

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
С КУРСОМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Рекомендовано учебно-методическим объединением
по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию
в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования,
обучающихся по специальности «Педиатрия»



Минск БГМУ 2026

УДК 616.36-002:616-053.2/.7(075.8)

ББК 54.13+57.3я73

Г36

Авторы: О. Н. Романова, Р. Н. Манкевич, Т. А. Артёмчик, И. Н. Лас-
товка, А. А. Ключарева, А. Н. Осирко, Н. Д. Коломиец, В. С. Высоцкая

Рецензенты: зам. гл. врача по медицинской части Городской детской
инфекционной клинической больницы, гл. внештатный детский инфекцио-
нист Комитета по здравоохранению Минского горисполкома Т. И. Лисицкая;
каф. инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского
университета

**Гепатиты у детей и подростков : пособие / О. Н. Романова,
Г36 Р. Н. Манкевич, Т. А. Артёмчик [и др.]. – Минск : БГМУ, 2026. – 134 с.**

ISBN 978-985-21-2198-9.

Отражены вопросы этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клинической симпто-
матики, лабораторной диагностики, терапии и медицинской профилактики гепатитов
у детей и подростков различной этиологии.

Предназначено для специальности «Педиатрия» по учебной дисциплине «Дет-
ские инфекционные болезни» профиля субординатуры «Педиатрия».

УДК 616.36-002:616-053.2/.7(075.8)

ББК 54.13+57.3я73

ISBN 978-985-21-2198-9

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2026

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ANA — антинуклеарные антитела
HAV — вирус гепатита А
HBV — вирус гепатита В
HBcAg — ядерный антиген HBV
HBeAg — антиген репликации HBV
HBsAg — поверхностный антиген HBV
HCV — вирус гепатита С
HDV — вирус гепатита D (дельта)
HEV — вирус гепатита Е
IgM — антитела класса М
IgG — антитела класса G
NUC — нуклеозиды
SLA/LP — растворимые антигены печени и поджелудочной железы
SMA — антитела к гладкой мускулатуре
АИГ — аутоиммунный гепатит
АлАт — аланинаминотрансфераза
АсАт — аспаратаминотрансфераза
ВГ — вирусный гепатит
ВН — вирусная нагрузка
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГА — гепатит А
ГВ — гепатит В
ГС — гепатит С
ГD — гепатит D
ГЕ — гепатит Е
ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
ДНК/DNA — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖК — желчные кислоты
ИФА — иммуноферментный анализ
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РНК/RNA — рибонуклеиновая кислота
ХГ — хронический гепатит
ХГВ — хронический гепатит В
ХГС — хронический гепатит С
ХК — холевая кислота
ХДХК — хенодезоксихолевая кислота
ЦМВ — цитомегаловирус

ВВЕДЕНИЕ

Печень — наиболее крупный паренхиматозный орган организма, лаборатория организма, осуществляющая более 500 синтетических процессов. Продуцирует около 160 различных белков, факторы свертывания крови. Основное депо углеводов в организме. Печень — один из главных пищеварительных органов, который выполняет в организме десятки важнейших функций, направленных на поддержание гомеостаза: пищеварение, обмен веществ (энергообеспечение, метаболизм белков, жиров, углеводов, гормонов, витаминов, ферментов, воды, электролитов, микроэлементов, пигментов), детоксикацию и кровообращение.

Гепатит (hepatitis; греч. *hepar*, *hepat* [os] — печень + *-itis* — воспаление) — группа воспалительных поражений печени, развивающихся в результате воздействия различных патогенных факторов на ткани печени. Воспаление тканей печени может быть вызвано многочисленными факторами различной природы. Различаются *первичные* гепатиты, то есть самостоятельные заболевания, обусловленные прямым воздействием патогенного фактора на паренхиму печени, и *вторичные* гепатиты, при которых воспаление печеночной паренхимы является одним из многих симптомов доминирующего заболевания. Из первичных гепатитов наиболее часто встречается инфекционный (вирусный) гепатит, который провоцируется вирусами гепатита А, В, С, D, Е и др. Также возможно поражение печени в случае инфекции, вызванной энтеровирусами, вирусом инфекционного мононуклеоза, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна-Барр. Кроме вирусов, некоторые виды бактерий, такие как лептоспиры, бледная трепонема (возбудитель сифилиса), также могут провоцировать появление гепатита.

Гепатиты нередко развиваются в результате различных отравлений. Наиболее опасными ядами для печени являются токсины растений и грибов, токсины бактерий, промышленные яды, некоторые лекарственные препараты. Особое место в этиологии гепатитов отводится этиловому спирту. Хроническое злоупотребление алкоголем приводит к развитию алкогольного гепатита.

При аутоиммунных заболеваниях отмечено поражение тканей печени с развитием гепатитов различной степени тяжести. Из физических факторов гепатит может быть спровоцирован ионизирующим излучением.

Из вторичных гепатитов (гепатит-спутник) наиболее распространены поражения печени в случае заболеваний ЖКТ (язвенная болезнь, энтероколит), при инфекционных процессах (туберкулез, бруцеллез, сепсис).

Среди патогенетических механизмов различных форм гепатита выделяют несколько основных путей повреждения паренхимы печени: прямое разрушение тканей печени под воздействием патогенного фактора, аутоим-

мунное поражение тканей печени, токсическое поражение гепатоцитов, нарушение оттока желчи. Независимо от природы фактора и от механизма его воздействия на ткани печени, конечным звеном в патогенезе гепатита любой этиологии является разрушение клеток печени.

За последние годы представления об этиологии, клинико-лабораторной оценке тяжести поражений гепатобилиарной системы и формировании исходов у детей и подростков значительно расширились. Внедрение в медицинскую практику современных, общедоступных методов обследования позволило расширить горизонты этиологической расшифровки гепатитов у детей и подростков.

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Вирусные гепатиты — группа широко распространенных инфекционно-воспалительных заболеваний печени, вызываемых облигатно-гепатотропными вирусами, с различными механизмами и путями передачи инфекции, в основе которых лежит гепатоцеллюлярный некроз и воспаление, а в воспалительном инфильтрате преобладают лимфоциты и макрофаги. В зависимости от этиологии вирусные гепатиты характеризуются особенностями клинической симптоматики, течения и исходов с развитием различных форм заболевания — от острых до хронических, включая цирроз печени и первичную ГЦК.

В настоящее время многие возбудители способны вызвать поражение печени. Выделяют гепатотропные вирусы (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV), которые вызывают только паренхиматозный гепатит и другие вирусы (герпес-вирусы, ВИЧ, вирус краснухи, аденовирусы, энтеровирусы, арбовирусы и др.), при которых вовлечение печени является проявлением многосистемного вирусного заболевания. Роль некоторых вирусов гепатита (TTV, F, G и др.) в развитии патологии печени до сих пор активно обсуждается. В группу вирусных гепатитов с фекально-оральным (энтеральным) механизмом инфицирования относят заболевания, вызванные HAV и HEV, в группу с контактным, гемоконтактным (парентеральным) механизмом инфицирования — заболевания, вызванные HBV, HCV, HDV.

Клиническая классификация ВГ:

1. По этиологии:

- 1) гепатит А (ГА);
- 2) гепатит В (ГВ);
- 3) гепатит Е (ГЕ);
- 4) гепатит С (ГС);
- 5) гепатит D (ГД);
- 6) ВГ неуточненной этиологии.

II. По клинической форме:

- 1) типичная (желтушная);
- 2) атипичная;
- 3) безжелтушная: увеличение размеров печени, значительное повышение активности ферментов (аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ)), субнормальный уровень билирубина;
- 4) субклиническая (инаппарантная): выявление только специфических маркеров ВГ при полном отсутствии клинических и биохимических признаков гепатита;
- 5) стертая: клинические проявления слабо выражены и быстро исчезают за 2–3 дня, уровень билирубина повышен незначительно, повышение активности ферментов (АлАТ, АсАТ) выражено умеренно.

III. По степени тяжести:

- 1) легкой степени;
- 2) средней степени;
- 3) тяжелой степени;
- 4) фульминантный (злокачественный) ВГ.

IV. По длительности течения:

- 1) острое циклическое — до 3 месяцев;
- 2) острое затяжное (прогредиентное) — 3–6 месяцев;
- 3) хроническое (более 6 месяцев).

Классификация ВГ по МКБ-10:

Вирусный гепатит (В15–В19)

В15 Острый гепатит А

В15.0 Гепатита А с печеночной комой

В15.9 Гепатит А без печеночной комы

В16 Острый гепатит В

В17 Другие острые вирусные гепатиты

В17.2 Острый гепатит Е

В18 Хронический вирусный гепатит

В18.0 Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом

В18.1 Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента

В18.2 Хронический вирусный гепатит С

В18.8 Другой хронический вирусный гепатит

В18.9 Хронический вирусный гепатит неуточненный.

Критерии тяжести острого ВГ:

1. *Легкая степень тяжести* — недомогание, слабость, возможна однократная рвота, тошнота, легкая иктеричность кожи и склер, увеличение печени, редко — селезенки, повышение общего билирубина в сыворотке крови до 85 мкмоль/л, значительное повышение активности ферментов (АлАТ, АсАТ).

2. *Средняя степень тяжести* — выражены слабость, недомогание, боль в животе, тошнота, повторная рвота, увеличение печени, часто — селезенки, иктеричность кожи и склер, повышение общего билирубина крови выше 85 мкмоль/л, значительное повышение активности ферментов (АлАТ, АсАТ), снижение протромбинового индекса до 60–70 %.

3. *Тяжелая степень тяжести* — адинамия, анорексия, повторная рвота, яркая желтуха, увеличение печени и селезенки, повышение общего билирубина свыше 150 мкмоль/л, значительное повышение активности ферментов (АлАТ, АсАТ), снижение протромбинового индекса до 40–50 %.

4. *Фульминантный (злокачественный)* — кома I–II степени, геморрагический синдром, сокращение размеров печени, билирубин-протеиновая или билирубин-ферментная диссоциация, увеличение международного нормализованного отношения 1,25 и более.

Классификация хронического гепатита В (ХГВ) включает этиологию, степень активности (воспаление, некроз гепатоцитов), стадию развития фиброза (степень распространенности фиброза), наличие осложнений.

Цирроз — продвинутая стадия заболевания печени, характеризующаяся обширным рубцеванием печени, вторичным по отношению к длительному воспалению печени (F4 в системе оценки METAVIR). Выделяют компенсированный (без признаков или симптомов декомпенсации) и декомпенсированный (с признаками или симптомами декомпенсации) цирроз. Основными клиническими признаками являются портальная гипертензия (асцит, варикозное расширение вен и печеночная энцефалопатия), коагулопатия и печеночная недостаточность (желтуха).

ГЕПАТИТ А

Гепатит А (инфекционный гепатит, эпидемический гепатит, болезнь Боткина) — острое инфекционное заболевание с преимущественно фекально-оральным механизмом заражения, характеризующееся острым началом, кратковременными симптомами интоксикации, быстро преходящими нарушениями печеночных функций, циклическим течением, доброкачественным исходом. В отличие от гепатитов с парентеральным механизмом передачи, гепатит А не является хроническим заболеванием печени, но может сопровождаться тяжелыми симптомами и иногда протекать в фульминантной форме (с острой печеночной недостаточностью), часто заканчивающейся летальным исходом.

Этиология. Возбудитель ГА — HAV, относится к роду Hepatovirus, семейству Picornaviridae, имеет диаметр 28–30 нм и является РНК-содержащим. Описано 7 различных генотипов HAV (I–VII), но эти различия не касаются

антигенной детерминанты, стимулирующей выработку вируснейтрализующих антител, поэтому известен только один серотип HAV. Наиболее широко распространены среди людей генотипы I и III (чаще субгенотип I A, в том числе и в Республике Беларусь). РНК вируса упакована в безоболочечный икосаэдральный нуклеокапсид, сформированный структурными белками VP1, VP2, VP3, VP4 (рис. 1).

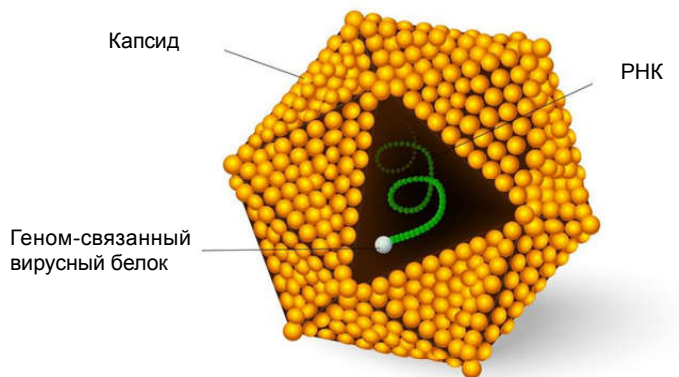


Рис. 1. Строение вируса гепатита А

Геном HAV представлен однонитчатой РНК позитивной полярности, протяженностью около 7500 нуклеотидов, имеющей одну открытую рамку считывания, кодирующую структурные и неструктурные белки.

HAV выявляется в сыворотке крови, желчи, фекалиях и цитоплазме гепатоцитов у зараженных лиц в конце инкубационного периода, в продромальном периоде и в начале периода разгара болезни, крайне редко — в более поздние периоды. HAV относят к числу наиболее устойчивых к факторам внешней среды вирусов. Он сохраняет жизнеспособность при комнатной температуре в течение нескольких недель, при +4 °С — месяцами, при –20 °С остается жизнеспособным несколько лет. Выдерживает нагревание до 60 °С в течение 4–12 ч, устойчив к действию кислот и жирорастворителей, способен к длительному сохранению в воде, пищевых продуктах, сточных водах, на различных объектах внешней среды. При кипячении разрушается в течение 5 мин, при обработке хлорамином — через 15 мин. Вирус чувствителен к формалину, ультрафиолетовому облучению.

Эпидемиология. ГА — типичная кишечная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, классический антропоноз. Единственным источником возбудителя инфекции является человек. Пути передачи: водный, пищевой и бытовой. Факторы передачи — различные

пищевые продукты, не подвергшиеся термической обработке (или замороженные после нее), а также вода и грязные руки. Чаще всего вирус выделяют пациенты с атипичными формами (инаппарантной, субклинической, безжелтушной и стертой) и наиболее интенсивно в конце инкубационного и в течение преджелтушного периодов. С появлением желтухи в большинстве случаев заразность значительно уменьшается. При типичных желтушных формах пациент наиболее заразен до 5-го дня желтухи. Характерна сезонность, цикличность. Подъем заболеваемости регистрируют обычно каждые 5–6–10 лет. В последнее время происходят изменения эпидемического процесса острого ГА, отмечается смещение заболеваемости на старшие возрастные группы. Заболевание чаще встречается в виде вспышек в коллективах. HAV не проходит через плаценту и не обнаруживается в грудном молоке, поэтому если женщина во время беременности заболела ГА, ребенку не грозит развитие врожденной инфекции, и она может кормить новорожденного грудью при соблюдении правил личной гигиены. Восприимчивость людей к HAV является всеобщей. Дети первого года жизни относительно редко заболевают ГА, т. к. у многих из них есть материнские антитела. Иммуитет к HAV после перенесенного заболевания практически пожизненный. Заболевание может возникать среди подростков и взрослых из групп высокого риска, таких как лица, употребляющие инъекционные наркотики, мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами, и лица, посещающие районы с высокой эндемичностью. Вирус может также передаваться при тесном физическом контакте (например, при орально-анальном сексе) с инфицированным лицом, при этом при обычных бытовых контактах вирус не передается.

К факторам риска относятся:

- неудовлетворительные санитарные условия;
- отсутствие безопасного водоснабжения;
- наличие инфицированного человека среди членов семьи;
- половые контакты с лицом, страдающим острым ГА;
- рекреационное использование психоактивных веществ;
- однополые половые контакты у мужчин;
- поездки в районы с высокой эндемичностью без предварительной

иммунизации.

Патогенез. ГА — острая циклическая инфекция, характеризующаяся четкой сменой периодов. После заражения вирус из кишечника проникает в кровь, далее в печень, где фиксируется к родственным рецепторам гепатоцитов и проникает внутрь его. Вирус реплицируется, не оказывая заметного цитопатического действия на гепатоцит. Новые вирусы поступают в желчные каналцы, затем из кишечника выделяются с фекалиями во внешнюю среду. Часть вирусов проникает в кровь, обуславливая развитие интоксикации продромального периода. Запускается иммуноопосредованный цитолиз инфици-

рованных гепатоцитов с целью элиминации вируса. Несмотря на десятилетия исследований, механизмы поражения печени при гепатите А остаются недостаточно изученными. Хотя вирус-специфические CD8+ Т-клетки долгое время считались основной причиной повреждения печени, вызванного вирусом гепатита А, новые данные свидетельствуют о вовлечении дополнительных механизмов. Было показано, что другие иммунные клетки, включая неспецифические к вирусу гепатита А CD8+ Т-клетки, NK-клетки и NKT-клетки, также вносят вклад в повреждение печени. Кроме того, внутренний апоптоз, опосредованный сигнальным путем MAVS, по-видимому, является причиной гепатита в мышинной модели инфекции вирусом гепатита А. Более того, генетические вариации как в факторах хозяина, так и в вирусных факторах также могут влиять на тяжесть гепатита А. Эти механизмы не являются взаимоисключающими и могут действовать как по отдельности, так и в комбинации, вызывая повреждение печени у пациентов. Практически наверняка с постоянно растущими знаниями и развитием технологий будут обнаружены дополнительные механизмы. Центральное звено патогенеза ГА — синдром цитолиза, в сыворотке крови повышается активность печеночно-клеточных ферментов с цитоплазматической, митохондриальной, лизосомальной и другой локализацией. Нарушаются все виды обмена — белковый, жировой, углеводный, пигментный. Нарушается способность синтезировать альбумин, факторы свертывания крови, различные витамины; ухудшается использование глюкозы, аминокислот для синтеза белка, сложных белковых комплексов. Замедляются процессы переаминирования и дезаминирования аминокислот, возникают нарушения в экскреции конъюгированного билирубина; этерификация холестерина и глюкуронизация многих других соединений, что свидетельствует о резком нарушении детоксицирующей функции печени. Эти процессы лежат в основе развития основных клинико-биохимических синдромов нарушения пигментного обмена (обмена билирубина) — цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического. При вирусных гепатитах нарушения в пигментном обмене развиваются на этапе экскреции гепатоцитом конъюгированного билирубина. Главной причиной нарушения экскреции билирубина является поражение ферментных систем и снижение энергетического потенциала гепатоцитов. Образующийся в гепатоцитах конъюгированный билирубин поступает не в желчный капилляр, а непосредственно в кровь. К лабораторным признакам цитолитического синдрома относят повышение активности ферментов АлАТ и АсАТ. Это обуславливает выход в кровь АлАТ — фермента, находящегося в цитоплазме печеночной клетки. АсАТ содержится в цитоплазме и митохондриях. Преобладание АсАТ над АлАТ наблюдается при значительном некротическом процессе — злокачественном гепатите, декомпенсированном циррозе печени.

Клинические проявления. *Инкубационный период* составляет от 2 до 7 недель. *Преджелтушный (продромальный) период* составляет от 3 до 7 дней. Наиболее характерными вариантами его течения являются гриппоподобный или смешанный в сочетании с диспепсическими симптомами. В этот период отмечается повышение температуры тела, озноб, головная боль, слабость, снижение аппетита вплоть до анорексии, тошнота, рвота, боли в животе. Активность АЛАТ и АсАТ в сыворотке крови повышается за 5–7 дней. До появления желтухи моча становится темной, обесцвечивается кал, появляется субиктеричность склер.

Желтушный период. Желтуха нарастает быстро, как правило, достигая максимума в течение недели. С появлением желтухи ряд симптомов преджелтушного периода ослабевает, температура нормализуется, дольше всего сохраняется слабость и снижение аппетита, а также чувство тяжести в правом подреберье и кожный зуд. Размеры печени увеличены, она имеет гладкую поверхность, несколько уплотненную консистенцию. В периферической крови обнаруживается лейкопения, реже — нормальное количество лейкоцитов, характерен относительный лимфоцитоз, иногда моноцитоз. Характерно выявление всех основных синдромов поражения печени: цитолиза, внутрипеченочного холестаза, мезенхимально-воспалительного синдрома и недостаточности белково-синтетической функции печени (при тяжелых формах заболевания). Гипербилирубинемия обычно умеренная и непродолжительная. На 2-й неделе желтухи, как правило, отмечается снижение уровня билирубина до нормализации и повышение активности печеночных трансфераз АЛАТ и АсАТ в 5 и более раз по сравнению с верхней границей нормы. Желтушный период длится обычно 7–15 дней. У большинства пациентов уровень билирубина не превышает 90 мкмоль/л. Показатели цитолиза слабо коррелируют с тяжестью заболевания. Для объективной оценки тяжести течения заболевания следует оценивать как уровень билирубина, особенно его свободной фракции, так и выраженность интоксикации. Период реконвалесценции характеризуется быстрым исчезновением клинических и биохимических признаков гепатита. Быстрее других нормализуется уровень билирубина в крови, несколько позднее — показатели АЛАТ и АсАТ.

