнений интерферонотерапии на фоне наркотизации. Условием назначения интерферона лицам, употреблявшим наркотики, может быть только полный отказ от приёма наркотиков и наличие 2-х месячного периода ремиссии от последнего употребления наркотика, отсутствие психической и физической зависимости, требующей лекарственной терапии, отсутствие депрессии.   
Лечение указанных категорий пациентов должно проводиться с использованием стандартных доз ИФН.

***Лечение хронического гепатита С у пациентов с патологией почек*** Принципиально отличаются подходы к назначению ИФН-терапии у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на программном гемодиализе, в зависимости от планируемой трансплантации почки. У больных, которым не планируется пересадка почки, лечение ИФН назначается при наличии морфологически выраженных изменений в ткани печени, т.к. активность АЛТ не отражает в большинстве случаев активность ХГС. Пункционная биопсия печени у них проводится с учетом общепринятых противопоказаний. Пациентам с ХГС, которые находятся в ходе подготовки к пересадке почки, можно назначать ИФН без учета данных морфологического исследования печени, в стандартной дозе, после каждого сеанса гемодиализа, в рамках Протокола клинических испытаний. Применение рибавирина у этой категории больных противопоказано в связи с риском накопления метаболитов рибавирина в эритроцитах.   
Больным, подвергшимся аллотрансплантации почек, назначать ИФН для лечения хронического гепатита С не рекомендуется, т.к. это может повысить риск отторжения трансплантата. У этой категории больных перспективным представляется изучение эффективности монотерапии рибавирином.

***Лечение интерфероном хронического гепатита С у больных  сахарным диабетом***   
Эффективность и безопасность применения препаратов ИФН для лечения гепатита С у больных сахарным диабетом, получающих инсулин, не изучена. У больных диабетом лечение интерфероном следует проводить с использованием стандартных доз в рамках клинических исследований. Противопоказанием к лечению интерфероном является декомпенсированный сахарный диабет.

***Лечение интерфероном больных хроническим гепатитом С и гемофилией***   
Больным с тяжелой формой гемофилии проведение интерферонотерапии не рекомендуется (в связи с высоким риском образования гематом в местах инъекций). При гемофилии легкой и средней тяжести и наличии клинико-лабораторных показателей активности гепатита С в рамках клинических исследований возможно проведение ИФН-терапии с использованием стандартных доз препарата. Перспективным является изучение эффективности комбинации ИФН + рибавирин. Пункционная биопсия печени пациентам с гемофилией не проводится.

***Лечение интерфероном больных хроническим гепатитом С с онкологическими заболеваниями.*** Лечение хронического гепатита С у пациентов с онкологическими заболеваниями может проводиться с использованием стандартных доз ИФН в рамках клинических исследований при соблюдении следующих условий: клинико-лабораторные и морфологические показатели активности гепатита С, ремиссия по основному заболеванию, отсутствие лучевой терапии или химиотерапии.

***Беременность и гепатит С.*** Вопросы перинатальной (вертикальной) передачи ВГС-вирусной инфекции (от матери к плоду во время беременности) остаются пока не до конца изученными. Заражение ребенка возможно, если у матери имеется во время беременности и родов активная вирусная репликация. При этом в крови женщины обязательно обнаруживают РНК ВГС. Но даже в этих случаях вертикальный механизм передачи реализуется лишь в 4-10% случаях, т.е. большинство новорожденных не инфицируется во время беременности и родов.   
Горизонтальная передача ГC-вируса возможна при тесных контактах матери и ребенка, особенно в первые месяцы жизни, и связана с микротравматизацией слизистых и кожных покровов. При отсутствии повреждения молочной железы (трещин) у родильниц  ребенок может находиться на грудном вскармливании. Выявление анти-ВГС у беременной женщины не является показанием к искусственному прерыванию беременности или родоразрешению с помощью кесарева сечения.   
Лечение гепатита С во время беременности этиотропными препаратами не проводится. При сроках обследования детей, родившихся от матерей с анти-ВГС, необходимо учитывать, что материнские анти-ВГС могут циркулировать в крови ребенка до 1,5 лет. Вследствие этого, не рекомендуется проводить раннее (до 1 года жизни) или частое обследование детей на анти-ВГС, т.е. выявление их до 1-1,5 лет может способствовать ложной диагностике гепатита С у ребенка. У большинства детей, рожденных от матерей с анти-ВГС, к 1,5 годам анти-ВГС исчезают.

**Спектр «открытых вопросов», требующих изучения.**

Главным, всё ещё не решенным, остаётся вопрос о создании вакцины против гепатита С  и следующие вопросы:

***Клиника***

1. Что является критерием полного выздоровления при остром гепатите С?

2. Какие факторы способствуют прогрессирующему и непрогрессирующему естественному течению процесса при ВГС-инфекции?

3. Возможно ли полное выздоровление после проведенной специфической терапии?

4. Каковы морфологические изменения у лиц со стабильной клинико-биохимической и вирусологической ремиссией - спонтанной и после лечения?

***Диагностика***

5. Каково значение антител к белкам, кодируемым различными зонами РНК ВГС при различных формах ВГС-инфекции?

6. Имеются ли и каковы они - новые диагностические признаки ОГС и ХГС в отсутствие желтухи ?

***III. Эпидемиология***

7. Причины территориальной неравномерности распространения гепатита С?

8. Какова активность естественных путей передачи ВГС ?

***IV. Служба Крови***

9. Каков остаточный риск инфицирования реципиентов компонентами крови доноров?

***V. Лечение***

10. Несмотря на то, что индукторы интерферона и непарентеральная форма интерферона рекомендованы МЗ РФ к применению у больных ОГС и ХГС, участники конференции считают необходимым продолжение изучения  эффективности  этих препаратов в контролированных исследованиях.

11. Необходимо усовершенствовать и внедрить «унифицированные»  карты мониторинга исследования» больных острым и хроническим гепатитом С, получающих лечение противовирусными препаратами.

|  |  |
| --- | --- |
| Можно рекомендовать в настоящее время | Необходимо изучать |
| **Острый гепатит С** | **Острый гепатит С** |
| 3 млн МЕ альфа-ИФН трижды в неделю в течение 6 мес. | Оптимальная схема и длительность ИФН-терапии (ежедневное введение, более 6 мес.). |
| **Хронический гепатит С** | **Хронический гепатит С** |
| Стандартная монотерапия ?- интерфероном - 3 млн МЕ трижды в неделю у больных с благоприятными для эффективности прогностическими признаками в течение 12 мес., если РНК ВГС перестаёт обнаруживаться через 3 мес. от начала лечения. | Исследование новых схем монотерапии ИФН (ежедневное введение, повышение дозы). |
| Комбинированная терапия а-ИФН-3 млн МЕ трижды в неделю с ребетолом 1000-1200 мг. Ежедневно для следующих категорий больных:  1. Не получавших ранее ИФН-терапии.  2. С рецидивом после отмены ИФН-терапии. | Исследование эффективности комбини-рованной терапии у категории «неответивших» на ИФН-терапию. |
|  | Изучение эффективности парентеральных форм а-ИФН у детей. |
|  | Изучение эффективности и безопасности новых препаратов, не утвержденных для лечения ГС (иммуномодуляторов, противовирусных, биодобавок и т.п.). |
|  | Изучение эффективности комбини-рованной терапии а-ИФН с ремантадином. |
|  | Изучение эффективности и безопасности этиотропной терапии ХГС у лиц:  -с аутоиммунными нарушениями;  -с тяжелыми сопутствующими заболе-ваниями;  -с микст-гепатитами (B и D);  -у ВИЧ-инфицированных. |
| **Цирроз печени** | **Цирроз печени** |
| Длительная монотерапия ИФН при условии сохранения  положительного биохимического ответа во время лечения. | Изучение эффективности комбинированной терапии а-ИФН с рибавирином. |
| УДХК в случаях развития холестаза. |  |

Современное лечение хронических гепатитов и циррозов печени основывается на следующих основных направлениях: этиологическом (устранение или подавление причины заболевания); воздействии на механизмы, которые обусловливают прогрессирование патологического процесса; коррекции нарушений, связанных с изменением функции печени; уменьшении выраженности болезненных симптомов и терапии (профилактике) осложнений.