Лабораторные специфические маркеры. Диагноз ГА не может быть окончательно установлен только на основании клинической картины и изменений биохимических показателей, даже в сочетании с эпидемиологическим анамнезом. Доказательством этиологической роли HAV на ранней стадии инфекции является обнаружение антигена (Ag HAV) в фекалиях (иммуноферментный анализ (ИФА) или экспресс-иммунохроматографический тест). Обычно тест определяется как положительный за 10 дней до появления клинических симптомов и исчезает через неделю после появления желтухи. РНК вируса (RNA HAV) в крови в идеале продолжает определяться еще до

14-го дня с момента развития заболевания. Антитела класса М (IgM HAV) и класса G (IgG HAV) начинают определяться в сыворотке крови в стандартные для них сроки — 7–14 дней с момента развития заболевания. Однако, следует помнить, что изолированные IgM HAV могут быть связаны с неспецифическими реакциями организма, они требуют либо наличия других маркеров острой инфекции, либо последующего появления IgG HAV, но даже в этом случае необходимо помнить, что они циркулируют до 8 месяцев после образования, что никак не может относиться к понятию острой инфекции.

Пример формулировки диагноза: *B15.9. Острый гепатит А, желтушный вариант, среднетяжелая форма, затяжное течение (анти-HAV IgM+).*

Исход обычно благоприятный, имеет доброкачественное течение и в 90 % заканчивается выздоровлением. У остальных — отмечаются остаточные проявления в виде астеновегетативного синдрома, гепатофиброза, поражения билиарной системы без нарушения функциональных печеночных маркеров, в редких случаях возможно фульминантное течение. Перенесенный ГА может спровоцировать синдром Жильбера, характеризующийся повышением в сыворотке крови уровня общего и свободного билирубина.

Лечение. Лечение должно способствовать уменьшению интоксикации, снижению функциональной нагрузки на печень, восполнению потерь жидкости, вызываемых рвотой и диареей. Диета — стол П. Патогенетическая терапия: дезинтоксикационная терапия, энтеросорбенты, гепатопротекторы (адаметионин в дозе 25 мг/кг/сутки в 2–3 приема внутрь или внутривенно), урсодезоксихолевая кислота в дозе 15–45 мг/кг/сутки, при высоком уровне аммиака в крови и печеночной энцефалопатии — L-орнитин-L-аспартат в дозе 0,5–1 г/кг внутрь, принимают во время или после еды до 3 раз в сутки. Курс приема зависит от тяжести заболевания.

Допуск реконвалесцентов к обучению, работе осуществляется не ранее, чем через 10 дней после выздоровления с учетом клинических и лабораторных данных.

Профилактика. Наиболее эффективными средствами борьбы с ГА являются улучшение санитарных условий, повышение безопасности пищевых продуктов и вакцинация. Профилактика заключается в ранней диагностике заболевания, изоляции пациентов в течение 10–20 дней. За контактными детьми в течение 35 дней устанавливают наблюдение с обязательной ежедневной термометрией, осмотром кожных покровов и слизистых оболочек, оценкой цвета кала и мочи, пальпацией печени и селезенки, исследуют уровень АЛАТ.

Диспансеризацию реконвалесцентов ГА осуществляют в течение 6 месяцев.

Вакцинация. Поскольку циркулирует только один серотип HAV, известные на сегодня вакцины являются взаимозаменяемыми. Вакцины против HAV включают HAV, инактивированный формалином и полученный

из клеточной культуры. Также доступна комбинированная вакцина против HAV и HBV. Доза вакцины против HAV составляет 0,5 мл внутримышечно в возрасте до 18 лет или 1 мл внутримышечно для взрослых (в возрасте ≥ 19 лет). Детям вводят 2 дозы: первую, как правило, в возрасте от 12 до 23 месяцев; вторую — через 6–18 месяцев после первой дозы или в соответствии с рекомендациями производителя. Вакцинация против HAV не входит в Национальный календарь профилактических прививок Республики Беларусь (01.01.2025 г.).

ГЕПАТИТ Е

Гепатит Е — острая циклическая вирусная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи, склонная к эпидемическому распространению, особенно в странах с жарким климатом.

Этиология и эпидемиология. HEV — РНК-содержащий вирус, относится к роду *Hepevirus*. Существует 7 генотипов вируса. Благодаря молекулярно-эпидемиологическим исследованиям, стала известна географическая циркуляция возбудителя: генотип 1 — в тропических и нескольких субтропических странах Азии и Африки; генотип 2 — в Мексике, Нигерии и Чаде; генотип 3 распространен почти повсеместно, включая страны Европы (в том числе Россию), Азии, Северной и Южной Америки; генотип 4 выявлен исключительно в странах Азии (Китай, Тайвань, Япония и Вьетнам). Предполагают, что генотипы 1 и 2 имеют антропонозное происхождение, тогда как генотипы 3, 4, 7 — зоонозное и могут приводить к развитию заболевания как у людей, так и у животных. Механизм передачи — фекально-оральный. Из путей передачи ведущее место принадлежит водному, алиментарному, а также заражению через животных при употреблении сырого, недожаренного мяса, особенно диких животных. Передача вируса от человека к человеку случается редко. Возможен парентеральный путь передачи в случае трансфузии инфицированной HEV крови донора. Часто случается заражение ребенка от матери с HEV (генотип 1), что приводит к антенатальным потерям и младенческой смертности. Фульминантный гепатит — тяжелое нарушение функции печени, вызванное HEV, чаще встречается при беременности. Беременные женщины с ГЕ, особенно во втором и третьем триместрах беременности, подвержены повышенному риску развития острой печеночной недостаточности, гибели плода и летального исхода. При заражении HEV в последнем триместре беременности летальность может достигать 10–50 %.

Клинические проявления. В целом, клиническая симптоматика ГЕ схожа с таковой при ГА, но имеет более высокую частоту среднетяжелых и тяжелых форм. ГЕ имеет доброкачественное течение и самопроизвольно

завершается выздоровлением. Однако высокая летальность у беременных до 30 % наблюдается при заражении женщин в III триместре беременности. Даже при доношенной беременности часть детей погибает в пре- и интранатальном периодах. Вертикальная передача HEV плоду с плохим перинатальным исходом происходит у 30–100 % беременных женщин с инфекцией HEV. Уровень смертности среди маленьких детей может быть высоким.

ГЕ может протекать бессимптомно или привести к клинически выраженному заболеванию. Типичные признаки и симптомы острого ГЕ неотличимы от симптомов других ВГ и включают желтуху, недомогание, анорексию, тошноту, рвоту, боли в животе, темную мочу, лихорадку и гепатомегалию.

Инкубационный период составляет от 15 до 60 дней (в среднем — 40 дней).

Преджелтушный период. Заболевание начинается постепенно, отмечаются гриппоподобные и астеновегетативные симптомы, диспепсические нарушения, беспокоят боли в правом подреберье и эпигастриальной области, артралгии. После выявления желтухи самочувствие не улучшается. Выделение вируса со стулом начинается примерно за 2 недели до повышения уровня печеночных ферментов в сыворотке и заканчивается к тому времени, когда уровни печеночных ферментов возвращаются к норме.

Желтушный период протекает с желтушностью кожи, достигая значительной интенсивности, гепатоспленомегалией, абдоминальной болью, тошнотой, слабостью, снижением аппетита, темной мочой и ахоличным стулом. Желтуха сохраняется в среднем 2 недели. Особым симптомом, выявленным при ГЕ, является гемоглинурия, указывающая на наличие гемолиза эритроцитов. Гемоглинурия отмечается у пациентов с тяжелой формой гепатита, осложненной развитием печеночной недостаточности в результате развития массивного некроза печени. Еще одним грозным осложнением течения болезни считают развитие ДВС синдрома, проявляющегося желудочно-кишечным, маточным и другими кровотечениями. Другие менее распространенные признаки и симптомы — диарея, артралгия, зуд и крапивница. В большинстве вспышек самые высокие показатели клинически выраженного заболевания наблюдались среди взрослых молодого и среднего возраста, более низкие показатели заболеваемости — в молодых возрастных группах — и могли быть результатом безжелтушных или субклинических инфекций.

На сегодняшний день доказано существование *хронического ГЕ*, который диагностируется у пациента при длительном повышении уровня активности печеночных трансаминаз и циркуляции HEV более 6 месяцев, что может сформировать цирроз. Никаких доказательств хронической инфекции HEV не было обнаружено в ходе долгосрочного наблюдения за здоровыми людьми и людьми, инфицированными генотипами HEV 1 и 2. Однако хроническая инфекция HEV встречается среди взрослых реципиентов транспланта-

тов солидных органов, людей с иммунологическими нарушениями, включая синдром приобретенного иммунодефицита, и людей со злокачественными гематологическими заболеваниями.

Все чаще признается связь инфекции HEV с неврологическими симптомами, включая синдром Гийена–Барре. Случаи хронической инфекции HEV, которая быстро прогрессировала до цирроза, были зарегистрированы среди детей, перенесших трансплантацию костного мозга по поводу гематологических злокачественных заболеваний, и среди реципиентов трансплантата печени. Суперинфекция HEV вызывает тяжелую печеночную декомпенсацию у пациентов с уже имеющимся хроническим заболеванием печени. Уровень смертности, наблюдаемый во время эпидемий ГЕ, составляет приблизительно 0,1–4 %. Однако молниеносный гепатит чаще встречается у беременных женщин, особенно в III триместре, а уровень летальности может достигать 25 %. Причина высокой смертности среди беременных женщин неизвестна. Причинами смерти являются печеночная энцефалопатия и ДВС.

Диагностика. Диагностическими критериями является обнаружение RNA HEV в фекалиях и/или сыворотке крови методом ПЦР, а также наличие антител класса IgM и/или IgG в сыворотке крови в сочетании с клиническими и биохимическими проявлениями острой инфекции. После заражения HEV иммунная система вырабатывает антитела IgM, IgG к HEV. IgM могут сохраняться от 1–2 месяцев до 2 лет и обычно обнаруживаются во время появления симптомов или повышения уровня печеночных ферментов; уровни антител снижаются во время раннего выздоровления. Через несколько недель после заражения появляются IgG HEV, сохраняющиеся длительное время после выздоровления пациента. Интерпретация результатов теста может быть затруднена, и в низкоэндемичных регионах для постановки окончательного диагноза требуется использование нескольких тестов, рассмотрение факторов риска и исключение других причин острого гепатита. Иммуноблот-анализы могут обнаруживать IgM и IgG HEV в сыворотке, но не являются чувствительными. ПЦР может использоваться для обнаружения RNA HEV в сыворотке крови и в стуле, но она недоступна в рутинной практике в диагностических лабораториях. Лабораторные данные при ГЕ аналогичны данным при других типах ВГ и включают повышенные уровни сывороточного билирубина, АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и γ -глутамилтрансферазы. Разрешение гипербилирубинемии и повышение сывороточных аминотрансфераз обычно происходит в течение 1–6 недель после начала заболевания. Гистопатологические признаки инфекции HEV включают как классический острый ВГ с очаговым гепатоцеллюлярным некрозом, баллонными гепатоцитами и ацидофильной дегенерацией гепатоцитов, так и холестатический гепатит с застоем желчи в канальцах и трансформацией гепатоцитов.

Лечение. Лечение ГЕ является поддерживающим. Данные для оценки эффективности противовирусных препаратов или других специфических методов лечения острого ГЕ отсутствуют. В качестве наиболее эффективного препарата для лечения тяжелого течения хронического ГЕ у иммуносупрессивных пациентов рассматривают применение монотерапии рибавирином, пегилированных интерферонов не ранее двух месяцев после трансплантации, т. к. возможно отторжение трансплантата. У реципиентов солидных органов с хроническим ГЕ прекращение приема иммунодепрессантов связано с устойчивым вирусологическим ответом.

Профилактика. В целом, меры профилактики ГЕ включают поддержание хорошей личной и пищевой гигиены, улучшение санитарных условий, обеспечение чистой питьевой водой, мытье потенциально зараженных продуктов и тщательное приготовление пищи. Основываясь на наблюдениях, что листовые овощи могут быть заражены HEV, надлежащее мытье перед употреблением может обеспечить защиту не только от HEV, но и от других инфекций, передающихся через воду и пищу. Поскольку недоваренная печень свиньи и кабана, недоваренное мясо и недоваренная оленина связаны с ГЕ, рекомендуется тщательное приготовление таких продуктов, особенно для лиц с иммунодефицитными состояниями, такими как реципиенты трансплантатов солидных органов. Путешественникам не следует употреблять сырую воду в странах, где регистрируется HEV. Разработана безопасная и эффективная рекомбинантная вакцина против HEV, но в настоящее время она доступна только в Китае. Для нашей страны вакцина против HEV пока неактуальна. Тем не менее ВОЗ рекомендует рассмотреть возможность использования вакцины для предотвращения вспышек HEV и облегчения последствий в группах высокого риска, таких как беременные женщины.

ГЕПАТИТ В

Гепатит В вызывает как острую, так и хроническую инфекцию, которая может протекать бессимптомно, в легкой форме или в виде тяжелого или молниеносного гепатита.

Этиология. HBV — ДНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Hepadnaviridae*. К настоящему времени описано 10 генотипов HBV (A–J), различия в нуклеотидных последовательностях составляют около 8 %. Наиболее распространенными и «древними» являются генотипы A–D. Вирион HBV (вирус вне клетки хозяина) состоит из липопротеидной оболочки (суперкапсид), внутренней оболочки (капсид) и ДНК (рис. 2).

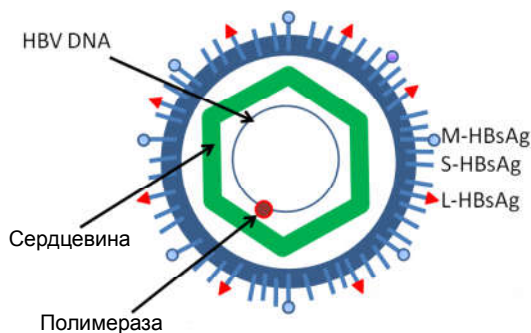


Рис. 2. Структура HBV

Суперкапсид представляет собой липидную мембрану, в которую встроены белки антигена наружной оболочки — HBsAg (поверхностный антиген) и pre-S1, pre-S2 протеины. В состав капсида входит HBcoreAg/HBcAg (основной/сердцевинный/ядерный антиген HBV), его субъединица HBeAg (трансформированный HBcAg), HBxAg. Внутри капсида содержатся ферменты (ДНК-полимераза, обратная транскриптаза) и нуклепротеид (генетический материал вируса). Геном HBV содержит двухцепочечную ДНК, заключенную в сферическую оболочечную структуру, диаметром 42–45 нм. Изучен геном вируса, представленный четырьмя генами и регулярными последовательностями ДНК, ответственными за синтез 7 белков и репликацию вируса: ген P — полимераза, обратная транскриптаза; ген S (поверхностный) — pre-S1, pre-S2, HBsAg; ген C (ядерный) — HBcAg, HBeAg; ген X — HBxAg. Антигены вируса выполняют свою функцию и соответствующие им антитела отражают стадию инфекционного процесса. HBsAg совместно с pre-S1 и pre-S2- белками ответственны за интеграцию вируса в гепатоциты. HBcAg обладает протеинкиназной активностью, необходимой для фосфорилирования белков, высокой иммуногенностью, с которой связан адекватный иммунный ответ организма. HBcAg можно обнаружить только в гепатоцитах, в кровеносное русло этот антиген не попадает. В периферической крови циркулирует трансформированный вариант HBcAg — HBeAg, являющийся маркером активной репликации вируса. HBxAg активирует экспрессию всех вирусных генов и усиливает синтез вирусных протеинов, не исключена его роль в канцерогенезе.

HBV высокоустойчив во внешней среде и жизнеспособен при комнатной температуре в течение трех месяцев, при замораживании — 15–20 лет, в бытовом холодильнике сохраняется до 1 года, при прогревании до 60 °C — 4 часа, не инактивируется при многократных замораживаниях и оттаиваниях.

Эпидемиология. Основными источниками инфекции при ГВ являются лица (антропонозная инфекция) с бессимптомными и/или клинически выра-

женными острыми и хроническими формами инфекции. Основной механизм передачи инфекции — контактный и гемоконтактный. Пути передачи: половой, вертикальный и парентеральный. ГВ можно заразиться через инфицированную кровь (укол иглой, нанесение татуировок, пирсинг, проколы мочки уха, бритье, маникюр), слюну и половые секреты, в том числе половым путем. Передача инфекции может также происходить при опосредованном контакте с кровью пациента при повторном использовании зараженных игл или колюще-режущих предметов и плохо простерилизованного медицинского инструментария в медицинских учреждениях или в бытовых условиях, особенно у лиц, употребляющих инъекционные наркотики. В настоящее время прямой контакт с зараженной кровью при трансфузии крайне редки.

Инфицирование HBV является глобальной проблемой общественного здравоохранения. По оценкам ВОЗ в 2019 г. было 296 млн носителей HBV, 1,5 млн новых инфекций в год и ежегодная смертность 820 тыс. человек в основном из-за осложнений в виде цирроза печени и ГЦК. Осуществление эффективных программ вакцинации во многих странах привело к значительному снижению HBV-инфекции. По оценкам, около двух миллиардов людей во всем мире имеют доказательства прошлой или текущей инфекции HBV.

Общая распространенность ХГВ составляет 3,5 %, однако она варьируется в зависимости от географического региона. Наибольшее число случаев заболевания наблюдается в западной части Тихого океана, где насчитывается 116 млн инфицированных, затем — в Африканском регионе (81 млн), в восточной части Средиземноморья и Юго-Восточной Азии (по 60 млн случаев инфицирования). На долю Европы и Америки приходится 14 и 5 млн, соответственно. Среди детей в возрасте до 5 лет распространенность ХГВ составляет менее 1 %. Более низкий уровень распространенности среди детей в возрасте до 5 лет отражает эффективность глобальной программы вакцинации против ГВ. Однако существует необходимость в более широком охвате вакцинацией, в частности вакцинацией против HBV, чтобы полностью ликвидировать ГВ среди детей. В странах, где HBV является эндемичным, перинатальная передача остается наиболее важной причиной хронической инфекции из-за высоких показателей заболеваемости среди беременных женщин. Перинатальная передача также происходит и в неэндемичных странах, включая США, в основном у детей матерей, инфицированных HBV, которые не получили надлежащей иммунопрофилактики при рождении.

Тем не менее HBV инфекция остается важной причиной заболеваемости и смертности. HBV способен выживать вне организма человека по меньшей мере в течение 7 дней, сохраняя свою вирулентность, и вызывать инфекцию при попадании в организм человека, который не защищен вакциной. В США заболеваемость острым ГВ у детей младше 15 лет составляла менее 0,02 случаев на 100 тыс. населения в 2015 г. и снизилась до 0,0 на

100 тыс. населения в возрасте младше 19 лет в 2019 г. В США и в ряде других неэндемичных стран большинство случаев ХГВ развиваются у пациентов с такими факторами риска, как внутривенное употребление наркотиков или половой контакт с инфицированным человеком; у тех, кто живет в сообществах с большой долей иммигрантов из регионов, где HBV эндемичен; и в определенных группах, где HBV эндемичен, например, у коренных американцев, включая коренных жителей Аляски. Большинство детей с ГВ являются иммигрантами из высокоэндемичных районов, имеют родителей, которые были иммигрантами, или подверглись заражению через другие бытовые контакты. Даже в регионах с высокой эндемичностью могут быть существенные различия в распространенности HBV между странами и субпопуляциями.

Половой путь передачи (гетеро- или гомосексуальные контакты) является доминирующим в странах с хорошим уровнем медицинского обеспечения. Риск заражения увеличивается пропорционально частоте половых контактов с источником вируса.

HBV наиболее часто передается от матери ребенку во время беременности (5 % случаев) и в родах (95 %) (вертикальная передача) или в результате горизонтальной передачи (контакта с зараженной кровью), особенно между инфицированными и неинфицированными детьми в первые 5 лет жизни. Наибольший риск инфицирования детей от HBeAg-позитивных матерей с высоким показателем репликации вируса и биохимической активностью. Кесарево сечение может снижать риск передачи HBV в перинатальный период от HBsAg-позитивных матерей. Грудное молоко не является фактором риска передачи инфекции.

ХГВ развивается менее чем у 5 % людей, заразившихся во взрослом возрасте, и примерно у 95 % инфицированных в младенчестве, этим объясняется необходимость вакцинации детей грудного возраста. Бытовой путь передачи особенно актуален в семьях, где имеется больной хронической инфекцией. Считается, что в этом случае заражение всех членов такой семьи обязательно происходит в течение 5–8 лет. При высокой концентрации вируса минимального количества крови (0,0001 мл) оказывается достаточно, чтобы вызвать острый ГВ. Считается, что от момента заражения до того, как заболевание станет неизбежным, есть период, составляющий 1–2 недели, в течение которого имеется возможность предотвратить заболевание с помощью вакцинации по схеме 0–1–2–12 (экстренная профилактика) и введения иммуноглобулина.