При диффузных заболеваниях печени, как и при всяком патологическом процессе, показан ряд общих мероприятий. В строгом постельном режиме большинство больных не нуждаются, за исключением выраженных признаков обострения (отчетливого холестаза, повышения активности аланинтрансаминазы более чем в 4-5 раз в сыворотке крови по сравнению с нормой). Состав диеты у больных довольно широк. Полностью должен быть исключен алкоголь, в период обострения ограничиваются копчености, жареные блюда, тугоплавкие жиры (сало). Вместе с тем, жиры являются естественным желчегонным средством, и поэтому их доля в суточном рационе (масло, маргарины) должна составлять около 35% от общей калорийности. Количество белка (растительного и животного) рекомендуется в пределах физиологической нормы (80-100 г/сутки), а углеводов - 400- 500 г/сутки.

При прогрессирующей печеночной недостаточности суточный рацион белка уменьшается до 40 г/сутки. Количество поваренной соли при задержке жидкости (портальная гипертензия) ограничивается до 2 г/сутки. Наличие холестаза существенно ограничивает усвоение жирорастворимых витаминов (A, D, Е). Кроме того, при диффузных заболеваниях печени повышена потребность в витаминах С, В6, В12, что необходимо учитывать при разработке индивидуальной диеты.

Длительное время этиотропная терапия хронического гепатита и цирроза печени была затруднена. Это было связано с тем, что не было достаточно данных о причинах развития этих заболеваний. Только в 1994 году ведущими гепатологами было предложено одним из основных классификационных принципов при диффузных заболеваниях печени считать этиологический. В настоящее время установлено, что ведущим этиологическим фактором в развитии хронического гепатита и цирроза печени являются гепатотропные вирусы (В, С, D, G) с парентеральным путем их передачи. Причина аутоиммунного гепатита как самостоятельного заболевания пока еще недостаточно ясна. Механизм его развития связан с реакциями в иммунной системе, связанными с образованием аутоантител (против микросомальных антигенов клеток печени, их ядер и белков, специфических для печени). Злоупотребление алкоголем рассматривается как возможная причина острого гепатита, жировой дистрофии печени и цирроза печени. Наркотики и некоторые лекарственные вещества, если и могут иметь самостоятельное этиологическое значение в развитии хронических диффузных заболеваний печени, то сравнительно редко. Важно отметить, что алкоголь, наркотики и ряд лекарств могут способствовать развитию вирусной инфекции и содействовать при этом прогрессированию патологического процесса в печени.

Наличие маркеров вирусов в сыворотке крови не всегда сочетается с проявлениями патологических изменений в печени. Возможно так называемое "носительство" вируса, при котором клинические признаки и морфологические изменения в печени отсутствуют. У значительного числа больных (их около 70%) хроническим гепатитом патологический процесс, связанный с инфицированием вирусом, как бы "застывает" на длительный срок (10 лет и более) на уровне минимальной активности без тенденции к прогрессированию. В недавнем прошлом такое благоприятное течение заболевания расценивалось как хронический персистирующий гепатит. И наконец, у ряда больных болезнь с самого начала приобретает умеренную и выраженную активность процесса, сравнительно быстро и неуклонно прогрессирует и через несколько лет трансформируется в цирроз печени, а у части из них переходит в гепатоцеллюлярную карциному. Ранее такой вариант заболевания с прогрессирующим течением назывался активный (агрессивный) гепатит.

Таким образом, при разработке тактики индивидуальной этиотропной терапии необходимо учитывать вид вируса, возможное их сочетание (микст- инфекция), активность заболевания, злоупотребление алкоголем, применение наркотиков, гепатотропных лекарств, выраженность иммунологических сдвигов.

В настоящее время появилась возможность определять целый ряд маркеров отдельных вирусов. Так, для вируса В характерны HBsAg, HBeAg, HBV DNA, для С -anti HCV, HCV RNA. У части больных с наличием клинических симптомов и морфологической картины хронических гепатитов и циррозов печени маркеры вирусов отсутствуют. В подобных случаях следует допустить или несовершенство современных методик для подтверждения наличия вирусной инфекции, или другую этиологию хронического заболевания печени у данного больного (например, аутоиммунную или токсическую, связанную со злоупотреблением алкоголем или наркотиками).