Патогенез. После инфицирования через поврежденную кожу или слизистые оболочки вирус, обладая выраженным тропизмом к гепатоцитам, гематогенно достигает клеток печени, где происходит высвобождение ДНК-генетической матрицы, репликация и полная сборка вириона. Избыток синтезированных HBsAg и HBeAg поступает в кровь. В результате взаимодействия

вируса и иммунной системы макроорганизма происходит активация разных звеньев этой системы (Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, макрофагов, цитокинов), однако ведущая роль принадлежит Т-клеточному ответу. Течение и исход болезни зависят от характера и степени выраженности иммунного ответа, генетической детерминированности, особенностей самого вируса. HBV не оказывает прямого цитолитического действия на гепатоциты. Поражение клеток происходит по иммуноопосредованному механизму. Присутствие в гепатоцитах только HBsAg не ведет к лизису клеток, а секретируемый в кровь HBeAg подавляет антителообразование и продукцию интерферона, индуцируя иммунотолерантность. Гуморальный ответ состоит в накоплении специфических антител к различным антигенам вируса и связывании ими соответствующих антигенов. В результате свободная циркуляция антигенов в крови прекращается. Образующиеся при этом иммунные комплексы фагоцитируются макрофагами. Избыток иммунных комплексов может способствовать развитию аутоиммунного компонента. При адекватном иммунном ответе будет наблюдаться тяжелое течение болезни, но в результате достигается полная элиминация вируса. При гипериммунном ответе возможен запуск аутоиммунных процессов. Слабый же иммунный ответ обуславливает низкую активность заболевания, течение гепатита будет легким или даже стертым и повышается вероятность формирования ХГ. Аутоиммунный процесс усугубляет цитолиз гепатоцитов, способствуя дальнейшему распространению некроза печени, развитию фульминантного гепатита и переходу инфекции в хроническое течение. HBV способен длительное время оставаться в организме, формируя не только вирусоносительство, но и вызывая развитие ХГ. В случае полной элиминации вируса и достижения сероконверсии после перенесенного острого ГВ формируется стойкий иммунитет.

Клинические проявления. *Инкубационный период:* минимальный — 6 недель, максимальный — 6 месяцев, в среднем — 60–120 дней. В большинстве случаев первичная инфекция имеет бессимптомное течение. Спектр клинических проявлений инфекции HBV варьируется как в случае острой, так и хронической болезни. Во время острой фазы проявления варьируют от субклинической или желтушной формы гепатита до, в некоторых случаях, фульминантного гепатита. Универсальная вакцинация против HBV существенно снизила частоту молниеносного гепатита. Во время хронической фазы проявления варьируют от асимптоматического состояния носительства до ХГ, цирроза и рака печени. Внепеченочные проявления также могут быть как при острой, так и при хронической инфекции. Клинические проявления острой инфекции HBV у детей, у которых развиваются симптомы, аналогичны таковым у взрослых. Синдром, подобный сывороточной болезни, может развиваться в течение продромального периода, за которым следуют анорексия, тошнота, желтуха и дискомфорт в правом верхнем квадранте. Симптомы и

желтуха обычно исчезают через 1–3 месяца, но у некоторых пациентов наблюдается длительная усталость даже после нормализации концентрации сывороточных аминотрансфераз.

Преджелтушный период начинается постепенно, длится в среднем от 4 до 10 дней, развивается астеновегетативный, артралгический и диспепсический синдромы (снижение аппетита вплоть до полной анорексии, слабость, тошнота, рвота, чувство тяжести, боли в эпигастрии, в правом подреберье, нерегулярный стул). К концу продромального периода может выявляться гепато- и спленомегалия, повышается активность АлАТ, АсАТ в сыворотке крови, появляются признаки холестаза — зуд, темная моча и обесцвечивание кала. В периферической крови у большинства пациентов наблюдается лейкопения, без существенных изменений в лейкоцитарной формуле. У 10 % детей отмечаются высыпания, признаки васкулита, по типу синдрома Джанотти–Крости.

При серологическом тестировании острая инфекция HBV характеризуется наличием DNA HBV, HBsAg, HBeAg и IgM-анти-HBc. Однако некоторые особенности наблюдаются чаще в определенных возрастных группах:

1) доля пациентов, прогрессирующих к хронической инфекции, гораздо выше у новорожденных (до 90 %) по сравнению с 1–5 % у взрослых. Большинство детей и подростков старшего возраста имеют легкие симптомы во время острой инфекции HBV;

2) тяжелый гепатит с развитием острой печеночной недостаточности может быть особенно у младенцев, рожденных от матерей с ХГВ (HBeAg)-отрицательным (то есть HBsAg-положительный и HBeAg-отрицательный). Вакцинация против HBV не обеспечивает постоянной защиты от развития фульминантного ГВ у новорожденных или у иммуноослабленных;

3) синдром Джанотти–Крости (характеризуется папулезным акродерматитом лица, конечностей и ягодиц), сопровождаемый лимфаденопатией, наблюдается у младенцев и детей младшего возраста с острой инфекцией HBV, у которых это может быть единственным клиническим проявлением. Синдром не является специфичным для ГВ, поскольку он может наблюдаться и при других вирусных инфекциях.

Желтушный период длится 2–6 недель с колебаниями от нескольких дней до нескольких месяцев, характеризуется выраженностью и стойкостью клинических симптомов болезни, которые нередко имеют тенденцию к нарастанию. Желтуха достигает своего максимума к 2–3-й неделе болезни. Сохраняются жалобы на слабость, анорексию, тошноту, рвоту. Размеры печени увеличены, отмечается болезненность ее при пальпации. В периферической крови в остром периоде наблюдается лейкопения, относительный лимфоцитоз, возможна плазматическая и моноцитарная реакции. СОЭ в периоде уменьшения желтухи может увеличиваться до 18–24 мм/час. Уровень

билирубина крови на 2–3-й неделе желтухи более высок, чем на первой. Наблюдаются все синдромы поражения печени (прил. 1). Нарушение белково-синтетической функции печени — важный показатель тяжести болезни.

Период реконвалесценции — более длителен, чем при ГА. Наблюдается медленное исчезновение клинико-биохимических симптомов заболевания. Острый ГВ проявляется острым воспалением печени и гепатоцеллюлярным некрозом с уровнем летальности 0,5–1 % и, как правило, завершается спонтанным выздоровлением без лечения.

Хроническая инфекция. Большинство детей с ХГВ растут и развиваются нормально. Некоторые дети отмечают дискомфорт в области верхнего квадранта справа и усталость. ХГВ иногда связан с внепеченочными проявлениями, включая полиартериит нодозный и гломерулонефropатию, последняя наблюдается, главным образом, у детей. Инфекция HBV может вызывать как мембранную нефropатию, так и, реже, мембранопролиферативный гломерулонефрит. Типичные проявления — нефротическая протеинурия. Около 30–60 % детей с ХГВ и мембранозной нефropатией подвергаются спонтанной ремиссии, обычно в сочетании с сероконверсией HBeAg и появлением антител к антигену. Частота мембранозной нефropатии, связанной с HBV, снижается по мере увеличения показателей вакцинации против HBV.

Естественное течение ХГВ у детей варьирует в зависимости от возраста, способа заражения и этнической принадлежности. Эти различия, вероятно, обусловлены иммунной толерантностью, которая развивается при заражении в раннем возрасте. Точные механизмы развития иммунной толерантности неизвестны. Так, дети с перинатально приобретенным HBV обычно остаются HBeAg-положительными и имеют высокий уровень ВН, который может сохраняться в течение многих лет или даже десятилетий, хотя гистологические изменения мало выражены. Дети, у которых сероконверсия происходит спонтанно, как правило, имеют более высокие уровни АлАТ в раннем возрасте по сравнению с теми, у кого сероконверсия не происходит спонтанно. Напротив, дети с инфекцией HBV, которая не была приобретена перинатально (например, те, кто родился в неэндемичных странах и которые заразились парентеральным путем), с большей вероятностью очищают сыворотку от HBeAg и ДНК HBV в течение первых двух десятилетий жизни.

Фазы хронического гепатита В. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) классифицирует ХГВ на основании обнаружения HBeAg. Лица с перинатально приобретенным ХГВ обычно входят в *иммунотолерантную фазу*, из которой они переходят в *иммуноактивную фазу* и затем в неактивное хроническое состояние HBV или, иногда, к спонтанному очищению от инфекции, что представлено в прил. 2 и на рис. 3.

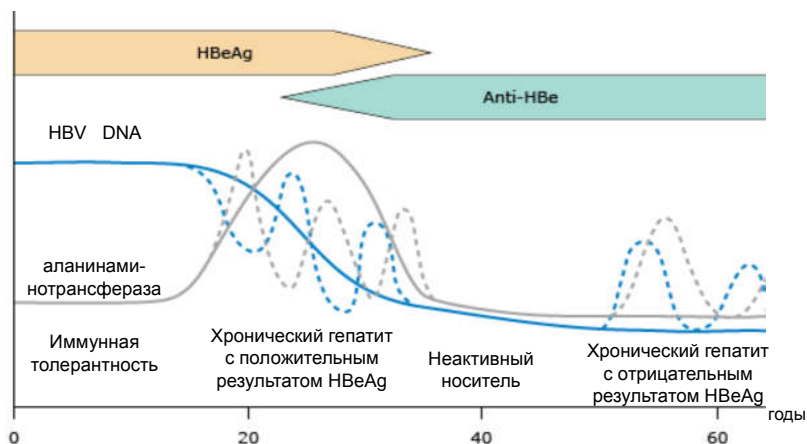


Рис. 3. Характеристика фаз ХГВ

Время этого прогрессирования варьирует между людьми, и тяжесть поражения печени может зависеть от продолжительности иммуноактивной фазы. Хотя фазы определяются лабораторными данными, сочетание результатов для некоторых пациентов может не попадать в одну категорию. Более того, некоторые пациенты могут быстро прогрессировать через одну или несколько из этих фаз, поэтому каждый шаг может быть клинически не очевидным.

Иммунотолерантная фаза характеризуется нормальной или слегка повышенной активностью сывороточной АЛТ ($< 1,5$ от верхнего предела нормы) и признаками активной репликации HBV (DNA HBV > 20 тыс. международных единиц (МЕ/мл или 10^5 копий/мл)). Лабораторно методом ИФА определяются HBsAg и HBeAg в крови. Маленькие дети с вертикально передающимся заболеванием обычно входят в эту фазу, которая продолжается в течение месяцев, лет или даже десятилетий, прежде чем войти в иммуноактивную фазу. Лечение пациентов в этой фазе не рекомендуется, поскольку пациенты вряд ли отреагируют, а лечение аналогами нуклеозидов или нуклеотидов может вызвать лекарственную устойчивость и даже перекрестную устойчивость к новым препаратам. Нормальный диапазон уровней АЛТ варьирует в зависимости от пола у детей и норм лаборатории. Для принятия решений о лечении ХГВ консенсусное руководство предлагает использовать пороговое значение АЛТ < 25 Ед/л для девочек и < 35 Ед/л для мальчиков для соответствия рекомендациям для взрослых, хотя истинный нормальный диапазон для АЛТ может быть несколько ниже. Значения АЛТ также следует интерпретировать в контексте предыдущих результатов АЛТ пациента.

Иммуноактивный, HBeAg-положительный ГВ. Эта фаза характеризуется повышенной активностью сывороточной АлАТ, что в 1,5 раза выше верхней границы нормы, и активной репликацией HBV (ДНК HBV обычно > 20 тыс. МЕ/мл или 10^5 копий/мл) (табл. 1). HBsAg и HBeAg положительны. Порог АлАТ, используемый для определения этой фазы, и, следовательно, как критерий для лечения, не установлен, но рекомендуется использование порога АлАТ > 45 ЕД/л (что в 1,5 раза выше верхней границы нормы в большинстве лабораторий). Были предложены более низкие пороги АлАТ, но этот подход с большей вероятностью приведет к менее эффективному лечению детей в иммунотолерантной фазе. Пациенты в этой фазе часто очищаются от HBeAg и переходят в неактивную хроническую фазу HBV; это может произойти спонтанно или в ответ на лечение. Дети на этой стадии инфекции HBV, у которых не происходит спонтанного очищения от HBeAg в течение нескольких месяцев, подвержены риску прогрессирующего заболевания печени и, вероятно, получают эффект от лечения. Спонтанное очищение от HBeAg в раннем возрасте менее вероятно для пациентов с генотипом С по сравнению с другими генотипами, хотя генотипирование не является частью рутинной клинической диагностики.

Неактивный хронический ГВ. Эта фаза, иногда называемая латентной, нерепликативной фазой, или носительством, характеризуется нормальными уровнями активности сывороточных АлАТ и низкими или неопределяемыми уровнями HBV. HBsAg — положительный, а HBeAg — отрицательный. До 20 % пациентов имеют одну или несколько реверсий в HBeAg-положительную иммуноактивную фазу и от 20 до 30 % реактивируются в HBeAg-отрицательный HBV, который описан ниже. Эти реактивации могут произойти в любое время, поэтому необходим регулярный мониторинг. Пациенты как с неактивным ХГВ, так и с реактивированным ХГВ остаются в группе риска осложнений ГВ, таких как ГЦК.

Иммуноактивный, HBeAg-отрицательный ГВ (реактивация). Среди пациентов с неактивным ХГВ у 20–30 % наблюдается HBeAg-отрицательная иммунная реактивация, известная как HBeAg-отрицательный ХГВ или HBeAg-отрицательная репликативная фаза. Эта фаза характеризуется резким увеличением уровня вирусной ДНК (обычно > 2 тыс. МЕ/мл), а уровень АлАТ нормальный или повышен, но HBeAg остается неопределяемым. У большинства этих пациентов есть варианты HBV с мутациями прекорового или корового промотора. Пациенты в этой фазе, как правило, имеют более вирулентное заболевание печени, их следует контролировать на предмет осложнений, и может быть назначена противовирусная терапия.

Излеченный ГВ (утрата HBsAg). Существует небольшое число пациентов, у которых постепенно исчезает HBsAg. Ежегодная скорость этого перехода, вероятно, составляет около 1 % в популяциях, в которых HBV при-

обретен перинатально. Хотя HBV все еще присутствует в гепатоцитах, эти пациенты редко возвращаются к активной инфекции HBV. Риск прогрессирующего заболевания печени низок, но они остаются в группе риска по гепатоцеллюлярной карциноме и наблюдение оправдано.

Прогрессирование в цирроз. Цирроз иногда развивается в детстве у лиц с ХГВ. Дети с циррозом при этом, как показали исследования, имеют более высокую распространенность инфекции, вызванной HDV, и чаще подвергались переливаниям крови, что позволяет предположить, что коинфекция HDV или HCV могла способствовать прогрессированию заболевания у некоторых детей. Хотя цирроз нетипичен для детского возраста, развитие умеренного или тяжелого фиброза встречается относительно часто. Многие люди с перинатально приобретенным ХГВ подвержены риску развития цирроза в долгосрочной перспективе. Риск выше среди лиц из районов, эндемичных по инфекции HBV, большинство из которых приобретают заболевание перинатально, а также среди лиц с коинфекциями HCV, HDV или ВИЧ и среди лиц с генотипом HBV С. У лиц, злоупотребляющих алкоголем, вероятно, ускоряется прогрессирование заболевания. Мужчины также имеют более высокий риск обострений HBV, цирроза и ГЦК по сравнению с женщинами. Для оценки тяжести цирроза чаще используется классификация тяжести цирроза печени по Чайлд–Пью или по Чайлд–Туркот–Пью (англ. Child–Pugh, Child–Turcotte, Child–Turcotte–Pugh, иногда Child–Raquet) (прил. 3). В разных источниках имеются небольшие отличия по границам параметров, вероятно, выживаемости и др.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) у детей и взрослых с инфекцией HBV была описана как в азиатской, так и в западной популяции. У взрослых с перинатально приобретенным HBV она развивается со скоростью приблизительно 5 % за десятилетие. Риск связан с продолжительностью заболевания, степенью гистологического повреждения и репликативным состоянием вируса (уровнями ДНК HBV). Риск выше у пациентов, которые являются HBeAg-положительными в течение длительного периода времени и у пациентов с прекоровыми мутациями. Риск еще больше увеличивается при наличии цирроза или сопутствующей инфекции HCV или ВИЧ. ГЦК была описана у детей, которые подверглись ранней сероконверсии HBeAg, что указывает на то, что риск ГЦК все еще существует даже после прекращения вирусной репликации. В связи с этими рисками рекомендуется проводить наблюдение за пациентами с ГЦК на всех стадиях инфекции HBV, включая тех, у кого произошла сероконверсия (превращение в HBeAg-отрицательный статус) либо спонтанно, либо после успешного лечения. Генотип HBV может влиять на развитие ГЦК у детей иначе, чем у молодых людей. В Тайване большинство детей с ГЦК и ХГВ имеют генотип HBV В, в то время как большинство исследований среди молодых людей с ХГВ показывают связь ГЦК

с генотипом HBV С. Всеобщая вакцинация детей привела к значительному снижению заболеваемости ГЦК в эндемичных странах. Долгосрочные исследования подтвердили этот вывод.

Лабораторная диагностика ГВ. *HBsAg* выявляется как при острой, так и при хронической инфекции, появляется в позднем инкубационном периоде, свидетельствует о продолжающейся инфекции и является основным маркером ГВ, указывающим на наличие инфекции. Это первый иммунологический маркер инфекции, в большинстве случаев появляется в сыворотке в инкубационном периоде — за несколько недель до начала клинических проявлений (желтухи). При остром течении гепатита *HBsAg* выявляется в крови в течение 5–6 (чаще 1–4) месяцев. Обнаружение *HBsAg* в крови более 6 месяцев после начала болезни указывает на возможную хронизацию процесса. Примерно 5–10 % взрослых и 90 % новорожденных не могут элиминировать вирус после заболевания и становятся хроническими пожизненными носителями *HBsAg* (ранее — здоровое носительство *HBsAg*). Тест на *HBsAg* остается положительным, даже когда уровень ВН снижается до неопределяемого уровня. Концентрация *HBsAg* варьирует в зависимости от фазы заболевания, имеет более высокий уровень в период активной репликации (*HBeAg*+), что делает тест на данный маркер важным при мониторинге лечения (указывает на риск рецидива после прекращения приема нуклеоз(т)идов — NUC), для прогнозирования прогрессирования заболевания и риска развития ГЦК. Концентрация *HBsAg* < 1000 МЕ/мл может указывать на функциональное излечение. Важно помнить, что количественное определение *HBsAg* не заменяет определение *DNA HBV* и должно интерпретироваться совместно с другими маркерами на разных клинических стадиях инфекции. Следует учитывать, что при скрытой (окультной) инфекции *HBsAg* не определяется, несмотря на персистенцию *cccDNA HBV*, что обычно считается следствием подавления репликации вируса и экспрессии генов, вызванного эпигенетическими механизмами и/или иммунным контролем хозяина. У некоторых пациентов отсутствие *HBsAg* в сыворотке может быть связано с инфицированием генетическими вариантами *HBV*, несущими мутации на уровне гена *S*, что приводит к выработке модифицированного *HBsAg*, который не обнаруживается даже чувствительными, коммерчески доступными анализами. Временный (обычно до 14 дней) положительный тест на *HBsAg* может наблюдаться после вакцинации против *HBV*. Было показано, что пациенты, находящиеся на диализе, представляют собой группу населения, в которой чаще всего возникают положительные результаты *HBsAg*, вызванные вакцинацией.

HBeAg циркулирует в сочетании с *HBsAg* у пациентов с острым или хроническим ГВ, свидетельствует об активной репликации вируса. Выступает маркером активной репликации *HBV* в печени и впервые появляется после ДНК *HBV* и *HBsAg*. Его присутствие длится в течение 2–3 недель, а затем он

становится неопределяемым. Отрицательный результат HBeAg может указывать на раннюю острую инфекцию до пика репликации вируса или выздоровление, когда концентрация HBeAg снижается ниже обнаруживаемого уровня.

HBeAg-негативная инфекция имеет благоприятный долгосрочный прогноз с низким риском развития цирроза печени и ГЦК. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) классифицирует ХГВ на основании обнаружения HBeAg. Сероконверсия антиген/антитело HBe (HBeAg/ anti-HBe) маркирует переход от HBeAg(+) фазы ХГВ к HBeAg(-) фазы ХГВ и может быть использована в качестве индикатора вирусологического ответа при лечении пациентов с ХГВ.

Anti-HBe выявляются либо у пациентов с ГВ в остром периоде наряду с HBsAg и IgM HBc, либо в периоде реконвалесценции вместе с anti -HBs и IgG- HBc, а также у пациентов с ХГВ. Для более детальной характеристики ГВ-инфекции, помимо HBsAg, HBeAg, DNA HBV и anti-HBe, как маркера инфицирования можно рассматривать IgM -HBc, IgG-HBc, среди которых наиболее удобен тест anti-HBc Ig total.

IgM-HBc (ранние антитела к сердцевинному антигену вируса) определяются у 100 % пациентов с острым ГВ, у 30–50 % с ХГВ. Данный маркер отражает активность репликации вируса и инфекционного процесса. Эти антитела сохраняются в течение 4–6 месяцев после перенесенной острой инфекции и свидетельствуют об активности хронической.

IgG-HBc появляются при остром ГВ в период ранней реконвалесценции и сохраняются пожизненно. Эпитопы HBcAg — мощные иммуногены, способные индуцировать клеточный и гуморальный иммунный ответ, проявляющийся в пролиферации Т-клеток и выработке anti-HBc во время естественной инфекции HBV. Они обнаруживаются в сыворотке крови вскоре после обнаружения HBsAg и могут сохраняться непрерывно в течение 10–20 лет или на протяжении всей жизни. Это единственный маркер, присутствующий на всех стадиях хронической инфекции HBV, он положителен почти у 100 % хронически инфицированных пациентов и у 80–99 % лиц со скрытой инфекцией. Однако anti-HBc могут постоянно или периодически отсутствовать у HBV-инфицированных лиц с ослабленным иммунитетом.

Признано, что количество anti-HBc (qAnti-HBc) положительно коррелирует со степенью воспаления печени у ранее не получавших лечения пациентов с ХГВ и АлАТ < 80 МЕ/л. Кроме того, этот уровень снижается при воспалении печени во время противовирусной терапии и положительно коррелирует со степенью фиброза печени. В некоторых исследованиях изучалось применение qAnti-HBc для дифференциации фаз заболевания, прогнозирования противовирусной эффективности пегилированных интерферонов- α (PegINF- α) и NUC, прогнозирования рецидива после отмены препарата и прогнозирования клинического прогноза острой и хронической

печеночной недостаточности. Точный механизм, помимо прогностической и диагностической ценности уровня qAnti-HBc, все еще требует выяснения. Признано, что уровень qAnti-HBc — суррогатный маркер активности HBV-специфического адаптивного иммунного ответа. Однако активированный иммунный ответ действует двояко, поскольку в попытке уничтожить инфекцию он вызывает серьезное повреждение печени. Все это дает qAnti-HBc возможность различать фазы иммунной активации во время хронической инфекции и прогнозировать последующие риски. Кроме того, в HBe-негативных фазах хронической инфекции количественный qAnti-HBc может служить суррогатным маркером внутрипеченочной нагрузки HBsAg и cccDNA, позволяя понять остаточную вирусную активность. Пока многое все еще остается неясным и тем более на этот маркер нельзя полагаться как на единый диагностический тест для решения всех вопросов.

Anti-HBs к поверхностному антигену вируса свидетельствуют о наличии иммунитета. Выявляются в период поздней реконвалесценции после острого ГВ и сохраняются пожизненно или после иммунизации вакциной. Появление anti-HBs обычно интерпретируется как указание на выздоровление и предполагает, что иммунная система успешно выработала защитные антитела против HBV, которые могут обеспечить долгосрочную защиту от вируса. Однако выявление антител совместно с HBsAg в свою очередь свидетельствует о неблагоприятном течении инфекции. Anti-HBs также секретируются у лиц, которые были успешно вакцинированы против HBV, хотя уровни anti-HBs могут со временем снижаться, при повторном контакте с HBV большинство из вакцинированных все еще имеют иммунитет. По сочетанию описанных маркеров можно составить профиль тестирования для дифференцирования острой и хронической инфекции, установления стадии заболевания и выявления тех пациентов, которым может быть показано лечение, но для мониторинга прогрессирования заболевания или ответа на противовирусное лечение этой информации недостаточно.

ДНК HBV (DNA HBV) представляет собой примечательный вирусологический маркер инфицирования организма человека. Анализ DNA HBV может осуществляться как качественно, так и количественно, что дает возможность глубокого понимания динамики инфекции. Качественный анализ позволяет выявить наличие HBV в организме и оценить степень его активности, хотя пациенты с неопределяемой ДНК все еще могут быть заразны. В свою очередь, количественное определение (ВН) позволяет идентифицировать интенсивность репликации, оценить эффективность терапии или даже предсказать возникновение резистентности к антивирусным препаратам. Снижение концентрации DNA HBV в крови в течение 3–6 месяцев после начала терапии служит индикатором эффективности противовирусного лечения. В случае отсутствия такого снижения или увеличения ВН на фоне терапии требуется пересмотр схемы лечения. Имеется прямая связь между концентрацией DNA

HBV в крови и исходом острого ГВ. При низком уровне виремии вероятность перехода инфекции в хроническую форму невысокая, а при высокой ВН хронизация возникает достаточно часто, делая пациента потенциальным источником инфекции.

Для диагностики острого ГВ необходимо исключить транзиторное наличие IgM HBc в периоды внезапного обострения болезни у пациентов с ХГВ (рис. 4).

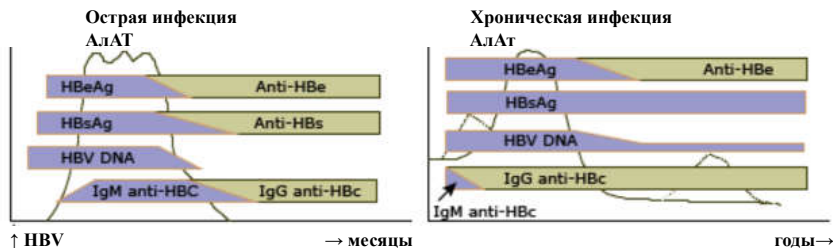


Рис. 4. Схематическое изображение серологических реакций на острую и хроническую инфекцию HBV и уровней сывороточной АЛАТ

Левая панель. Острая инфекция изначально характеризуется наличием HBeAg, HBsAg и DNA HBV, начиная с доклинической фазы. IgM-HBc появляются рано в клинической фазе, и их сочетание с HBsAg позволяет диагностировать острую инфекцию. Выздоровление сопровождается нормализацией сывороточной АЛАТ, исчезновением DNA HBV, сероконверсией HBeAg в anti-HBe и впоследствии сероконверсией HBsAg в anti-HBs и переключением с IgM на IgG anti-HBc. Таким образом, предыдущая инфекция HBV характеризуется наличием anti-HBs и IgG HBc.

Правая панель. Хроническая инфекция характеризуется сохранением HBeAg (в течение различного периода), HBsAg и DNA HBV в кровотоке; anti-HBs не обнаруживается (примерно у 20 % пациентов можно обнаружить ненейтрализующую форму anti-HBs). Сохранение HBsAg в течение более 6 месяцев после острой инфекции считается признаком хронической инфекции.

По сочетанию описанных маркеров можно составить профиль тестирования для дифференцирования острой и хронической инфекции, установления стадии заболевания и выявления тех пациентов, которым может быть показано лечение, но для мониторинга прогрессирования заболевания или ответа на противовирусное лечение этой информации недостаточно.

Основная проблема ХГВ связана с тем, что ковалентно замкнутая кольцевая ДНК (cccDNA), присутствующая в ядрах инфицированных гепатоцитов, не может быть удалена, поэтому важно определить ее количество и активность. Для такого исследования требуется инвазивный тест — биопсия печени. Однако у нее имеется также много недостатков. При биопсии пече-

ни берут только небольшой участок печени, а HBV распределяется в печени неравномерно, используемые методы амплификации нуклеиновых кислот для количественного определения ссcDNA в биоптате недостаточно точны, к тому же такое исследование труднодоступно. «Идеальные» биомаркеры должны быть прогностическими (видимыми на ранних стадиях и указывать на клинический результат), высокоспецифичными и чувствительными, независимыми от (суб)генотипа HBV, коррелирующими с активностью и тяжестью заболевания, отражающими устойчивый вирусный контроль, воспроизводимыми, неинвазивными и доступными, быстрыми и эффективными.

Ядерный антиген HBV (HBcrAg core-related antigen) — один из новых биомаркеров, который играет важную роль при ХГВ, поскольку он коррелирует с сывороточной ДНК (DNA HBV) и ссcDNA. HBcrAg состоит из трех продуктов гена ргсоре/core: HBcAg — внутренний белок вириона, образующий нуклеокапсид, окружающий вирусную ДНК; p22cr — прекоровый белок массой 22 кДа, присутствующий в ДНК-отрицательных пустых частицах Дейна. HBeAg — циркулирующий пептид, полученный из прекорового белка путем протеолиза и секретируемый гепатоцитами. Все три белка имеют идентичную последовательность из 149 аминокислот, которую с помощью серологического тестирования HBcAg, p22cr и HBeAg можно определить как HBcrAg. Исследования показывают, что уровни HBcrAg в сыворотке отражают уровень ссcDNA в гепатоцитах как у HBeAg-положительных, так и у HBeAg-негативных пациентов. HBcrAg обнаруживают на всех клинических стадиях ХГВ, но его уровни значительно различаются на разных стадиях инфекции HBV. Даже у пациентов, достигших «функционального излечения» с неопределяемой сывороточной DNA HBV и HBsAg, возможны впоследствии реактивация HBV, развитие цирроза печени и ГЦК. Показано, что в отдельных случаях уже после «функционального излечения» в сыворотке все еще обнаруживаются HBcrAg. И хотя прогностическая значимость определения HBcrAg требует дополнительного исследования и аргументации, очевидно, что длительный мониторинг за HBcrAg-положительными и HBcrAg-отрицательными пациентами позволит улучшить прогнозирование и повлиять на исходы ГВ.

Прегеномная РНК (pgRNA) представляет собой продукт прямой транскрипции ссcDNA HBV, выступает промежуточным продуктом, играет важную роль в амплификации и репликации вирусного генома. В последние годы было подтверждено, что pgRNA HBV в сыворотке образуется в результате активной транскрипции ссcDNA HBV в инфицированных гепатоцитах. В ходе лечения NUC действуют главным образом на обратную транскриптазу и не мешают синтезу pgRNA, поэтому pgRNA — хороший индикатор активности ссcDNA в печени. Новые сывороточные биомаркеры pgRNA и антиген, ассоциированный с ядром гепатита В (HBcrAg), играют роль в количественном

определении ссcDNA, поэтому их можно использовать для оценки риска реактивации вируса после прекращения приема NUC-препаратов.

Следующие группы пациентов должны проходить *скрининг на наличие инфекции HBV*:

1. Скрининг, независимо от истории вакцинации, должны проходить:

- лица, рожденные в регионах с высокой или средней распространенностью HBV (регионы, в которых распространенность заболевания HBV составляет более 2 %), в том числе многие иммигранты и дети, усыновленные из-за рубежа. Эти регионы включают всю Африку и Азию, острова Зеленого Мыса, большую часть Восточной и Средиземноморской Европы, Карибский бассейн и части Южной Америки, как показано в списке и на карте распространенности HBV;

- младенцы, рожденные от матерей с хронической инфекцией HBV (е-антиген ГВ [HBeAg]-положительный или -отрицательный);

- беременные женщины.

2. Обследованию подлежат лица, которые не полностью вакцинированы (или те, кто не прошел тестирование на HBV до вакцинации), если у них есть факторы риска горизонтальной передачи, включая:

- детей, не вакцинированных в младенчестве, которые живут в сообществах, где HBV является эндемичным, включая детей, рожденных от родителей-иммигрантов из эндемичных районов;

- бытовые и сексуальные контакты с лицами, инфицированными HBV;

- людей, которые ведут себя высокорискованно (те, кто употребляет внутривенные или интраназальные наркотики, имеет незащищенные половые связи с инфицированным партнером или более чем с одним партнером, люди, которые занимаются незащищенным анальным сексом, и те, у кого в анамнезе есть заболевания, передающиеся половым путем);

- любого пациента с HCV или ВИЧ-инфекцией из-за распространенных путей передачи. Коинфекция HCV и HBV увеличивает риск прогрессирующего заболевания печени, ГЦК и реактивации HBV во время лечения HCV.

Скрининг также необходим любому человеку, который его запрашивает, независимо от истории вакцинации или факторов риска (потому что они могут не желать раскрывать или не знать о них). Кроме того, тестирование на инфекцию HBV необходимо любому человеку с необъяснимым повышением уровня АлАТ (например, более чем в 2 раза выше верхней границы нормы) в рамках диагностической оценки.

Лечение ГВ. Лечение ГВ зависит от формы заболевания. *Лечение остроуго ГВ* необходимо проводить всем пациентам в условиях стационара из-за возможности развития тяжелых форм и осложнений, высокой частоты хронизации в детском возрасте. Всем пациентам рекомендуется назначение

щающей диеты. Из рациона исключают жареные, копченые, маринованные блюда, тугоплавкие жиры (свинина, баранина).

Острая инфекция HBV у детей обычно лечится только поддерживающим терапией. Данных о лечении детей с острой инфекцией нет. Для тех, у кого тяжелый острый гепатит, можно рассмотреть лечение аналогом нуклеозида. Для людей с фульминантным гепатитом, вызванным HBV, может потребоваться пересадка печени. Риск повторного заражения HBV после трансплантации при фульминантном HBV относительно низок, в отличие от более высокого риска повторного заражения после трансплантации печени при ХГВ.

Рекомендуется проведение дезинтоксикационной терапии в пероральном и/или инфузионном режиме по клиническим показаниям с учетом степени тяжести заболевания для купирования синдрома интоксикации.

Рекомендуется назначение препаратов желчных кислот (урсодезоксихолевая кислота) при продолжительной гипербилирубинемии, симптомах внутрипеченочного холестаза в дозе 10–15–25 мг/кг/сутки (на ночь) внутрь.

Назначение глюкокортикоидов рекомендуется в случае тяжелого течения заболевания с формированием печеночной недостаточности, при фульминантном (прекома, кома, признаки массивного некроза печени) течении, при гепатите без признаков печеночной прекомы–комы, но с выраженными проявлениями интоксикации и их прогрессированием — несмотря на проводимую активную инфузионную терапию, целью которой является подавление иммунопатологических, воспалительных реакций и предотвращение отека-набухания головного мозга. Препаратом выбора является преднизолон. Длительность терапии определяется индивидуально, по клиническим показаниям. При тяжелом течении острого ГВ с нарушением альбумин-синтезирующей функции (гипоальбуминемии) рекомендовано назначение 10%-ного раствора альбумина человека. Альбумин играет важную роль в поддержании внутрисосудистого онкотического давления. В сочетании с диуретиками способствует исчезновению асцита. При лечении пациентов с острым ГВ необходимо следить за регулярным опорожнением кишечника в соответствии с физиологической нормой. С этой целью используются слабительные средства (лактолоза).

Лечение ХГВ. Для детей, в отличие от взрослых, рекомендаций относительно оптимальных сроков и показаний к терапии немного. По данным ESPGHAN, AASLD, APASL основными рекомендациями к началу терапии независимо от возраста являются: наличие цирроза печени, наличие активного гепатита HBeAg(+) или (-) с повышением уровня АлАТ и ДНК HBV, гистологическими признаками воспаления.

Конечная цель лечения — снизить риск прогрессирования цирроза и ГЦК. На сегодняшний день эффективность лечения оценивается только по

промежуточным результатам, таким как изменения краткосрочных вирусологических, биохимических и гистологических параметров. Долгосрочные результаты складываются из промежуточных вирусологических и биохимических результатов лечения, но не доказаны клинически. Поскольку прогрессирование цирроза, по-видимому, связано с интенсивностью и продолжительностью хронической воспалительной активности и положительным результатом на HBeAg, разумно предположить, что успешное лечение HBV, вероятно, снижает риск цирроза, но неясно, снижает ли лечение риск ГЦК. Отбор пациентов для лечения в первую очередь определяется фазой хронической инфекции HBV. Не рекомендуется лечить пациентов в иммунотолерантной фазе. В этой фазе лечение любым из доступных в настоящее время препаратом не приводит к более высоким показателям сероконверсии HBeAg по сравнению с отсутствием лечения и связано с развитием лекарственной устойчивости, что может снизить чувствительность к тем же препаратам в более поздние сроки, когда поражение печени будет активным. По этим причинам лечение детей в этой фазе следует рассматривать только как часть комплексного клинического исследования.

В исключительных клинических ситуациях, когда у ребенка цирроз или другие признаки тяжелого заболевания печени, он может рассматриваться для лечения, даже если уровень АлАТ в норме. Эта стратегия используется для терапии взрослых с циррозом и постоянно повышенным уровнем DNA HBV, независимо от уровня АлАТ в сыворотке. Лечение пациентов, у которых постоянно наблюдается аномальный уровень АлАТ (> 2 раз выше ВН или > 60 ЕД/л, в зависимости от того, что ниже) и уровень DNA HBV > 20 тыс. МЕ/мл или 10^5 копий/мл в течение как минимум 4–6 месяцев. Почти все эти дети будут HBeAg-положительными, но терапию можно также рассматривать для тех немногих пациентов, у кого HBeAg отрицательный, при условии, что активная инфекция HBV подтверждена наличием виремии $> 10^4$ копий/мл и постоянно повышенным уровнем АлАТ.

Если есть доказательства печеночной декомпенсации, такие как желтуха или коагулопатия, лечение следует начинать раньше. INF нельзя использовать у пациентов с декомпенсированным заболеванием. Пациенты, которые переживают спонтанную сероконверсию (положительный HBeAg в отрицательный HBeAg с последующей DNA HBV < 2 тыс. МЕ/мл), не должны получать лечение, но должны находиться под постоянным наблюдением. В этом состоянии anti-HBe обычно положительные. Мониторинг состоит из измерения АлАТ каждые 6 месяцев, а HBeAg и anti-HBe — каждые 12 месяцев. DNA HBV следует измерять, если АлАТ повышается. У этих пациентов неактивное заболевание, но их следует периодически контролировать, поскольку некоторые из них реактивируются в HBeAg-отрицательную иммуноактивную фазу, как обсуждается ниже, в то время как другие возвращаются в иммуноактив-

ную фазу (положительный HBeAg). Если это состояние сохраняется, лечение оправдано для снижения риска прогрессирующего повреждения печени.

У некоторых людей в неактивной хронической фазе HBV может происходить реактивация в HBeAg-отрицательную иммуноактивную фазу, характеризующуюся постоянным повышенным уровнем DNA HBV, постоянно или периодически повышенным уровнем АлАТ и отрицательным HBeAg. Это состояние редко встречается у детей. У большинства этих пациентов есть варианты HBV с мутациями прекорового или корового промотора. У пациентов в этой фазе, как правило, наблюдается вирулентное заболевание печени, и им показано тщательное наблюдение. Противовирусная терапия показана для минимизации повреждения печени, хотя долгосрочное очищение сыворотки от HBV встречается редко. У взрослых пациентов лечение данного состояния, как правило, проводится неопределенно долго. Специфических рекомендаций для детей по ведению этой фазы нет, поскольку она встречается редко в детском возрасте.

Пациенты, коинфицированные HCV, HDV или ВИЧ требуют особого внимания при выборе времени и методов лечения. Пациентам, которым предстоит иммуносупрессивная, цитотоксическая или биологическая модифицирующая терапия (например, химиотерапия, лечение противоопухолевым фактором некроза альфа или трансплантация органов), подходит лечение, используемое при неактивной хронической фазе HBV. В этом случае нуклеозид часто используется в попытке предотвратить реактивацию. Эти препараты могут быть отменены после завершения иммуносупрессивной терапии и при условии, что DNA HBV остается < 20 тыс. МЕ/мл, а АлАТ в норме. Варианты лечения ХГВ у детей обычно включают IFN или аналоги нуклеозидов, такие как энтекавир или тенофовир. Каждый из этих препаратов является разумным выбором для лечения первой линии, выбор зависит в первую очередь от возраста пациента. IFN имеет преимущество в виде ограниченной продолжительности лечения.

IFN является хорошим выбором для пациентов, которые с наибольшей вероятностью отреагируют на терапию, то есть для пациентов с сывороточной АлАТ более чем в 2 раза выше верхней границы нормы, имеют положительный HBeAg, готовы пройти курс подкожных инъекций и не имеют сопутствующих заболеваний, которые могут обостриться при приеме иммуностимулирующего средства. IFN не связан с развитием резистентных вариантов. IFN не является хорошим вариантом для пациентов с фоновым аутоиммунным расстройством, пересадкой органов, декомпенсированным заболеванием печени или серьезным нейropsychиатрическим заболеванием из-за его побочных эффектов. Энтекавир или тенофовир являются хорошими вариантами для пациентов, которые предпочитают долгосрочное лечение пероральным препаратом (неопределенная продолжительность лечения, за ис-

ключением меньшинства пациентов, которые подвергаются сероконверсии) вместо ограниченного лечения IFN путем инъекций (обычно шесть месяцев лечения). Эти препараты также подходят для тех, кто не реагирует на IFN (определяется по определяемой DNA HBV и повышенному уровню АлАТ в сыворотке через 6 месяцев после завершения курса IFN- α) или для тех, у кого есть противопоказания к IFN.