При наличии у больного маркеров вирусов в сочетании с клиническими признаками активности процесса показана антивирусная терапия. При этом важным является создание наиболее благоприятных условий для проведения такого лечения. Оно предусматривает полное исключение алкоголя, наркотиков, ограничение медикаментов.

В настоящее время основным этиотропным средством для лечения вирусных диффузных поражений печени является интерферон. Он представляет собой сочетание пептидов, которые синтезируются лимфоцитами и макрофагами. Название "интерферон" происходит от слова интерференция (взаимное влияние). Было обращено внимание на факт защиты от вирусной инфекции, которая наблюдается какое-то время после перенесенной инфекции, связанной с любым вирусом. Это связывается с влиянием синтезируемого во время болезни интерферона.

Для лечения вирусных гепатитов наибольшее распространение имеет интерферон - альфа, как получаемый из культуры лейкоцитов, так и рекомбинантный, создаваемый с помощью генной инженерии (интрон А, роферон А, реаферон, реальдирон). Из препаратов интерферона-альфа наиболее труднодоступный и дорогой - человеческий лейкоцитарный интерферон, а наиболее доступный и дешевый - реаферон российского производства. Достоверных данных о различии терапевтической эффективности между человеческим нативным лейкоцитарным интерфероном и вариантами рекомбинантного интерферона не обнаружено. Имеются, правда, указания, согласно которым при применении рекомбинантного интерферона (реаферона), к нему могут образовываться антитела.

Тактика лечения хронических вирусных заболеваний печени интерфероном предусматривает учет ряда факторов. Прежде всего, это касается уточнения этиологии поражения печени у конкретного больного. В настоящее время считается, что препараты интерферона показаны только больным с подтвержденной вирусной инфекцией. При этом имеет значение вид вируса (HBV, HCV, HDV, HGV) или сочетание нескольких вирусов (HBV и HCV или HBV и HDV) - микст-инфекция. Далее необходимо прямо или косвенно подтвердить (или исключить) репликацию (активную фазу размножения) вируса. Это возможно на основании серологических методик, которые различны для отдельных вирусов (например для вируса В маркерами репликации являются HBV DNA, HBeAg, НВСАbIgМ, для вируса С - HCV RNA). Серологические маркеры наиболее точно позволяют судить о репликации вирусов. Вместе с тем, методики прямого количественного определения вирусов (HBV DNA и HCV RNA) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), свидетельствующие о репликации вируса, сложны, требуют много времени и связаны с большими материальными затратами. Косвенно о репликации вируса можно судить по активности процесса. Последняя определяется выраженностью клинических симптомов, степенью повышения активности аланинтрансферазы в сыворотке крови и по данным морфологического исследования печени с помощью пункционной биопсии. Следует отметить, что выраженная активность патологического процесса только тогда свидетельствует о репликации вируса, когда в сыворотке крови или в ткани печени обнаруживаются его маркеры. Можно так же отметить, что у 70% больных с наличием антител к вирусу С наблюдается его репликация, то есть анти - HCV сочетается с HCV RNA. Не всегда выраженность клинической симптоматики и повышение активности аланинтрансферазы коррелируют с серологическими данными о репликации вируса или с морфологическими признаками активности процесса. Встречаются больные, у которых на основании серологических исследований можно говорить о репликации вируса при стертой клинической картине заболевания и нормальном уровне активности аланинтрансферазы в сыворотке крови.