Выбор между энтекавиром и тенофовиром зависит в первую очередь от истории пациента о предшествующем лечении нуклеозидами, если таковое имеется:

- энтекавир имеет низкий уровень лекарственной устойчивости у пациентов, не принимавших нуклеозиды (по данным исследования у взрослых), но он выше у пациентов, ранее подвергавшихся воздействию ламивудина, поэтому его применение в этой группе пациентов, как правило, не рекомендуется. В США энтекавир одобрен для использования у детей от двух лет и старше;

- тенофовир дизопроксил фумарат (TDF) лицензирован в США и Европе для детей ≥ 2 лет, а тенофовир алафенамид (TAF) лицензирован для лиц ≥ 12 лет. Любая из этих форм является разумной альтернативой первой линии энтекавиру. Они не вызывают вирусную резистентность и часто эффективны для пациентов, у которых развилась резистентность при лечении другими аналогами нуклеозидов. Хотя существуют опасения по поводу нефротоксичности и снижения минеральной плотности костной ткани при применении TDF, в крупном клиническом исследовании были продемонстрированы только незначительные изменения, поэтому он, как правило, считается безопасным и хорошей альтернативой для детей с опытом приема ламивудина или продемонстрированной резистентностью к энтекавиру HBV. TAF имеет меньшую почечную или костную токсичность.

Другие препараты, которые разрешены для использования у детей, — это ламивудин и адефовир дипивоксил. Ламивудин не является предпочтительным препаратом из-за высоких показателей резистентности; адефовир не является предпочтительным из-за слабой противовирусной активности.

Иногда необходимо генотипическое тестирование для HBeAg-положительных пациентов, поскольку пациенты с генотипами A и B имеют более благоприятный ответ на IFN, а пациенты с генотипом C, как правило, менее склонны к ответу. Ответ на терапию энтекавиром или тенофовиром одинаков для всех основных генотипов (A, B, C и D).

Согласно исследованиям у взрослых, комбинированная терапия (например, IFN с аналогом нуклеоз[т]ида или комбинация двух аналогов нуклеоз[т]ида) не показала улучшения клинических результатов по сравнению с монотерапией.

PegIFN α -2a одобрен для использования у детей трех лет и старше с хронической HBV-инфекцией в США и Европе. Доза для детей составляет 180 мкг/1,73 м² поверхности тела (максимальная доза — 180 мкг), вводится подкожно один раз в неделю в течение 48 недель. PegIFN заменил стандартный интерферон (IFN α -2b), обладавший сопоставимой эффективностью, но требовавший ежедневного приема. В настоящее время IFN α -2b больше не доступен, хотя на него часто ссылаются в литературе по лечению. Положительный ответ на лечение определяется как переход в неактивное хроническое состояние HBV, то есть потеря сывороточной DNA HBV и HBeAg (у пациентов, которые были HBeAg-положительными). После 48-недельного курса лечения следует период наблюдения от 6 до 12 месяцев, поскольку сероконверсия может быть отсрочена. Небольшое количество пациентов переходит в HBsAg-отрицательное, HBs антитело-положительное. Те, кто не достигает сероконверсии HBeAg, могут рассматриваться для лечения аналогами нуклеозидов или наблюдаться, если активность заболевания слабая.

Рекомендовано проведение этиотропной терапии пациентам с признаками неблагоприятного течения и угрозой формирования хронического процесса препаратом ламивудин в дозе 3 мг/кг (но не более 100 мг/сутки). Длительность курса — от 2 до 6 месяцев.

Побочные эффекты терапии. Лечение *IFN* связано с множеством побочных эффектов. Тем не менее, большинство детей могут завершить курс терапии, хотя и не всегда с начальной дозой. Примерно 15 % детей испытывают гриппоподобные симптомы (лихорадку, миалгию, головную боль, артралгию и анорексию), которые обычно проходят после нескольких доз. Для смягчения этих симптомов можно использовать профилактический ацетаминофен и/или ибупрофен. Во время лечения часто наблюдается повышение уровня АлАТ в сыворотке. Подавление костного мозга, особенно нейтропения, наблюдается примерно у 20–40 % детей. Тяжелая нейтропения, приводящая к инфекциям, встречается редко. Описано множество других побочных эффектов:

- замедление роста. Данные противоречивы относительно того, являются ли эти эффекты обратимыми. Долгосрочные эффекты были менее выраженными в исследованиях, проведенных у детей, получавших лечение PegIFN от инфекции HCV;

- изменения личности (в основном раздражительность и истерики), которые обратимы после отмены лечения. Нет исследований относительно использования антидепрессантов у детей, получающих IFN. Разумно направить детей на обследование, если у них развивается умеренная депрессия или поведенческие симптомы. Лечение следует прекратить у детей, у которых развивается тяжелая депрессия;

- после нескольких первых доз IFN- α у детей возможна лихорадка;

– снижение качества жизни из-за побочных эффектов лекарств и страха перед инъекциями. Качество жизни возвращается к исходному уровню в течение трех месяцев после прекращения приема.

Неответчики на интерферон. Большинство пациентов, лечившихся IFN, не достигают сероконверсии. Долгосрочный исход у таких пациентов не был хорошо описан. Небольшие исследования показывают, что заболевание остается относительно стабильным в краткосрочной перспективе.

Варианты лечения для таких пациентов могут включать энтекавир и тенофовир. Второй курс терапии IFN- α , по-видимому, не увеличивает показатели сероконверсии.

Аналоги NUC. Предпочтительными препаратами для пероральной терапии являются тенофовир и энтекавир, оба из которых лицензированы в США для детей в возрасте от двух лет и старше.

Тенофовир принимается перорально в виде одного из двух пролекарств:

– тенофовир дизопроксил фумарат (TDF) — лицензирован для использования у детей в возрасте ≥ 2 лет (и массой тела ≥ 10 кг) с ХГВ в США и Европе. Это пероральный аналог нуклеотида с превосходным подавлением вируса и хорошим профилем безопасности; его можно использовать как в качестве первичной терапии, так и в качестве вторичной терапии для пациентов с резистентностью к ламивудину;

– тенофовир алафенамид лицензирован для использования у лиц в возрасте ≥ 12 лет с ХГ в США и Европе. Было показано, что у взрослых с HBV и у взрослых и детей с ВИЧ данный препарат вызывает меньшую почечную и костную токсичность, чем TDF.

Дозировка и способ применения. TDF — у детей ≥ 2 лет и массой тела ≥ 17 кг. Дозировка в таблетках составляет:

- ≥ 17 –22 кг — таблетка 150 мг перорально ежедневно;
- ≥ 22 –28 кг — таблетка 200 мг перорально ежедневно;
- ≥ 28 –35 кг — таблетка 250 мг перорально ежедневно;
- ≥ 35 кг — таблетка 300 мг перорально ежедневно, что соответствует дозе, используемой для взрослых.

Для детей ≥ 2 лет и массой тела ≥ 10 кг дозировка TDF в виде порошка для приема внутрь составляет 8 мг/кг массы тела (максимум — 300 мг) один раз в сутки.

TAF назначается детям ≥ 12 лет и взрослым; доза составляет 25 мг один раз в сутки.

Одобрение TAF Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для подростков с HBV базировалось на 24-недельном исследовании, которое показало аналогичную безопасность, фармакокинетику и эффективность по сравнению со взрослыми. Исследование с участием детей младшего возраста находится в процессе (NCT02932150).

Энтекавир — пероральный нуклеозид с мощной активностью против HBV. В США он одобрен для использования у детей от двух лет и старше. Энтекавир — хороший вариант для пациентов, которые соответствуют критериям для противовирусного лечения и предпочитают долгосрочное лечение пероральным препаратом (обычно неопределенная продолжительность лечения), а не конечное лечение IFN путем инъекций (обычно один год лечения). Он также подходит для тех, у кого есть противопоказания к назначению IFN или для тех, у кого не было ответа на IFN (определяется по наличию DNA HBV и повышенному уровню АлАТ в сыворотке через шесть месяцев после завершения курса IFN-α). Для пациентов, ранее лечившихся ламивудином, энтекавир связан с высокими показателями резистентности. Поэтому тенофовир предпочтительнее для этой группы пациентов, однако, если тенофовир недоступен, энтекавир можно использовать в двойной обычной дозе.

Дозировка энтекавира основана на массе тела для детей весом менее 30 кг. Для пациентов, ранее не получавших лечения, дозы начинаются с 0,15 мг один раз в сутки для детей весом 10 кг (при использовании жидкой лекарственной формы) и увеличиваются до максимальной дозы 0,5 мг в день для детей весом 30 кг и более. Если энтекавир выбран для пациентов, ранее лечившихся ламивудином, его назначают в дозе, вдвое превышающей эту.

Если тенофовир недоступен, можно использовать энтекавир, если оправдана дополнительная терапия, но рекомендуемая доза в два раза больше, чем для лиц, не подвергавшихся воздействию ламивудина, при этом необходимо установить мониторинг развития резистентности.

После начала терапии нуклеоз(т)идами ответ на лечение следует оценивать с помощью периодического лабораторного мониторинга. Рекомендуется использовать следующий подход:

- измерять уровни сывороточной аминотрансферазы, DNA HBV, электролиты, азот мочевины крови и креатинин на исходном уровне и каждые 3 месяца в течение первого года терапии, затем каждые 6 месяцев после этого. Пациентам с нарушением функции почек может потребоваться коррекция дозы;

- измерять HBsAg на исходном уровне и ежегодно после этого, если ДНК HBV не определяется;

- если HBsAg исчезает, проверить антитела к HBs.

Продолжительность лечения. Большинство детей, которые являются кандидатами на терапию нуклеозидами, имеют HBeAg-положительный хронический гепатит без цирроза. Для этих пациентов продолжительность лечения зависит от реакции пациента на терапию:

- пациенты с персистирующим HBeAg: для большинства пациентов лечение TDF или энтекавиром приведет к низкой вирусемии (DNA HBV

< 2 тыс. МЕ/мл) с персистирующим HBeAg, в этом случае лечение обычно следует продолжать неопределенно долго;

– пациенты, которые становятся HBeAg-отрицательными: для большинства пациентов, которые подвергаются сероконверсии во время лечения этими препаратами (конверсия в HBeAg-отрицательную, неактивная хроническая фаза HBV), оптимальная продолжительность терапии не определена. Практика у взрослых заключается в продолжении лечения в течение как минимум одного года после сероконверсии, а иногда и неопределенно долго. Дети, которые прекращают противовирусную терапию, должны наблюдаться каждые три месяца в течение как минимум одного года для выявления вспышек, реактивации или декомпенсации.

Прекращение лечения следует рассматривать только для пациентов, которые становятся HBeAg-отрицательными, имеют DNA HBV < 2 тыс. МЕ/мл (что имеет место почти у всех пациентов после сероконверсии) и согласны на тщательное наблюдение. Пациенты, прекратившие лечение, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет признаков вирусного рецидива (АлАТ, ДНК HBV и HBeAg) в течение как минимум одного года, хотя рецидивы могут возникнуть и после этого. Были изучены и другие биомаркеры устойчивого вирусологического ответа, но ни один из них не установил роль для принятия решений относительно продолжительности лечения, особенно у детей. Прогностическое значение количественного HBsAg (qHBsAg) было оценено в систематическом обзоре исследований среди взрослых, которые прекратили лечение нуклеозидами. Примерно у 10 % тех, у кого qHBsAg < 100 МЕ/мл в конце лечения, наблюдался вирусологический рецидив через 12–24 месяца после окончания терапии, по сравнению с 30–87 % тех, у кого qHBsAg > 100 МЕ/мл.

Ламивудин и адефовир дипивоксил в настоящее время редко используются в качестве препаратов первой линии для лечения ХГВ из-за ограниченной эффективности и высоких показателей лекарственной устойчивости. Они, как правило, были вытеснены более новыми и более эффективными аналогами NUC — энтекавиром и тенофовиром. Энтекавир или тенофовир также предпочтительны для пациентов, которые подвержены риску реактивации HBV из-за иммуносупрессивной, цитотоксической или биологической модифицирующей терапии.

Всем пациентам с ХГВ, осложненным декомпенсированным циррозом печени с развитием печеночной энцефалопатии, рекомендуется применение невсасывающихся дисахаридов (лактозулы) для уменьшения концентрации аммиака в системном кровотоке (off-label) и с целью коррекции кишечного дисбиоза.

Всем пациентам с ХГВ, осложненным декомпенсированным циррозом печени, рекомендуется применение рифаксимина в качестве терапии пече-

ночной энцефалопатии любой стадии для снижения уровня аммиака в крови, улучшения психического статуса. Рифаксимин имеет широкий спектр антибактериальной активности, воздействует на большинство Гр+ и Гр- аэробных и анаэробных бактерий. Практически не всасывается из ЖКТ. Отмечено положительное действие как при монотерапии, так и в комбинации с лактулозой. У детей до 12 лет доза 30 мг/кг в сутки в три приема, старше 12 лет применяется в дозе 400 мг (20 мл) каждые 8 часов.

В случае тяжелого течения ГВ и неэффективности консервативных мероприятий рекомендовано использование экстракорпоральных методов детоксикации — плазмафереза, плазмообмена, каскадной плазмафильтрации. Показаниями к экстракорпоральным методам является выраженный холестаз (уровень билирубина более 300 мкмоль/л, упорный зуд кожи), наличие признаков печеночной энцефалопатии с явлениями начинающегося отека мозга и судорожным синдромом.

Исход заболевания благоприятен, в большинстве случаев имеет гладкое, циклическое течение, и заканчивается выздоровлением. Однако у 10–14 % пациентов формируется ХГВ. После выписки проводится диспансерное наблюдение за реконвалесцентами в течение 6–12 месяцев, при необходимости и более.

Критериями выздоровления являются:

- отсутствие интоксикации;
- нормализация уровня аминотрансминаз и билирубина;
- нормализация или значительное уменьшение размеров печени и селезенки;
- отсутствие в крови ДНК и антигенов HBV;
- появление в крови anti-HBs.

Профилактика. Включает следующие меры:

1. Обследование на HBV и HCV беременных женщин.
2. Использование презервативов при половых контактах до вступления в брак и в семье, где один из партнеров болен или является «носителем» HBV.
3. Соблюдение правил личной гигиены (индивидуальные средства обихода) в семье больного ОГВ или ХГВ.
4. Использование при маникюре и педикюре (даже в салонах, парикмахерских) личных наборов инструментов (щипчики, ножницы).
5. Использование одноразовых игл при прокалывании ушей, при иглоукалывании. Татуаж лучше проводить в специализированных косметических салонах.
6. Вакцинация против HBV.

Основная мера борьбы с HBV-инфекцией — активная иммунизация. Первые вакцины против HBV, коммерчески доступные с 1982 г., были вакцинами, полученными из плазмы бессимптомных хронических («здоровых»)

носителей HBsAg. Эти первые вакцины против HBV были произведены под названиями Heptavax B (Merck) и Hevac B (Institut Pasteur). В 1986 г. была разработана первая генетически модифицированная вакцина против HBV с рекомбинантным HBsAg, что привело к появлению второго поколения вакцин против HBV, которые полностью заменили вакцины, полученные из плазмы. Разработка технологии рекомбинантной ДНК для экспрессии HBsAg в дрожжах, а позднее и в клетках млекопитающих, открыла потенциал для производства больших количеств вакцины. Рекомбинантные вакцины, полученные из дрожжей, которые являются наиболее широко используемыми, производятся путем экспрессии белка HBsAg в генетически модифицированных дрожжевых клетках, которые содержат ген S. HBsAg HBV самоорганизуется в вирусоподобные частицы (VLP), и его использование в качестве вакцины приводит к защитному противовирусному иммунитету против инфекций HBV.

Было показано, что различные схемы иммунизации вызывают уровни серопротекции более 95 % у здоровых младенцев, детей и молодых людей. Однако исследования показали, что люди > 40 лет с меньшей вероятностью достигают серопротективного ответа на вакцинацию, и этот показатель падает до 60–70 % у взрослых в возрасте 60 лет и старше. Ожирение, курение, ВИЧ-инфекция, генетические факторы и хронические заболевания также могут приводить к более низким показателям ответа. Рекомбинантные частицы HBsAg отличаются от природных вирусных частиц отсутствием домена preS HBsAg и отсутствием гликозилирования из-за их производства в дрожжах. Новые вакцины (третье поколение), полученные из клеток млекопитающих, содержат гликозилированные белки pre-S1 и pre-S2 в дополнение к основному белку HBsAg. Охватывая не только эпитоп HBsAg S, эти вакцины, а также некоторые новые формулы адъювантов вакцин, которые были и находятся в разработке, показали себя более иммуногенными по сравнению с вакцинами второго поколения. Хотя пока они слишком дороги, чтобы быть включенными в универсальные программы вакцинации, данные вакцины могут обеспечить защиту лицам с ослабленным иммунитетом и лицам, не отвечающим на вакцину.

На данный момент вакцины против HBV независимо от производителя взаимозаменяемы и доступны в виде моновалентных формул для доз при рождении или для вакцинации взрослых лиц из группы риска, а также в виде комбинированных вакцин (например, вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша, гемофильной палочки типа b и инактивированная полиомиелитная вакцина). Вакцину применяют трехкратно: повторное введение через 1 и 6 месяцев, что приводит к продукции анти-HBs у 90 % и более здоровых реципиентов. Вакцина вводится внутримышечно в дельтовидную мышцу или переднелатеральную часть бедра в дозе 2,5–10 мкг для детей.

Сегодня рекомендуется несколько вариантов добавления вакцины против HBV к существующим графикам иммунизации младенцев. Для младенцев считается целесообразным несколько вариантов: 1 (моновалентная) доза при рождении, за которой следуют либо 2 дозы моновалентной или комбинированной вакцины, содержащей HBsAg, в возрасте 1 и 6 месяцев; или в возрасте 2, 4 и 6 месяцев; или в возрасте 3, 5 и 11 месяцев; или в возрасте 8, 12, 16 недель и 12 или 15 месяцев; или в возрасте 6, 10 и 14 недель, согласно Расширенной программе иммунизации ВОЗ.

Вакцинопрофилактика ГВ в Республике Беларусь начала осуществляться с 1993 г. С 2000 г. была определена основная стратегия и тактика вакцинации на следующие 12 лет как среди населения в целом в виде вакцинации новорожденных сначала в первые 24 часа жизни, затем в первые 12 часов жизни, так и среди определенных групп (не привитые подростки 13 лет, отдельные профессиональные группы, лица в очагах парентеральных вирусных гепатитов и др.). В последующем был определен порядок иммунизации против HBV детей, родившихся от HBsAg-позитивных матерей, лиц в рекомендательном порядке и по эпидемическим показаниям. В настоящее время в Республике Беларусь накоплен большой опыт применения вакцин для профилактики ГВ. Охват новорожденных первой дозой вакцины против HBV составил: 2020 г. — 97,3 %, 2021 г. — 97,6 %, 2022 г. — 97,8 %, 2023 г. — 97,9 %. Охват законченной вакцинацией против HBV детей первого года жизни составил: 2020 г. — 96,9 %, 2021 г. — 97,6 %, 2022 г. — 97,9 %, 2023 г. — 97,4 %. В настоящее время в стадии завершения находится новая редакция Инструкции по тактике иммунопрофилактики отдельных инфекционных заболеваний в Республике Беларусь, где в разделе «Тактика проведения профилактических прививок против ВГ» предусмотрены следующие позиции:

1. При проведении вакцинации против HBV допустимо применение сочетанных схем использования моновалентных и комбинированных вакцин, содержащих HBV-компонент.

2. Доза для иммунокомпрометированных лиц, а также пациентов, находящихся на гемодиализе (диализотерапии, программном диализе), и регулярно получающих препараты крови, увеличивается в 2 раза по сравнению со стандартной дозой в сравнении с дозой, определенной в соответствии с инструкцией по медицинскому применению иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП).

3. Детям, родившимся от HBsAg-позитивных матерей (независимо от массы тела), в течение 12 часов после рождения вводится ГВ-специфический иммуноглобулин (способ введения и доза — согласно инструкции по медицинскому применению) одновременно с моновалентной вакциной против HBV в разные участки тела. Далее в 1 месяц вводится «нулевая доза» моно-

вакцины против HBV. В дальнейшем такие дети прививаются в соответствии с инструкцией по медицинскому применению используемых комбинированных вакцин. Если инструкцией по их медицинскому применению не определена иная схема иммунизации, то в дальнейшем они прививаются в возрасте 2, 3 и 4 месяцев (прил. 4).

Недоношенные дети, чьи матери HBsAg-серонегативны, вакцинируются аналогично доношенным. Недоношенные дети прививаются против HBV в первые 12 часов после рождения, при этом детям с массой тела при рождении менее 2000 г вводится «нулевая» доза вакцины, а затем с хронологического возраста 1 месяц начинают вакцинацию против HBV по стандартной 4(3)-дозовой схеме, в том числе с использованием комбинированных вакцин. Недоношенные дети, не привитые при рождении, должны быть вакцинированы в возможно кратчайшие сроки в роддоме или на втором этапе выхаживания.