При отсутствии данных о репликации вируса, а также слабо выраженной активности процесса (незначительно выраженная клиническая симптоматика, повышение аланинтрансферазы менее, чем в 1,5 раза) от терапии интерфероном можно воздержаться, несмотря на наличие в сыворотке крови маркеров того или иного вируса. В подобных условиях существует так называемый "феномен равновесия", когда агрессия вирусной инфекции в течение длительного времени сдерживается защитными силами организма в основном за счет иммунологических реакций. Это же касается и людей с "носительством" вируса. Лечение интерфероном также не показано больным с отсутствием маркеров вирусов, в том числе и при отрицательной полимеразной цепной реакции (HBV DNA и HCV RNA), а также при отчетливой активности процесса, обусловленной аутоиммунной реакцией (аутоиммунный гепатит). Необходимо проявлять осторожность при назначении интерферона больным с хроническими заболеваниями печени при наличии у них осложнений. Это особенно касается циррозов печени вирусной этиологии, при которых возможна энцефалопатия, портальная гипертензия с асцитом, синдром гиперспленизма, выраженный холестаз.

Следующим вопросом, связанным с тактикой терапии интерфероном, является уточнение его дозировки и длительности применения. Согласно данным многочисленных отечественных и зарубежных исследований, оптимальная разовая доза интерферона составляет 3 млн ME три раза в неделю при инфицировании вирусом С и 5-6 млн ME также три раза в неделю у больных с поражением печени вирусом В или микст - инфекцией (В + С или В + D). При соблюдении этих условий удается достигнуть, по данным серологических исследований, элиминации вируса у 40-60% больных. Длительность лечения должна составлять 6 месяцев и более (12 и даже 24 месяца). Несмотря на такую длительность лечения, возможны рецидивы заболевания в течение года. При проведении такой тактики лечения препаратами интерферона, у значительного числа наблюдаемых уже через 2 месяца после начала терапии исчезает клиническая симптоматика и нормализуется активность аланинтрансферазы в сыворотке крови.

Эффект лечения, по данным серологических исследований, существенно меньше при снижении разовой дозы до 2 млн ME и особенно до 1 млн ME или при сокращении срока продолжительности лечения (до 3-х - 4-х месяцев). Такая зависимость эффективности лечения от величины разовой дозы и длительности проводимой терапии, по данным динамики клинической симптоматики и активности аланинтрансферазы в крови, выражена значительно меньше. Можно отметить, что при снижении разовой дозы интерферона до 2 млн ME и сокращении сроков лечения до трех месяцев возрастает число рецидивов в течение ближайшего года после окончания лечения по сравнению с результатами при использовании более высоких доз и более длительной терапии.

При анализе (ретроспективном) случаев, где лечение интерфероном оказалось эффективным (или неэффективным), было установлено, что существуют клинические и вирусологические факторы, которые сочетаются с положительным эффектом терапии. К ним относятся: женщины молодого возраста (до 35 лет); исключение злоупотребления алкоголем и наркотиками; короткая продолжительность заболевания (до года); отсутствие холестаза или незначительные его признаки;

отсутствие данных ( в том числе гистологических), свидетельствующих о наличии цирроза печени; не выраженный аутоиммунный компонент; высокий уровень активности аланинтрансферазы в сыворотке крови, низкий исходный уровень титров HBV DNA или HCV RNA в сыворотке крови; отсутствие микст - инфекции (В + С или В + D); определенный генотип вируса, в частности, 3-го вируса С. При сочетании этих факторов эффект от лечения интерфероном достигает 90% и более.

Лечение интерфероном, особенно в рекомендуемых дозах (3-6 млн ME 3 раза в неделю) в течение 6-12 месяцев и более, требует больших материальных затрат. В связи с этим может быть поставлен вопрос о возможности уменьшения разовой дозы препарата и (или) сокращения длительности лечения. Наличие указанных выше благоприятных условий для эффективности действия интерферона обычно сочетается со сравнительно быстрым исчезновением клинических симптомов и нормализацией активности аланинтрансферазы в сыворотке крови. У подобных больных это происходит через 1,5-2,5 месяца после начала лечения. Практически после этого срока такие больные могут рассматриваться как "носители вируса". Это дает основание уменьшить разовую дозу до 2 млн ME или сократить срок лечения до 3-4 месяцев. Клинический опыт показывает, что при наличии данных, указывающих на хороший прогноз интерферонотерапии, сразу же может быть назначена разовая доза 2 млн ME три раза в неделю. Ее следует повысить (до 3-х млн ME и более), если через 2 месяца после начала терапии будет отсутствовать отчетливый эффект.

В настоящее время считается целесообразным комбинировать назначение интерферона с другими препаратами. Такая тактика возможна или в последовательном варианте, при котором другой препарат назначается до или после применения интерферона, или в параллельном, когда одновременно с интерфероном применяются еще и другие лекарственные средства.

Имеется достаточный клинический опыт, позволяющий рекомендовать за 15-20 дней до назначения интерферона глюкокортикоиды (преднизолон 20-30 мг в сутки). Такая тактика последовательной терапии показана у больных с хроническим вирусным гепатитом с умеренно выраженной и выраженной активностью (при высокой активности аланинтрансферазы в сыворотке крови, превышающей норму в 2 и более раза). При такой тактике терапии проводится быстрая ("внезапная") отмена преднизолона с последующим назначением интерферона. За время приема преднизолона удается уменьшить активность процесса, что подтверждается снижением уровня активности сывороточной аланинтрансферазы, а внезапная отмена преднизолона приводит к стимуляции иммунологической реактивности.

После окончания лечения интерфероном, независимо от его срока (3-6-12 месяцев), можно назначить лекарственные средства, которые объединяются понятием "гепатопротекторы" (эссенциале, силибинин, адеметионин). Механизм их защитного действия на печень в основном обусловлен влиянием на антиоксидантную систему. Эссенциале и адеметионин назначаются первые 10-15 дней внутривенно капельно, а затем в виде капсул или таблеток на срок до 2-х месяцев и более. Адеметионин более эффективен у больных, у которых хронический гепатит сочетался с более или менее выраженным холестазом. Кроме того, препарат обладает антидепрессивным влиянием, что особенно важно для больных, у которых вирусный гепатит сочетается со злоупотреблением алкоголем (в настоящем и прошлом). Адеметионин для внутривенного или внутримышечного применения выпускается во флаконах, в каждом из которых содержится 400 мг препарата (прилагаются ампулы с растворителем - 5 мл). В каждой таблетке также содержится 400 мг катиона адеметионина. Обычно для внутривенного (или внутримышечного) введения назначается по одному флакону (реже два) в сутки, а после окончания парентерального введения препарата лечение проводится дальше внутрь по одной таблетке два раза в день.

Параллельно с интерфероном могут быть назначены другие препараты, в частности, из предложенных, наибольшим эффектом при хронических вирусных гепатитах обладают рибавирин (по 1000-1200 мг в сутки в два приема) и урсодезоксихолевая кислота (по 10 мг на кг веса в сутки в два приема). Оба препарата назначаются также на длительный срок (6 месяцев). Эффект урсодезоксихолевой кислоты связан с ее иммуномоделирующим влиянием, что потенцирует действие интерферона.

Иная тактика терапии у больных с наличием аутоиммунного гепатита, при котором не удается подтвердить наличие вирусной инфекции, но проявляются выраженные иммунные сдвиги на фоне значительной активности патологического процесса в печени и четкой клинической симптоматики. В подобном варианте целесообразно назначение глюкокортикоидов в сочетании с иммунодепрессантами. Начинать лечение следует с относительно небольших доз преднизолона (20 мг в сутки) и азатиоприна (50 мг в сутки) на два приема. Если в течение двух недель не наступает четкого клинического эффекта, то следует повысить дозу преднизолона до 30 мг в сутки. При этом доза преднизолона увеличивается в первую половину дня за счет повышения разовой дозы или за счет сокращения интервала между приемами. При отсутствии достаточного эффекта еще две недели повышается доза азатиоприна (25 мг 3-4 раза в день). Лечение глюкокортикоидами и азатиоприном должно быть при аутоиммунном гепатите продолжительным (6 месяцев и более). После исчезновения клинической симптоматики и отчетливой тенденции к нормализации активности аланинтрансферазы (ее показатель не должен превышать норму больше чем в 1,5 раза) можно снижать дозу преднизолона (по 5 мг каждые 10 дней до 15 мг в сутки) и азатиоприна (на 25 мг каждый месяц до отмены). При наличии признаков холестаза (увеличение содержания билирубина в сыворотке крови, холестерина, активности щелочной фосфатазы) дополнительно может быть назначена урсодезоксихолевая кислота (10 мг на кг веса в сутки).