Перерыв в схеме вакцинации не требует возобновления всего курса профилактических прививок. Если курс прерван после первой дозы, вторая доза должна быть введена как можно раньше, а интервал между второй, третьей и четвертой дозами должен быть минимум 4 недели. Если задержано введение только четвертой дозы, она должна быть введена как можно раньше до достижения возраста двух лет.

При составлении индивидуального календаря допустимо использование трехдозовой схемы иммунизации против HBV с учетом минимальных интервалов между введением вакцины. Интервал между введением вакцины против HBV и ГВ-иммуноглобулина составляет не более 7 дней.

Неонатальный ГВ. При вертикальном пути передачи у 80–90 % детей формируется ХГВ, в то время как при заражении детей в возрасте до 6 лет риск развития ХГВ составляет 30 %, а при инфицировании в старшем возрасте этот риск снижается до 12 %. Передача инфекции плоду при рождении не зависит от времени заражения матери во время беременности. Однако риск врожденного ГВ увеличивается при заражении беременной в III семестре и достигает до 60 %. Риск хронической неонатальной инфекции среди детей, родившихся у HBeAg-позитивных матерей, достигает 90 %, у HBeAg-негативных — около 15 %.

Пути передачи HBV-инфекции от матери ребенку:

- пренатально (внутриутробно или трансплацентарно вследствие повреждения фетоплацентарного комплекса (отслойка плаценты, фетоплацентарная недостаточность));
- интранатально (во время родов в результате контакта с кровью, с секретом родового канала);
- постнатально (во время ухода за детьми или при грудном вскармливании).

Хотя у инфицированных женщин HBV выделяется через грудное молоко, ВОЗ не рекомендует отказываться от грудного вскармливания. Но при остром ГВ, а также в случае развития мастита или при кровоточивости сосков грудное вскармливание следует временно прекратить.

Клинические проявления. У большинства новорожденных HBV протекает бессимптомно, но при этом развивается хроническая субклиническая инфекция, которая характеризуется стойкой циркуляцией HBsAg в крови и периодически повышающейся активностью трансаминаз. При манифестных формах преджелтушный период отсутствует, желтуха выражена и быстро нарастает, выявляются вялость, отсутствие аппетита, срыгивания, субфебрилитет, нарушение прибавки веса, гепатолиенальный синдром, вздутие живота, ахолия, клинко-лабораторные признаки нарушения пигментного обмена и геморрагического синдрома. Редко заболевание протекает молниеносно и даже с летальным исходом. Молниеносная форма чаще встречается у новорожденных детей, матери которых являются хроническими носителями HBV.

Диагноз неонатальной HBV-инфекции устанавливается с помощью определения уровня HBsAg, HBeAg, anti-HBe и количественного определения DNA HBV в крови. Дополнительные начальные обследования включают ОАК с подсчетом тромбоцитов, исследование уровней АлАТ и α -фетопротеина, коагулограмму и УЗИ печени.

Лечение. В лечении необходимыми являются этиотропная, симптоматическая терапия и адекватное питание. У детей с ХГВ может быть эффективным назначение противовирусных препаратов (ламивудин в дозе 3 мг/кг/сутки), но назначать их следует только после консультации с детским гепатологом.

Профилактика. Основа профилактики — вакцинация неиммунных женщин при планировании или во время беременности рекомбинантными вакцинами. В 2019 г. профилактика передачи HBV от матери ребенку была усилена включением этапа лечения тенофовиrom у беременных с уровнем вирусной нагрузки DNA HBV более 200 000 МЕ/мл.

Беременные женщины в первом триместре беременности, а также в сроке гестации 28–30 недель обследуются на наличие HBsAg HBV в плазме крови, с последующим определением ВН HBV.

Беременным женщинам с уровнем ВН HBV более 200 000 МЕ/мл или концентрацией HBsAg более 10000 МЕ/мл с 24–28 недели беременности в целях профилактики передачи HBV от матери ребенку назначают тенофовир.

ГЕПАТИТ D

Гепатит D — антропонозная инфекция, распространена повсеместно, характеризуется высокой степенью хронизации, с последующим развитием цирроза печени и ГЦК.

Этиопатогенез. Во всем мире HDV заражено почти 5 % всех людей с ХГВ. HDV — единственный уникальный вирусоподобный агент (он занимает промежуточное положение между вирусами животных и растений). Достоверно неизвестно, как он появился, возможно, что к этому могли привести разрывы и перераспределение генетического материала в вирусах растений (вириодах) и участках матричной РНК человека. HDV — вирус с одноцепочечной кольцевой РНК очень маленького размера. Он является вирусом-сателлитом и не может самостоятельно воспроизводить себя. Для жизни и развития ему обязательно требуется помощник — HBV. Выделяют 8 генотипов вируса, которые имеют различное по географии распространение. Первый генотип наиболее распространен, он встречается в Российской Федерации, Европе и Северной Америке. Характеризуется самым неблагоприятным течением и плохо поддается лечению. Второй генотип встречается преимущественно в Азии, Египте, Ближнем Востоке и Якутии. Третий генотип распространен в Южной Америке и имеет часто неблагоприятное течение. Четвертый генотип встречается в Японии, Китае, в том числе на Тайване. Пятый–восьмой генотипы в основном преобладают в Африке, но все они относятся к одному серотипу. HDV способен размножаться в клетках печени только в присутствии вируса HBV, т. к. для выхода из клетки частицы HDV используют HBV. Инфицирование происходит парентеральным путем, пути передачи такие же, как и при HBV.

Выделяют два варианта инфицирования: 1) одновременно с заражением HBV — коинфекция; 2) после заражения HBV — суперинфекция. Коинфекция HDV и HBV считается наиболее тяжелой формой ХГ ввиду более стремительного развития ГЦК. HDV обладает выраженным цитопатогенным действием. Дельта-антиген, как и антигены HBV, может экспрессироваться на мембрану гепатоцита и инициировать иммунопатологический ответ. В эксперименте доказана способность HDV вызывать аутоиммунные реакции, это дает основание рассматривать его в качестве одного из факторов развития аутоиммунного гепатита. К группе риска относятся пациенты с гематологическими, онкологическими заболеваниями, находящиеся на диализе, и наркоманы. Передача от матери ребенку редко происходит трансплацентарным путем либо в процессе родов в случае травматизации половых путей и контакта крови матери с кровью плода. Инкубационный период длится от 3 до 7 недель.

Клинические проявления напоминают клинику HBV, однако течение заболевания, как правило, более тяжелое. Характерно острое начало, интоксикация, высокая температура тела, частые боли в суставах, в проекции печени или эпигастрии, желтуха. При появлении и усилении желтухи ухудшается самочувствие, наступает интоксикация, длительно сохраняется субфебрилитет, усиливаются боли в правом подреберье, чаще появляются уртикарные высыпания и спленомегалия. Особенностью ГД является волнообразное течение с клинко-биохимическими или только биохимическими обострениями через 2–3 недели. Начало болезни совпадает с активацией HBV, а повторная волна — с активацией HDV и подавлением репликации HBV.

Течение относительно доброкачественное, протекает в среднетяжелой форме, однако, может вызвать тяжелый гепатит с высоким риском развития молниеносного гепатита. Обычно происходит полное выздоровление, развитие фульминантного гепатита происходит нечасто (около 2 %), а хроническая форма ГД развивается редко (менее 5 % случаев острого гепатита). Из всех фульминантных гепатитов 75 % случаев по этиологии связаны с HDV-инфекцией, летальность при котором составляет 20 %. Фульминантный гепатит развивается при суперинфекции или при коинфекции. Клинические проявления аналогичны ГВ. Период выраженных симптомов интоксикации — длительный, а коматозный период — не столь молниеносен, поэтому признаки гепатоцеллюлярной недостаточности и комы развиваются в более поздние сроки — на 2–3-й неделе. Геморрагический синдром выражен и постоянен. Отличия биохимических показателей не наблюдаются, при D-коинфекции с первых дней заболевания увеличивается значение тимоловой пробы. При нарастании тяжести заболевания снижается протромбиновый индекс. Из всех фульминантных гепатитов 75 % случаев по этиологии связаны с HDV-инфекцией. Летальность при фульминантном ГД составляет 20 %. В случае развития печеночной недостаточности с явлениями печеночной энцефалопатии диагноз формулируют следующим образом: острый ГВ с HDV (коинфекция) с печеночной комой.

При суперинфекции HDV + HBV отмечают короткий инкубационный и преджелтушный периоды (3–5 дней) с высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, повторной рвотой, болевым синдромом, артралгиями. Характерны выраженная желтуха, развитие отечно-асцитического синдрома, выраженная гепатоспленомегалия, повторные клинко-лабораторные обострения. При данном варианте возможно развитие злокачественной (фульминантной) формы заболевания с летальным исходом. В отличие от коинфекции, спонтанная элиминация HDV происходит только у незначительного количества пациентов. Как правило, острый гепатит с коротким инкубационным периодом приводит к хроническому ГД в 80 % случаев. Хроническая

инфекция вызывает ускоренное прогрессирование фиброза и раннюю декомпенсацию при наличии цирроза.

Диагностика. Опорные диагностические признаки ГД — данные о парентеральных вмешательствах за 1–6 месяцев до появления болезни и необычно тяжелое ее течение, двухволновой характер гиперферментемии, обострения желтухи или необычное течение болезни у носителей HBsAg. Каждый пациент с положительным HBsAg должен пройти тест на HDV. Первым диагностическим этапом часто является тест на антитела HDV, за которым следует тест на RNA HDV.

Лечение. Для лечения ГД обычно рекомендуется назначение PegINF- α . Лечение должно длиться не менее 48 недель, независимо от реакции пациента. Общий уровень устойчивого вирусологического ответа является низким, однако эта схема лечения связана с меньшей вероятностью прогрессирования заболевания. Одним из новых перспективных лекарственных средств для лечения ГД является булевиртид. Нуклеоз(т)идные аналоги считаются неэффективными при лечении ГД, поскольку в краткосрочной перспективе они не предотвращают репликацию HDV, в отличие от HBV. Кроме того, их использование может привести к появлению устойчивости к HBV, и это может иметь неизвестные последствия для высвобождения и репликации HDV. Новые варианты лечения включают ингибитор пренилирования — лонафарниб, полимеры нуклеиновых кислот и ингибитор проникновения HBV — микрлудекс В и λ -интерферон.

Поскольку HDV является вирусом-сателлитом HBV, эффективной мерой предупреждения передачи HDV является профилактика передачи HBV.

ГЕПАТИТ С

Гепатит С — инфекционное заболевание, вызываемое вирусом, с гемоконтактным механизмом передачи, протекающее преимущественно как хроническая инфекция с частым развитием цирроза печени и ГЦК.

Этиология. HCV относится к семейству Flaviviridae, роду Hepacivirus. На основании последовательности нуклеиновых кислот выделяют 8 генотипов, 3 из которых имеют субтипы. На территории Республики Беларусь преимущественно распространены генотипы 1, 2 и 3. Определение генотипов имеет большое значение для назначения курса лечения, прогнозирования течения заболевания и для эпидемиологического мониторинга. Геном HCV представлен однопонтиковой линейной плюс-РНК, покрыт капсидом (рис. 5).

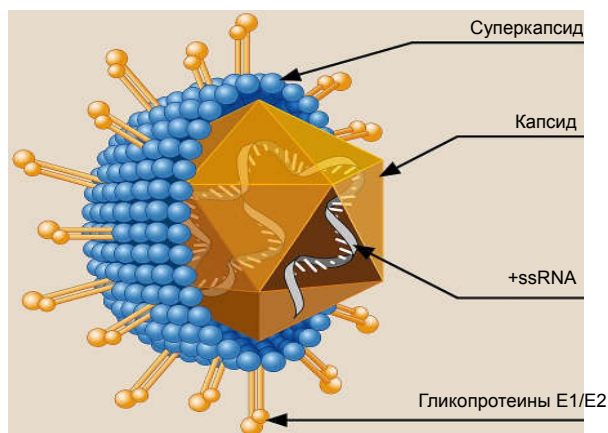


Рис. 5. Строение вириона HCV

Нуклеокапсид имеет кубический тип симметрии. Снаружи вирион окружен липидным суперкапсидом с белковыми выступами E1 и E2. В геноме вируса зашифрована структура 9 белков (3 структурных и 6 неструктурных). В процессе репродукции вируса на рибосомах синтезируется молекула-предшественник (полипептид), которая нарезается на структурные и неструктурные белки. К структурным белкам HCV относятся: белок C — нуклеокапсидный (core — сердцевина) p21/p22 (НСс-антиген); белок E1 — мембранный, суперкапсидный или оболочечный белок (envelope — оболочка) gp35; белок E2 — поверхностный, суперкапсидный или оболочечный белок gp70. Белки E1 и E2 обеспечивают связывание вируса с клеткой и проникновение в нее. Неструктурными белками HCV являются: белок NS1 (p7) — протеаза; белок NS2 (p23) — трансмембранный белок; белок NS3 (p70) — протеаза, хеликаза; белок NS4A (p8) — ко-фактор других белков; белок NS4B (p27) — ко-фактор других белков; белок NS5A (p56/58) — белок резистентности к интерферону; белок NS5B (p68) — РНК-полимераза. Вирионы HCV могут реплицироваться также и в других клетках (внепеченочная репликация): в клетках мононуклеарного ряда, костного мозга, эпителиальных клетках экзокринных желез, эндотелии сосудов, тканях сердца и головного мозга, провоцируя тяжелые сопутствующие заболевания (васкулиты, артриты, полимиозит, энцефалопатии).

Эпидемиология. Источником HCV у детей является инфицированный человек. Пути распространения инфекции у детей — парентеральный и вертикальный (от матери плоду). Основными факторами передачи возбудителя является кровь и ее компоненты. Дети и подростки могут заразиться HCV при непосредственном контакте с инфицированной кровью или ее препаратами при стоматологических и других медицинских оперативных и инъекци-

онных вмешательствах, гемодиализе, трансплантации органов, гемотрансфузии и переливании препаратов крови, процедур, связанных с повреждением кожных покровов (татуировки, пирсинг, маникюр), а также при совместном использовании инъекционного инструмента при употреблении инъекционных наркотиков. HCV также может передаваться от инфицированной матери ребенку, а также при незащищенных половых контактах с инфицированным партнером. Частота перинатальной передачи вируса гепатита С (в родах, при прохождении ребенком родовых путей инфицированной матери) составляет примерно 5 %. При наличии у беременной женщины коинфекции HCV и ВИЧ степень риска инфицирования ребенка HCV возрастает в 3–4 раза. Однако эти механизмы передачи инфекции являются менее распространенными. ГС не передается через грудное молоко, пищевые продукты, воду или при бытовых контактах, например, объятиях, поцелуях или совместном приеме пищи и напитков с инфицированным лицом.

ГС — воспалительный процесс в паренхиме печени при инфицировании HCV парентеральным путем. Вирус может вызывать как острый, так и хронический гепатит, который может протекать в легкой форме или приводить к циррозу, печеночной недостаточности и злокачественным новообразованиям. В структуре острых гепатитов у детей до 14 лет на острый ГС приходится около 1 %, среди хронических вирусных гепатитов — до 41 %.

ХГС — заболевание печени, вызванное HCV, длительностью 6 и более месяцев. Поскольку заболевание печени, вызванное HCV, обычно прогрессирует медленно, серьезные последствия, такие как цирроз или ГЦК, в детском возрасте встречаются редко. HCV, приобретенный в младенчестве/детстве (обычно в результате перинатальной передачи), чаще всего проходит спонтанно, при этом показатели спонтанного излечения колеблются от 20 до 45 %.

Хотя распространенность ХГС у детей ниже, чем у взрослых, по оценкам, от 3,5 до 5 млн детей во всем мире имеют ХГС. Данные Национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES) показывают, что 0,2 % детей в возрасте от 6 до 11 лет (31 тыс. детей) и 0,4 % детей в возрасте от 12 до 19 лет (101 тыс. подростков) в США являются носителями HCV по наличию антител к HCV. В последнее время в США вызывает озабоченность тот факт, что растет уровень острого ГС среди молодежи, особенно в пригородах. До появления рутинного скрининга препаратов крови, который в США начался в начале 1990-х гг., распространенность маркеров HCV отмечалась на уровне от 50 до 95 % у лиц, получавших препараты крови для лечения талассемии или гемофилии.

Во всем мире существуют географические различия в распространенности маркеров HCV у детей, причины которых до конца не поняты. Исследования, проведенные в начале 1990-х гг., которые включали популяции детей, подвергшихся воздействию загрязненных продуктов крови, показали,

что показатели распространенности варьируются от 0 % в Японии и Тайване, 0,4 % — в Италии, 0,6 % — в Малайзии, 0,9 % — в Саудовской Аравии, 1,4 % — в Молдове и до 14,5 % — в Камеруне. Перинатальная передача является наиболее распространенным источником инфекции HCV у детей, на долю которой в США приходится более 1500 новых случаев в год, хотя многие из этих случаев остаются вероятно недиагностированными. Частота вертикальной передачи HCV составляет примерно от 1 до 5 % у HCV-РНК-позитивных матерей, причем самый высокий риск у матерей с высокой ВН HCV. Риск еще больше возрастает у матерей с нелеченной коинфекцией ВИЧ. Другие люди заражаются в подростковом возрасте в результате поведения с высоким риском, такого как внутривенное или интраназальное употребление наркотиков и использование общего оборудования для нанесения татуировок.

Эпидемиология инфекции HCV в развитых странах в современных условиях меняется. Это изменение отчасти связано с устранением гепатита, связанного с переливанием крови, благодаря программам скрининга доноров крови. Кроме того, несколько факторов, возможно, способствовали снижению вертикальной передачи, наблюдаемому в некоторых группах населения. Одним из таких факторов является то, что благодаря профилактическим компаниям меньше женщин детородного возраста инфицируются HCV; другие факторы включают старение женщин, инфицированных в результате переливания крови, и изменение моделей злоупотребления наркотиков. Кроме того, антиретровирусная терапия у женщин с ГС, коинфицированных ВИЧ, снижает частоту вертикальной передачи инфекции от женщин, инфицированных HCV. Появление высокоэффективных противовирусных препаратов прямого действия для лечения ГС потенциально может еще больше снизить показатели заболеваемости ГС у женщин репродуктивного возраста.

Естественное течение ГС у детей изучено не полностью. Поскольку заболевание обычно прогрессирует медленно, серьезные последствия, такие как цирроз или ГЦК, в детском возрасте наблюдаются редко. Следующие общие наблюдения были получены в результате изучения естественной истории у детей. Установлено, что инфекции, приобретенные в младенчестве (либо путем переливания крови, либо в результате перинатальной передачи), с наибольшей вероятностью проходят спонтанно, причем показатели спонтанного клиренса варьируются от 20 до 45 %. У пациентов с перинатально приобретенным ГС показатели клиренса находятся на нижней границе этого диапазона. Напротив, ГС, приобретенный в более позднем возрасте, с меньшей вероятностью пройдет самопроизвольно. Перинатально приобретенный или вертикально передаваемый HCV является основным путем новых инфекций у детей в развитых странах. Риск передачи вируса от инфицированной ГС женщины ее ребенку составляет от 1 до 5 %, причем более высокие показатели наблюдаются, если мать коинфицирована ВИЧ-инфекцией. Инфицированные младенцы обычно

имеют повышенный уровень сывороточных аминотрансфераз в течение нескольких лет, которые с течением времени часто становятся нормальными. От 10 до 20 % детей с перинатально приобретенной инфекцией HCV избавляются от вируса в течение первых двух лет жизни. Предполагаемые показатели спонтанного клиренса различаются, вероятно, из-за того, что для определения инфицированного статуса при рождении используются разные стандарты. Почти все дети, у которых сохраняется виремия после двухлетнего возраста, имеют хронический гепатит.

Выявлено несколько других факторов, связанных с прогрессированием заболевания, включая иммуносупрессию (вследствие ВИЧ-инфекции или других причин), хроническое употребление алкоголя, ожирение и, возможно, вирусные факторы. Риск передачи ГС половым путем считается очень низким/редким. Передача половым путем происходит, но, как правило, маловероятна, за исключением ВИЧ-инфицированных мужчин, имеющих незащищенный секс с мужчинами. Подростков с ВИЧ-инфекцией и лиц, имеющих несколько половых партнеров или инфицированных половым путем (ИППП), следует поощрять к использованию барьерных мер предосторожности для предотвращения передачи HCV и других ИППП половым путем. Другим подросткам с ГС следует сообщить, что риск передачи инфекции половым путем низок, но по другим причинам рекомендуются барьерные меры предосторожности.