Отдельно следует остановиться на лечении довольно большой группы больных хроническим гепатитом как вирусной, так и не вирусной этиологии (алкогольной, лекарственной, аутоиммунной) при наличии у них минимальной активности процесса, а следовательно, и стертой или мало выраженной клинической симптоматики, которая сочетается с незначительным повышением активности аланинтрансферазы в сыворотке крови (не более чем в 1,5 раза превышающей норму). Как было указано ранее, вероятность быстрого прогрессирования процесса у подобных больных небольшая. Таким больным наряду с общими лечебными мероприятиями (диетой, режимом, исключением алкоголя, наркотических средств, ряда гепатотропных лекарств) целесообразно использовать препараты с антиоксидантным действием (адеметионин, эссенциале, силибинин, витамины С, Е), а также комбинации препаратов растительного происхождения. Из последних наиболее удачным следует считать "гепатофальк-планта", который состоит из сухого экстракта чертополоха, чистотела и яванского турмерика. Активное действие чертополоха связано с влиянием силимарина на мембраны печеночных клеток, чистотел обладает спазмолитическим эффектом, яванский турмерик стимулирует желчеобразование. "Гепатофальк-планта" назначается в капсулах (по 2 капсулы 3 раза в день перед едой). Такая тактика лечения хронических гепатитов с благоприятным течением требует диспансерного наблюдения за больными, особенно за теми из них, у кого установлена вирусная этиология заболевания. Необходимо один раз в 3 месяца (первый год), а затем один раз в полгода следить за динамикой клинических симптомов, активностью аланинтрансферазы в сыворотке крови для того, чтобы своевременно обнаружить возможное прогрессирование процесса, требующее активного лечения интерфероном. При хорошем лабораторном обеспечении, у больных хроническим гепатитом вирусной этиологии могут быть проведены дополнительные исследования, позволяющие решить вопрос о целесообразности лечения интерфероном или (и) антивирусными препаратами. Это прижизненное морфологическое исследование печени (пункционная биопсия) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) . С помощью исследования биоптата печени можно установить степень активности процесса значительно более точно, чем по выраженности клинических симптомов и активности аланинтрансферазы. Полимеразная цепная реакция дает возможность судить о степени репликации вируса. Если с помощью исследования биоптата печени удается подтвердить достаточную выраженность активности процесса, а по данным полимеразной цепной реакции существенную репликацию вируса, то антивирусную терапию (интерфероном и антивирусными препаратами) следует проводить, несмотря на отсутствие выраженной клинической симптоматики и наличие невысоких показателей активности аланинтрансферазы.

Тактика терапии больных циррозом печени зависит не только от этиологии и активности процесса, но и от наличия и выраженности осложнений. При установленной вирусной этиологии, наличии умеренно выраженной активности и отсутствии клинически выраженных осложнений (портальной гипертензии, энцефалопатии, гиперспленизма), можно провести терапию интерфероном без предварительного назначения глюкокортикоидов. Так же, как и при хронических гепатитах, наличие признаков холестаза является основанием для дополнительного назначения урсодезоксихолевой кислоты.

У больных циррозом печени с наличием указанных осложнений, лечение должно быть направлено на их устранение и (или) предупреждение последствий, которые с ним связаны.

В первую очередь это касается портальной гипертензии и, в частности, предупреждения кровотечения из расширенных вен и желудка. При портальной гипертензии факторами риска кровотечений являются: расширение вен пищевода и начального отдела желудка 2-3 степени (по данным эндоскопического исследования); наличие в нижней части пищевода и желудке петехий и эрозий; функциональное состояние печени (низкий показатель сулемовой пробы, снижение содержания альбуминов в крови на фоне гипопротеинемии); состояние свертывающей и антисвертывающей системы крови (коагулограмма). При наличии указанных факторов риска необходима медикаментозная профилактика кровотечений. Она предусматривает назначение бета-адреноблокаторов (пропранолол по 20 мг 3 раза в день) в сочетании с блокаторами Н2-гистаминорецепторов (фамотидин - 20 мг на ночь). Эти препараты необходимо давать длительное время. У некоторых больных циррозом печени могут встречаться противопоказания к применению пропранолола (брадикардия, атриовентрикулярная блокада первой степени, астматический бронхит). В таком случае пропранолол можно заменить на нитраты (изосорбида динитрат по 10 мг два раза в день или 20 мг пролонгированного препарата один раз в сутки). При возникновении кровотечения больного необходимо госпитализировать в палату интенсивной терапии, где проводятся срочная эндоскопия и соответствующие лечебные мероприятия (переливание крови, октреотид, кровоостанавливающие средства, хирургическое пособие). Длительно существующая портальная гипертензия в сочетании с изменением онкотического давления в крови и повышение содержания альдостерона приводят к развитию асцита. Этому предшествует, как правило, стойкий метеоризм. Лечебные мероприятия при асците предусматривают ограничение поваренной соли, назначение диуретиков (фуросемид по 40-1 20 мг в сутки в сочетании со спиронолактоном по 100-400 мг в сутки). Лечение асцита фуросемидом и спиронолактоном следует начинать с малых доз (40 мг фуросемида и 100 мг спиронолактона в сутки). Необходим контроль за количеством принятой жидкости и количеством выделяемой мочи в сутки, а также ежедневное взвешивание больного. Доза фуросемида и спиронолактона увеличивается каждые 3-4 дня до того, пока снижение веса больного не достигнет 400 г в сутки, а количество выпитой жидкости будет соответствовать количеству выделенной мочи. Если такого эффекта не удается достигнуть при дозе фуросемида 1 20 мг, а спиронолактона 400 мг в сутки, то асцит считается рефракторным, и приходится прибегать к парацентезу с удалением жидкости из полости живота с внутривенным введением раствора альбумина (6-8 г на один литр удаленной жидкости). При повторном накоплении жидкости приходится прибегать к наложению шунтов.

У каждого третьего больного с циррозом печени наблюдаются более или менее выраженные клинические симптомы энцефалопатии - синдрома, объединяющего неврологические и психоэмоциональные нарушения, обусловленные метаболическими нарушениями в центральной нервной системе. Последние связаны с печеночной недостаточностью и, в частности, с влиянием аммиака, фенолов, токсинов энтеробактерий. Энцефалопатия проявляется сначала эйфорией, затем депрессивным синдромом, замедленной речью, тремором пальцев рук, изменением почерка. Затем появляются сонливость, неадекватность поведения, нарушение сна, изменения электроэнцефалограммы. Часто печеночная энцефалопатия провоцируется электролитными нарушениями (следствие применения больших доз диуретиков, поноса, рвоты), кровотечениями, инфекцией, алкогольными эксцессами. Лечебные мероприятия при энцефалопатии предусматривают исключение (или ликвидацию) указанных выше факторов, ограничение (до 40 г в сутки) белка, антибактериальные средства внутрь для подавления кишечной микрофлоры (неомицин 4-6 г в сутки, метронидазол по 0,25 г 3 раза в сутки в течение 10-15 дней), по 10-30 мл лактулозы 3 раза в день до послабляющего эффекта. Орницетил внутривенно капельно по 50 мг на 150 мл физиологического раствора (связывает аммиак). Препарат вводится до 6 раз в сутки.

Гиперспленизм - синдром, при котором увеличение селезенки сочетается с развитием фиброадении и, как следствие этого, возрастает одна из функций селезенки - захват из крови эритроцитов, гранулоцитов, тромбоцитов. Это ведет к их уменьшению в периферической крови (тромбоцитопения, гранулоцитопения, анемия). Лечение синдрома гиперспленизма, который часто сопутствует циррозу печени, проводится преднизолоном (20-25 мг в сутки в течение 15-20 дней с последующим снижением дозы по 5 мг каждые 10 дней) под контролем картины крови. Одновременно можно назначить пентоксил по 0,2 мг три раза в день, особенно если гиперспленизм проявляется выраженной гранулоцитопенией. Отсутствие эффекта от консервативного лечения ставит вопрос о хирургическом вмешательстве (спленоэктомии).