Патогенез. HCV обладает высокой изменчивостью и способен длительно персистировать в организме, маскироваться и легко уходить из-под контроля иммунной системы. В организме человека после инфицирования HCV в результате мутаций возникает множество вариантов вирусных частиц, отличающихся от родительского вируса. Такие варианты называются квази-видами, которые способны уклоняться от действия нейтрализующих антител. В каждом квазивидовом наборе существует преобладающий вариант и редкие варианты. Когда иммунная система уничтожает преобладающий вариант, один из редких вариантов занимает его место. Таким способом HCV уклоняется от действия иммунной системы организма, которая вынуждена постоянно идентифицировать и уничтожать новые варианты вируса. HCV оказывает прямое цитопатическое действие на гепатоциты, активирует аутоиммунные реакции и иммунный цитолиз зараженных клеток, вызывает некроз и узловую пролиферацию паренхимы, разрастание соединительной ткани (фиброзирование) печени. Прогрессирующее поражение печени протекает часто бессимптомно, проявляясь клинически только на стадии цирроза печени или ГЦК.

Клинические проявления. В зависимости от характера клинических проявлений острый ГС у детей может иметь типичные (желтушные) и атипичные (безжелтушные) варианты течения. У детей преобладают случаи

атипичного течения ГС. Типичный острый ГС у детей обычно протекает в легкой и среднетяжелой формах; крайне редко возможны тяжелые и злокачественные (фульминантные) формы заболевания.

Скрытый (инкубационный) период у детей в среднем составляет 7–8 недель. Острый ГС начинается постепенно с развития у ребенка астеновегетативного, абдоминального болевого, интоксикационного синдромов и диспепсических нарушений. У детей отмечаются иногда боли в крупных суставах, возможно повышение температуры тела до субфебрильных значений, обесцвечивание кала и потемнение мочи. Признаки желтухи у детей появляются не всегда (в 15–40 % случаев), желтушный период продолжается от 1 до 3 недель и протекает легче, чем при других парентеральных гепатитах. Острый ГС у детей отмечается в 10–20 % случаев, его частым исходом является формирование хронической формы заболевания. Осложнениями острого ГС могут быть печеночно-клеточная недостаточность, кровотечения, тяжелая бактериальная инфекция, почечная недостаточность.

ХГС у детей обычно прогрессирует медленно, а цирроз и рак печени возникают нечасто. В течение многих лет у детей он может протекать без жалоб, при относительно удовлетворительном самочувствии, без клинически выраженных симптомов, выявляясь при случайных обследованиях. Проявляется ХГС гепатолиенальным синдромом, у трети — с астенией, слабостью, повышением температуры тела, тошнотой, рвотой, желтухой и внепеченочными признаками (телеангиэктазии, капилляриты).

У всех детей с ГС в сыворотке крови отмечается повышение активности печеночных ферментов АлАТ и АсАТ, в некоторых случаях — повышение уровня общего билирубина (прямой фракции), снижение протромбинового индекса, диспротеинемия.

Несмотря на минимальную и низкую степень активности ХГС у детей, наблюдается стойкая тенденция к фиброзированию печени (через год после инфицирования в 50 % случаев, через 5 лет — в 87 % случаев) и риск развития цирроза печени. Генотип HCV не связан с вертикальной передачей.

Диагностика. В диагностике ГС у детей учитывают данные клинического осмотра и эпидемиологического анамнеза, результаты биохимического, серологического (ИФА), ПЦР (качественный и количественный варианты) исследований, УЗИ и пункционной биопсии печени.

РНК HCV появляется в плазме крови через 3–4 дня после инфицирования (задолго до образования антител). ПЦР в режиме реального времени является самым ранним методом диагностики ГС у детей, позволяющим обнаружить РНК HCV, определить генотип и концентрацию вируса (ВН) в крови. Чем больше ВН, тем тяжелее прогноз ГС и тем заразнее считается пациент. Генотип HCV является достоверным прогностическим критерием дальнейшего развития инфекции, а также продолжительности и эффективно-

сти противовирусной терапии. Наиболее часто у детей с хронической формой заболевания выделяется генотип 1b HCV, для которого характерна 90%-ная хронизация инфекции, более тяжелое течение, меньший процент устойчивого успеха лечения.

ИФА у детей позволяет подтвердить наличие антител к специфическим белкам (анти-HCVcore, NS3-NS5), определить остроту и активность вирусной инфекции (анти-HCV IgM), стадию заболевания, давность инфицирования (анти-HCV IgG avidность).

Антитела к индивидуальным белкам HCV (спектр) — это специфические антитела к отдельным структурным и неструктурным белкам HCV. Их определяют для суждения о ВН, активности инфекции, риске хронизации, разграничении острого гепатита и ХГ, степени поражения печени. Подтверждение наличия антител к HCV — метод выявления инфицированности ГС посредством обнаружения в крови специфических антител, образующихся к белкам HCV (core, NS1 NS2, NS3, NS4, NS5), с целью подтверждения предварительных исследований на ГС при получении положительных или сомнительных результатов в исследовании на определение антител к ГС. Исследование считается положительным, если выявляются антитела к двум или более белкам HCV. Выявление антител к HCV не позволяет определить различия между текущей инфекцией и перенесенной инфекцией. Для подтверждения диагноза активной инфекции ГС необходимо сделать анализ на наличие РНК методом ПЦР.

Дети, рожденные матерями с ХГС, должны быть обследованы и протестированы на ГС. Частота передачи инфекции HCV от матери ребенку (ПМР) составляет примерно 5 %, хотя она выше среди женщин с недостаточно контролируемой коинфекцией ВИЧ и женщин с более высоким уровнем РНК HCV ($> 6 \log_{10}$ МЕ/мл). Рекомендуется выявлять, отслеживать и лечить таких детей. Предпочтительным тестом для оценки ГС в раннем возрасте является тестирование РНК HCV, поскольку материнские антитела и, следовательно, положительные результаты теста на HCV могут сохраняться в течение 18 месяцев. От 25 до 50 % инфицированных младенцев спонтанно разрешают инфекцию HCV (потеря ранее обнаруживаемой РНК HCV) к 4 годам.

Рекомендации по тестированию на HCV детей, подвергшихся перинатальному контакту, а также братьев и сестер этих детей:

1. Все дети, рожденные от HCV-инфицированных женщин, должны быть обследованы на HCV-инфекцию; тестирование рекомендуется с использованием теста на основе антител в возрасте 18 месяцев или старше (уровень доказательности — I).

2. Повторное тестирование RNA HCV в возрасте до 18 месяцев не рекомендуется (уровень доказательности — III, A).

3. Детям с положительной реакцией на HCV в возрасте старше 18 месяцев следует провести тест на РНК ВГС после 3 лет для подтверждения ХГС (уровень доказательности — I).

4. Братья и сестры детей с вертикально приобретенным ХГС должны быть обследованы на HCV, если они родились от одной матери (уровень доказательности — I, C).

Ведутся серьезные споры о полезности тестирования RNA HCV в течение первого года жизни. Сторонники утверждают, что использование высокочувствительного анализа на РНК в раннем возрасте может увеличить количество выявленных инфицированных младенцев, и что отрицательный результат убедительно свидетельствует о том, что младенец не инфицирован, в то время как положительный результат помогает выявить случаи ГС раньше. Сторонники также хотят воспользоваться возможностью тестирования в группе пациентов, которая часто теряется для последующего наблюдения. Противники утверждают, что раннее тестирование не отменяет необходимости окончательного тестирования через 18 месяцев или позже. Определение RNA HCV дороже, чем тест на основе антител; при этом не будут проводиться никакие вмешательства или лечение до 3-летнего возраста (из-за отсутствия одобренных лекарств для этой возрастной группы) и для возможного спонтанного излечения. Учитывая эти результаты и значение, придаваемое активизации усилий по элиминации HCV за счет сокращения упущенных возможностей для тестирования младенцев, комиссия рекомендует рассмотреть возможность тестирования на RNA HCV уже в возрасте 2 месяцев. Повторное тестирование RNA HCV в возрасте до 18 месяцев нецелесообразно, но тестирование на anti-HCV следует проводить в возрасте 18 месяцев или позже. Мониторинг и медицинское наблюдение за детьми с ХГС представлено в прил. 5.

При ХГС у детей часто отмечается повышенный уровень аминотрансфераз в сыворотке крови, но у инфицированных HCV детей в возрасте до 3 лет практически никогда не развивается прогрессирующее заболевание печени. Начальная оценка детей с ХГС включает исключение других причин поражения печени, оценку тяжести заболевания и выявление внепеченочных проявлений. Стадирование заболевания у детей может быть выполнено с помощью физического осмотра и оценки обычных лабораторных параметров, включая альбумин, уровни печеночных аминотрансфераз в сыворотке крови, общий билирубин, МНО и количество тромбоцитов каждые 6–12 месяцев.

Следует отметить, что уровни аминотрансфераз в сыворотке крови не всегда отражают тяжесть заболевания у детей. В одном исследовании почти у 33 % детей был нормальный уровень аминотрансфераз, несмотря на существенное некротическое воспаление при биопсии. Для детей, у которых прогрессирующее заболевание печени вызывает беспокойство, первоначально

рекомендуется проведение УЗИ ОБП для оценки гепатомегалии или венозных коллатералей. Хотя биопсия печени считается золотым стандартом в отношении степени воспаления и стадии фиброза, артефакты при взятии образцов проблематичны, и большинство пациентов и практикующих врачей предпочитают неинвазивные альтернативы, такие как эластография и эластометрия печени, для определения наличия/отсутствия цирроза, особенно у детей. Эластография предоставляет визуальную информацию о распределении жесткости ткани, что может помочь в определении локализации участков фиброза. Эластометрия же предоставляет количественные данные о жесткости ткани, которые могут быть представлены в виде численных значений, например, килопаскалей (рис. 6).



Рис. 6. Интерпретация результатов эластометрии

Таким образом, эластометрия — количественная оценка механических свойств тканей, таких как жесткость или эластичность. Ультразвуковая эластография печени у детей требует использования специализированных датчиков и пороговых значений для прогрессирующего фиброза/цирроза, которые отличаются от тех, которые используются у взрослых, но этот подход представляется многообещающим для наблюдения за детьми с ХГС.

Из-за медленного темпа прогрессирования фиброза у детей мало достоверных факторов риска прогрессирования заболевания. Развитие прогрессирующего заболевания печени у детей происходит нечасто до тех пор, пока инфекция не превысит 30 лет. Однако, как и взрослых, детей с сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение с неалкогольной жировой болезнью печени, с врожденными пороками сердца с повышенным давлением в правых отделах сердца, а также детей, получающих гепатотоксические препараты, следует тщательно контролировать на предмет прогрессирования заболевания. Имеются сообщения о том, что дети с ХГС и лейкоемией в анамнезе могут подвергаться повышенному риску развития ГЦК, но данные ограничены. У детей с циррозом рекомендуется проводить УЗИ печени с определением α -фетопротейна сыворотки крови или без него каждые 6 месяцев для

выявления ГЦК в соответствии с рекомендациями AASLD. Для выявления варикозного расширения вен пищевода у детей с циррозом целесообразно проведение исходной эндоскопии, а затем — каждые 3 года при отсутствии элиминации вируса. После успешной противовирусной терапии риск осложнений цирроза существенно снижается.

У детей с выраженным фиброзом вследствие ХГС следует по возможности избегать применения препаратов, которые, как известно, ускоряют фиброз печени (например, метотрексат). Точно также настоятельно рекомендуется воздержание от употребления алкоголя, чтобы свести к минимуму прогрессирование заболевания. Хотя кортикостероиды и другие иммунодепрессанты могут усиливать репликацию HCV, они не противопоказаны детям с HCV-инфекцией и должны назначаться по соответствующим показаниям с учетом общего риска и пользы. Следует отметить, что у детей обострения ХГС в виде желтухи не были зарегистрированы, в отличие от детей с ХГВ, получающих трансплантацию органов или цитотоксическую химиотерапию, несмотря на то, что основное заболевание печени является фактором риска развития синдрома синусоидальной обструкции после трансплантации костного мозга.

Чтобы оставаться здоровыми, нелеченым детям с ХГС рекомендуется поддерживать здоровую массу. Обычно используемые лекарства, такие как противомикробные средства, противоэпилептические и сердечно-сосудистые средства, следует дозировать в соответствии со стандартными рекомендациями. Тем не менее, детям с циррозом печени и варикозным расширением вен пищевода следует по возможности избегать назначения нестероидных противовоспалительных препаратов и аспирина из-за опасений желудочно-кишечного кровотечения и нефротоксичности. Ацетаминофен является безопасным и эффективным анальгетиком для детей с ХГС, если дозировка соответствует рекомендациям на упаковке.

Лечение противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) по одобренной схеме рекомендуется для всех детей и подростков с HCV-инфекцией в возрасте ≥ 3 лет, поскольку противовирусная терапия эффективна независимо от тяжести заболевания (уровень доказательности I, B). Наличие внепеченочных проявлений (криоглобулинемия, сыпь и гломерулонефрит), а также выраженный фиброз являются показанием для ранней противовирусной терапии, что будет способствовать снижению заболеваемости и смертности в будущем (уровень доказательности I, C).

Глекапревир/Пибрентасвир. Ежедневная комбинация глекапревира (300 мг)/пибрентасвира (120 мг) с фиксированными дозами была одобрена для подростков 12–17 лет в 2019 г. (табл. 1, прил. 6).

Таблица 1

Дозировка глекапревира/пибрентасвира в зависимости от веса для детей в возрасте ≥ 3 лет

Масса ребенка, кг	Однократная суточная доза глекапревира, мг/пибрентасвира, мг
< 20	150/60
20–30	200/80
30–45	250 /100
≥ 45 кг или ≥ 12 лет	300 /120 /сутки

Продолжительность лечения основывалась на генотипе вируса, предшествующем лечении и стадии цирроза. Этот подход к терапии у детей в возрасте 3–12 лет был одобрен для использования в 2021 г. Учитывая его пангенотипическую активность, безопасность и эффективность у взрослых пациентов, глекапревир/пибрентасвир рекомендуется в качестве первого выбора для лечения ГС у детей и подростков.

Как и у взрослых, не рекомендуется одновременное применение карбамазепина, схем, содержащих эфавиренц, и зверобоя, поскольку эти соединения могут снижать концентрацию глекапревира и пибрентасвира.

Софосбувир/Велпатасвир. Софосбувир/велпатасвир был одобрен FDA для педиатрических пациентов в возрасте ≥ 6 лет в 2020 г. и для детей в возрасте 3–6 лет в 2021 г. Учитывая его пангенотипическую активность, безопасность и эффективность, софосбувир/велпатасвир рекомендуется в качестве первого выбора для лечения ГС у детей и подростков (табл. 2).

Таблица 2

Дозировка комбинации софосбувира/велпатасвира с фиксированной дозой в зависимости от веса для детей в возрасте ≥ 3 лет

Масса ребенка, кг	Однократная суточная доза софосбувира, мг/велпатасвира, мг
< 17	150/37,5
17–30	200/50
≥ 30	400/100

Согласно сообщениям об опыте применения у взрослых, совместное применение софосбувира/велпатасвира с амиодароном не рекомендуется из-за риска симптоматической брадикардии.

Ледипасвир/Софосбувир. Ледипасвир/софосбувир одобрен для использования у детей в возрасте от 3 до 17 лет с инфекцией генотипа 1, 4, 5 или 6.

У детей младше 12 лет дозировка зависит от веса. 12-недельный курс ледипасвира/софосбувира рекомендуется для ранее не получавших лечения детей и подростков в возрасте ≥ 3 лет без цирроза печени или с компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлд–Пью) (табл. 3, прил. 7).

Таблица 3

Дозировка ледипасвира/софосбувира в зависимости от веса для детей в возрасте ≥ 3 лет

Масса ребенка, кг	Разовая суточная доза ледипасвира, кг/софосбувира, кг
< 17	33,75 /150
17–35	45 /200
≥ 35	90/400/сутки

Этот режим терапии также рекомендуется для получавших INF ($\pm$ рибавирин, с ингибитором протеазы или без него) детей и подростков в возрасте ≥ 3 лет с генотипом 1 или 4. 12-недельный курс рекомендуется для пациентов без цирроза печени; 24-недельный — для пациентов с компенсированным циррозом.

Софосбувир + рибавирин. В сентябре 2019 г. FDA одобрило софосбувир плюс рибавирин на основе массы тела для детей в возрасте ≥ 3 лет (табл. 4).

Эта комбинация предназначена для пациентов, ранее не получавших лечение, или ранее получавших лечение INF ($\pm$ рибавирин) с генотипом 2 или 3, без цирроза печени или с компенсированным циррозом (класс А по Child–Pugh (Чайлд–Пью)). Эта схема больше не является предпочтительной, поскольку в настоящее время пангенотипические препараты без рибавирина доступны для детей в возрасте от 3 лет.

Таблица 4

Дозировка рибавирина в зависимости от веса для детей в возрасте ≥ 3 лет

Масса ребенка, кг	Суточная доза рибавирина (разделенная утром и вечером), мг
< 47	15 мг/кг
47–49	600
50–65	800
66–80	1000
> 80	1200

Профилактика. Средств специфической профилактики ГС не разработано. Неспецифические меры медицинской профилактики ГС у детей включают предотвращение перинатального инфицирования новорожденных, использование одноразовых и стерильных многоразовых медицинских инструментов, тщательное обследование доноров крови и тестирование препаратов крови, соблюдение правил личной гигиены, борьбу с наркоманией, ежемесячное обследование на наличие в сыворотке (плазме) крови anti-HCV IgG и RNA HCV у пациентов, находящихся на гемодиализе.

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ G, F, TTV, SEN

В последнее время описано несколько новых вирусов (G, F, TTV, SEN), роль которых в развитии поражения печени полностью неясна.

Вирусный гепатит G. В 1966 г. хирург Джордж Баркер перенес ВГ, возбудитель которого еще не был отнесен ни к одному известному вирусу гепатитов. Впоследствии в опытах на мармозетах при введении сыворотки этого пациента был экспериментально получен гепатит, и выделенные частицы назвали вирусом гепатита G. По инициалам врача он был обозначен GB-антигеном. Чуть позже выяснилось, что частиц было несколько, так появились GBV-A, GBV-B и GBV-C. Те частицы, которые обнаружили у хирурга первоначально, стали GBV-C, а в отношении двух других выяснили, что они вообще способны заражать только обезьян, при этом гепатит у них вызывал GBV-B. После секвенирования и сравнения геномов классификацию уточнили: на данный момент вирус GBV-B признан родственным вирусу гепатита C, а остальные вирусы выделили в специально созданный в пределах того же семейства род *Pegivirus*. GBV-C/HGV на данный момент классифицирован как *Pegivirus A*, а GBV-A (поражающий обезьян) и недавно открытый GBV-D (поражающий летучих мышей) — *Pegivirus B*.

HGV/*Pegivirus A* относят к семейству *Flaviviridae*. Геном вируса — одноцепочечная РНК. В настоящее время предполагают существование 6 генотипов и нескольких подтипов GBV. В геноме *Pegivirus A* закодировано два структурных и 5 функциональных белков. Геном всех этих вирусов схож с геномом вируса гепатита C, однако наибольшее сходство имеет GBV-B, а остальные представители имеют также существенные отличия. Так, в геноме пегивирусов не закодированы белки нуклеокапсида, хотя вирусные частицы его имеют. До сих пор не выяснено, какого происхождения нуклеокапсид пегивирусов. Вирусы рода *Нерасivirus* гепатотропны (*in vivo* большая концентрация вирусных частиц выделяется из печени, *in vitro* реплицируются в культуре гепатоцитов), в то время как вирусы рода *Pegivirus* лимфотропны (вирусные частицы в печени практически не определяются, но выделяются из всех видов лимфоцитов, *in vitro* реплицируются в CD4+, CD8+, CD3-CD19+ лимфоцитах).

Основные параметры эпидемического процесса при вирусном гепатите G схожи с таковыми при гепатите C. Факторами риска являются гемотрансфузии в анамнезе, инъекции наркотиков. Исследования показывают, что значительная часть препаратов крови, плазмы, факторов свертывания инфицированы. В то же время, тестировать препараты в обязательном порядке нецелесообразно, т. к. вирус не вызывает какого-либо значимого заболевания. Помимо парентерального пути, возможны также половой и вертикальный пути передачи.

Достоверных данных о распространенности HGV в мире нет. По данным литературы в США 1–2 % доноров являются HGV-RNA-позитивными. В развитых странах 1–4 % доноров крови инфицированы Pegivirus A, а антитела к структурному белку E2 обнаруживаются у 5–13 %. В некоторых регионах, в особенности в развивающихся странах, до 20 % доноров инфицированы этим вирусом. Однако отсутствие доступной методики, позволяющей проводить широкое обследование, не позволяет выявить истинную частоту встречаемости данного вируса. В настоящее время проводятся исследования с целью выяснения роли HGV в патологическом процессе, т. к. существует точка зрения, что HGV лишь «свидетель» серьезных заболеваний. Статистическая отчетность HGV-инфекции в Республике Беларусь не ведется.

В настоящее время, несмотря на интенсивное изучение Pegivirus A-инфекции, данные о клинической картине гепатита G весьма скудны и часто противоречивы. Инфекция HGV может развиваться самостоятельно или одновременно с другими инфекциями, вызванными HBV, HCV или ВИЧ, благодаря общим путям передачи. Вирус часто выявляется у людей с острым или хроническим гепатитом, отличным от ГА (A–E), а также ассоциируется с апластической анемией, связанной с гепатитом. Однако он может присутствовать и у здоровых людей без каких-либо известных заболеваний.

Характерная особенность вирусного гепатита G — редкое выявление в качестве моноинфекции. Острый гепатит G протекает как в клинически выраженной, так и в бессимптомной формах. Клинические признаки при остром гепатите G обычно выражены умеренно, отмечают незначительное повышение активности сывороточных трансаминаз, у остальных пациентов данные показатели в пределах нормальных значений. Частота перехода острого гепатита G в хроническую форму варьирует от 2 до 9 %. Клиническое течение хронического гепатита G имеет мягкий характер с низким уровнем активности АлАТ в течение длительного времени. Внепеченочные проявления при гепатите G не зарегистрированы. Обладая лимфотропностью, Pegivirus A, вероятно, инфицирует гепатоциты при попадании лимфоцитов в печень, а также используя другие факторы поражения печени.

Есть казуистические сообщения о развитии фульминантного гепатита после переливания крови, содержащей Pegivirus A, однако данных по таким случаям крайне мало. Кроме того, есть сообщения о развитии ассоциированного хронического гепатита и фиброза печени.

Единственное клиническое проявление возбудителя, которое активно изучается в настоящее время — повышение сопротивляемости у ВИЧ-инфицированных при совместной инфицированности обоими вирусами. Никаких иных симптоматических проявлений с вирусом пока не связано. У иммунокомпетентных носителей в большинстве случаев вiremия прекра-

щается без внешнего вмешательства, но в некоторых случаях инфекция сохраняется десятилетиями.

Центральный вопрос касается потенциальной патогенной роли *Pegivirus A* у лиц, находящихся на гемодиализе. Многочисленные исследования показали, что уровни печеночных ферментов остаются в пределах нормы у пациентов на гемодиализе, инфицированных только *Pegivirus A*, что указывает на отсутствие признаков нарушения функции печени.

Для диагностики *Pegivirus A* разрабатывают серологические диагностикумы для обнаружения антител к GBV-C/HGV методом ИФА. В настоящее время доказана чувствительность GBV-C/HGV к интерферону, обсуждают также использование противовирусных препаратов.

До сих пор неизвестно, какие факторы определяют развитие, ассоциированного с *Pegivirus A* гепатита, и правомерно ли вообще говорить о значительной роли этого вируса в развитии гепатитов.

Вирус гепатита F. Является одним из спорных этиологических факторов. Предполагают, что это мутант вируса B, другие называют его «французским» вирусом (HFV) по месту выделения (Франция, 1994).

Имеются сведения, что некоторая доля пациентов, перенесших явно посттрансфузионный гепатит, остается серонегативной в отношении всех маркеров известных вирусных гепатитов человека. В различных странах Запада эта доля достигает 15–20 %. Кроме этого, длительные наблюдения за лицами (наркоманы или пациенты с гемофилией) с высоким риском заражения посттрансфузионным гепатитом показали, что у них имеют место повторные заболевания желтухой, в том числе этиологически не связанные с вирусами гепатитов A, B, C, D, E и G.

Под термином «гепатит F» рассматриваются очевидно два разных вируса посттрансфузионного гепатита, которые по некоторым свойствам отличаются от вирусов гепатита B, C, G. Один из них присутствовал в образцах донорской крови; он был устойчив к жирорастворителям и не вызывал ультраструктурных изменений в гепатоцитах. Другой был выделен из фекалий больного посттрансфузионным гепатитом; при заражении макак-резусов он вызывал гепатит и по своим морфологическим свойствам напоминал аденовирус.

TTV-гепатит. TTV — вирус, передающийся при переливании крови, получил название в связи с механизмом инфицирования. TTV был впервые обнаружен и описан в 1997 г. японскими исследователями у пациента с острым посттрансфузионным гепатитом неизвестной этиологии. У пациента (58 лет) наблюдался повышенный уровень АлАТ на 9–11-й неделе послеоперационного периода. При этом в ходе оперативного вмешательства были перелиты значительные объемы крови. В результате проведения ПЦР в сыворотке крови пациента был найден ранее неизвестный ДНК-содержащий вирус, размером 30–50 нм. ДНК TTV удалось обнаружить в слюне, семенной

жидкости и вагинальном секрете, выделениях из носа. TTV имеет глобальное, но неравномерное распространение. Его часто обнаруживают у пациентов с различными вирусными гепатитами, гепатитами без явного вирусного агента, а также среди здорового населения.

В 2009 г. Международным комитетом по таксономии вирусов (International Committee on Taxonomy of Viruses) данному вирусу было присвоено название, отражающее наиболее частый путь передачи (Transfusion Transmitted) и объясняющее главные черты генетической организации вируса (torque teno virus — от лат. torque — «ожерелье», teno — «тонкий»). TTV относится к роду *Circoviridae*, семейство *Anelloviridae*. После выявления оригинального TTV, обладающего значительной вариабельностью генома, были открыты другие TTV-подобные вирусы: например, torque teno mini virus (TTMV) и torque teno midi virus (TTMDV).

По мере изучения TTV произошла значительная эволюция взглядов на роль вируса в развитии патологии у человека. На смену представлениям о преимущественной гепатотропности вируса пришли данные, указывающие на бессимптомную персистенцию TTV в организме в качестве одного из представителей человеческого виroma.

Основываясь на различии в строении, выделяют 5 генотипов вируса (G1–G5) и более 30 субтипов TTV. G1 TTV был обнаружен как у здоровых носителей, так и у пациентов с повышенным уровнем печеночных ферментов и гепатитом неизвестной этиологии. G4 TTV не встречается у здоровых людей, но обнаруживается у пациентов с ревматоидным артритом и тяжелыми острыми респираторными заболеваниями.

TTV часто обнаруживают у пациентов с различными вирусными гепатитами, гепатитами без явного вирусного агента, а также у здорового населения. Имеются отдельные данные о биохимических и гистологических изменениях в ткани печени и эпителии желчных протоков при моноинфицировании TTV, подтверждающие возможность прохождения вирусом репликативного цикла в гепатоцитах. Наряду с этим при проведении гибридизации в клетках, пораженных TTV, не было отмечено существенных цитопатических эффектов, характерных для других гепатотропных вирусов. По мере изучения TTV происходила эволюция взглядов на роль данного вируса для человека. Данные о политропизме TTV опровергают возможность его отнесения исключительно к вирусам гепатита.

Высокая распространенность TTV в человеческой популяции указывает на его персистенцию в организме и свидетельствует в пользу его непатогенности. Предлагается использовать уровень ДНК TTV в крови пациентов перед трансплантацией органов в качестве эндогенного маркера иммунного статуса организма. TTV можно обнаружить в большинстве тканей, клеток и биологических жидкостях организма, за исключением эритроцитов и тромбоцитов. TTV реплицируется в монокларах, клетках печени, костного

мозга и периферической крови, особенно в Т-лимфоцитах. К. Kosulin и соавт. высказали предположение, что гранулоциты являются основным местом репликации ТТV у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Есть данные о нахождении вируса в слюне, поте, желчи, сперме, моче, кале, назальном и вагинальном секрете, а также в соскобах слизистой носоглотки. Для проведения диагностики ТТV-инфекции можно использовать биоптаты печени, лимфоузлов, костного мозга, селезенки, поджелудочной железы, легких, щитовидной железы.

Изучение вируса на начальных этапах предполагало его высокую гепатотропность, поэтому парентеральный путь передачи представлялся наиболее вероятным. К нему относят инфицирование при переливании зараженной крови и ее продуктов, при процедурах гемодиализа, инъекциях. Поэтому в зоне повышенного риска заражения ТТV находятся доноры крови; больные гемофилией; пациенты с многократными гемотрансфузиями; пациенты, проходящие лечение гемодиализом; пациенты после трансплантации органов; наркоманы, использующие внутривенное введение наркотических веществ.

Распространенности инфекции способствует заражение крови и ее продуктов ТТV. Так, инфицированность продуктов крови и факторов свертывания VIII и IX, по данным P. Simmonds и соавт., составляет 44–56 %. По данным некоторых авторов, частота инфицирования ТТV у здоровых доноров крови и инфицированных HBV или HCV пациентов составляет 81,4 %; 90,8 % и 84,9 %, соответственно. M. Charlton и соавт. выявили взаимосвязь между внутривенным введением продуктов крови и обнаружением ДНК ТТV в сыворотке крови реципиентов. A. Matsumoto и соавт. описали корреляционную связь между частотой обнаружения ТТV и объемами переливаемой крови. С другой стороны, C. Wollf и соавт. при обследовании 600 доноров крови, 100 здоровых лиц и 495 пациентов после трансплантации сердца не выявили корреляции между частотой гемотрансфузий и обнаружением ТТV.

Частота обнаружения ДНК ТТV в крови пациентов, подвергающихся процедуре гемодиализа, статистически выше, чем у доноров крови. Установлено, что ни возраст, ни пол, ни время после трансплантации, ни количество переливаний крови, ни причина трансплантации не связаны с ВН ТТV у реципиентов после трансплантации печени.

Вертикальный путь передачи предполагает возможность передачи инфекции от матери к плоду во время беременности, а также в период кормления ребенка грудным молоком. Данные P. Gerneg и соавт. свидетельствуют о возможности заражения ТТV во время беременности. Вирусный геном был обнаружен в сыворотке крови у 57 (41,3 %) из 138 обследованных беременных женщин и у 19 (13,8 %) из 138 детей в крови из пупочной вены. По данным M. Schroter и соавт., серопозитивными по ТТV оказались 99 %

детей, рожденных от инфицированных матерей. Есть данные о динамике персистенции TTV в течение первого года жизни ребенка, которые предполагают, что ВН увеличивается в течение первого года жизни, достигая плато через 6 месяцев. Средний показатель частоты обнаружения ДНК TTV в фекалиях детей первого года жизни, не получавших трансфузий, по данным С. Lin и соавт., составил 22,4 %. Данные, полученные В. Ф. Учайкиным и соавт., свидетельствуют о высокой частоте обнаружения анелловировусов у детей в возрасте от 8 месяцев до 16 лет. Было показано, что у здоровых детей частота идентификации TTV достигает 94 %, у больных гепатитом неустановленной этиологии таковая составляла 82,5 %, у больных ГА, а также ХГВ и ХГС — равнялась 100 %. Почти у всех условно здоровых детей в крови циркулировали все три ТТ-вируса: TTV, TTMDV, TTMV. Прямой связи между обнаружением ТТ-вирусов (TTV, TTMDV, TTMV) с поражением печени не прослеживается. Обращает внимание тот факт, что 77 % были дети раннего возраста — от 8 месяцев жизни до 1,5 года.

Большая распространенность TTV среди здоровых людей предполагает большую вероятность его коинфекции с другими вирусными агентами. Исследовались особенности персистенции TTV в коинфекции с ВИЧ, ЦМВ, ВК полиомавирусом.

Открытие TTV представлялось важным в связи с отсутствием обнаружения известных вирусных агентов в 10–20 % случаев острых гепатитов, 5–10 % — хронических гепатитов и до 50 % — фульминантных гепатитов. Исследования многих ученых были направлены на оценку потенциальной гепатотропности вируса, изучение его коинфекции с известными вирусами гепатитов, а также на выявление TTV у пациентов с криптогенными заболеваниями печени. Проводившиеся в этом направлении исследования весьма неоднозначны. Было показано, что инфицирование TTV диагностируется у 15–28 % пациентов с ВГА, у 22–24 % — с острым ГВ, у 40–60 % — с острым ГС и у 20 % — с ВИЧ-инфекцией. Исследователи показали, что выявление TTV у пациентов с острыми вирусными гепатитами и фульминантной печеночной недостаточностью значительно выше, чем у доноров крови (80,6 % и 76 % против 52 % соответственно; $p < 0,05$). Авторы отмечают, что присутствие TTV не повышает смертность у пациентов с фульминантной печеночной недостаточностью.

Дискутируется роль TTV в развитии хронических заболеваний печени. По данным Н. И. Громовой и соавт., распространенность TTV среди пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С составила 61,0 и 45,1 % соответственно. Частота выявления TTV в случаях хронического гепатита ни В, ни С, ни G колеблется от 17 до 57 %, в случаях цирроза печени ни В, ни С, ни G — от 9 до 66 %, гепатоцеллюлярной карциномы — от 9 до 51 %. Ряд работ, посвященных этой теме, не выявил признаков воздействия TTV на течение ХЗП.

Определяли ДНК ТТV у пациентов с повышенной активностью печеночных аминотрансфераз при отсутствии маркеров ВГ. По данным J. C. De Oliveira и соавт., у пациентов, имеющих повышенную активность аминотрансфераз, частота обнаружения ДНК ТТV в периферических клетках крови составила 31,48 %, а в контрольной группе — 5,26 %. F. Piaggio и соавт. опубликовали данные, подтверждающие связь между спонтанным послеоперационным повышением уровня печеночных аминотрансфераз и обнаружением ТТV в сыворотке крови обследуемого пациента. М. И. Михайлов и соавт. получили данные, свидетельствующие о выявлении ДНК ТТV с одинаковой частотой у доноров с повышенной и нормальной активностью АлАТ (17,6 и 16,7 %, соответственно), что косвенно свидетельствует об отсутствии влияния ТТV на развитие гиперферментемии. Моноинфекция ТТV встречается у пациентов с заболеваниями печени в 9,8 % случаев. При биохимическом исследовании пациентов с моноинфекцией ТТV обнаружено достоверное повышение билирубина, а также активности АсАТ и ГГТП по сравнению со здоровыми. По данным ряда авторов, при сравнении пациентов, серонегативных по ТТV и с моноинфекцией ТТV, у последних отмечают повышение активности АлАТ, лактатдегидрогеназы, ГГТП и щелочной фосфатазы. При этом активность АлАТ не зависела от длительности персистенции и титра ДНК ТТV в сыворотке крови.

Представленные в первое десятилетие после открытия ТТV данные показывают большой разброс и низкую частоту вируса при заболеваниях печени, что связано с использованием неполных праймеров для его ПЦР-диагностики. Повышение чувствительности и специфичности ПЦР-диагностики ТТV в последнее десятилетие позволило выявить вирус у 77,4 % пациентов с ГА, у 87,6 % — HBV-положительных, у 77 % — HCV-положительных и у 92,8 % пациентов с гепатитами ни А-, ни Е-этиологии. При этом авторы показали отсутствие статистически значимых различий биохимических показателей между группами ТТV-положительных и ТТV-отрицательных пациентов с ВГ А–Е-этиологии.

Проблема сосуществования нескольких инфекционных агентов всегда является наиболее сложной для понимания роли каждого из них в патогенезе заболевания. В последние годы отмечено уменьшение числа работ, посвященных клиническому значению ТТV-инфекции. Вероятно, это связано с тем, что ТТV является частым вирусом, который обнаруживается у пациентов с различными типами ВГ, в случаях гепатита без явного вирусного агента, а также у здорового населения. При этом многие авторы отмечают отсутствие его усугубляющего действия на прогрессирование и течение различных заболеваний печени.

SEN-вирус впервые получил документальное подтверждение в 1999 г., международный патент на открытие вируса — в 2000 г. Название

вируса является отражением традиции — обозначением инициалами первого заболевшего. Это безоболочечный вирус с кольцевой одноцепочечной ДНК, который относится к семейству *Circoviridae*, имеет не менее 8 генотипов. Он является «передаваемым через кровь» (blood-borne) и был обнаружен в ходе исследований гепатита, связанного с переливанием крови, не относящегося к типам А, В, С, D или Е. Хотя вирус связан с трансфузионной передачей, нет убедительных доказательств того, что он сам вызывает или усугубляет заболевания печени.

НЕОНАТАЛЬНЫЙ ГЕПАТИТ

Неонатальный (врожденный) гепатит — патология печени инфекционной и неинфекционной природы в перинатальном и постнатальном периоде жизни. Заболевания печени у новорожденных и детей младшего возраста протекают с теми же симптомами, что и у детей старшего возраста и взрослых, к ним относятся желтуха, асцит, отеки, лихорадка, боли в животе, зуд, стеаторея, кровотечения из ЖКТ. Особенностью поражения печени в этом возрастном периоде является высокая частота генетических нарушений, влияние заболевания на физическое и нервно-психическое развитие ребенка. Основные симптомы поражения печени — желтуха и окрашенная моча, содержащая желчные пигменты. Второй характерный симптом — кожные геморрагии и кровотечения из пупка, пищеварительного тракта и мочевых путей, которые могут быть следствием недостаточности факторов свертывания при прогрессировании заболевания печени, но могут быть и обусловлены дефицитом витамина К, что связано с нарушением его всасывания при холестазах, который является главным объединяющим синдромом всех неинфекционных поражений печени.

Холестаз является результатом уменьшения образования и/или выделения желчи, что обусловлено рядом расстройств. Термин «неонатальный холестаз» часто используется для обозначения холестатической болезни печени, которая присутствует при рождении и /или развивается в течение первых нескольких месяцев жизни, а не относится строго к неонатальному периоду.

Классификация по МКБ-10:

P58.2 Неонатальная желтуха, обусловленная инфекцией

P58.4 Неонатальная желтуха, обусловленная лекарственными средствами или токсинами, перешедшими из организма матери или введенными новорожденному

P59.1 Синдром сгущения желчи

P59.2 Неонатальная желтуха вследствие других и неуточненных повреждений клеток печени.

Впоследствии при уточнении причины неонатального холестаза кодирование заболевания трансформируется в соответствующий код выявленной нозологии.

Неонатальный холестаз, длящийся более двух недель, наблюдается приблизительно с частотой 1 на 2500 новорожденных и является наиболее распространенным клинико-лабораторным синдромом поражения печени. В основе неонатального холестаза лежат различные деструктивные изменения желчевыводящих протоков, нарушения проницаемости мембран гепатоцитов и межклеточных соединений, в большинстве случаев которые носят обратимый характер. Холестаз новорожденных обычно определяется как конъюгированная гипербилирубинемия и является результатом снижения образования желчи и/или ее экскреции, что может быть вызвано рядом нарушений. Кроме того, формирование неонатального холестаза на фоне внепеченочной перинатальной патологии также характерно для периода новорожденности, т. к. именно в этом возрасте существует морфофункциональная незрелость гепатобилиарной системы как результат сочетанного воздействия патологических и ятрогенных факторов.

Основные **причины** холестаза:

1. Внепеченочная желчная непроходимость:
 - билиарная атрезия;
 - киста холедоха;
 - желчные пробки или камни желчного протока;
 - сдавление общего желчного протока;
 - неонатальный склерозирующий холангит;
 - спонтанная перфорация желчных протоков.
2. Инфекции:
 - вызванные вирусами — аденовирусом, ЦМВ, энтеровирусами, вирусами простого герпеса, ВИЧ, парвовирусом В19, вирусом краснухи;
 - бактериальные — инфекции мочевой системы, сепсис, сифилис;
 - паразитарные — токсоплазмоз.
3. Метаболические / генетические заболевания:
 - нарушения углеводного обмена — галактоземия, фруктоземия, гликогенозы;
 - нарушения метаболизма белков — недостаточность цикла образования мочевины (дефицит цитрина), органическая ацидемия, тирозинемия;
 - нарушения липидного обмена — болезни Вольмана, Нимана–Пика тип С, Гоше;
 - нарушения метаболизма металлов — неонатальный гемосидероз;
 - нарушения синтеза желчных кислот (ЖК) — дефицит 3 β -гидроксистероид- Δ 5-С27-стероиддегидрогеназы (тип 1), дефицит Δ 4-3-оксостероидной 5 β -редуктазы (тип 2), дефицит холестерина-7 α -гидроксилазы и дефицит сте-

рол-27-гидроксилазы (церебротендинозный ксантоматоз) (тип 3), дефицит альфа-метилацил-КоА рацемазы (alpha-methylacyl-CoA racemase – AMACR) (тип 4), синдром Зеллвегера (Zellweger syndrome);

– другие метаболические дефекты — дефицит альфа-1-антитрипсина, врожденные нарушения гликозилирования;

– наследственные холестатические расстройства — синдром Алажиля, синдром ARC (артрогрипоз–почечная дисфункция–холестаз), кистозный фиброз (муковисцидоз), синдром NISCH (Neonatal Ichthyosis-Sclerosing Cholangitis syndrome, неонатальный ихтиоз–склерозирующий холангит), прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (PCBX), синдром Дубина–Джонсона;

– врожденный фиброз печени.

4. Митохондриальные нарушения.

5. Эндокринные — гипопитуитаризм, гипотиреоз.

6. Токсические — лекарства (ацетаминофен, галотан, изониозид), длительное полное парентеральное питание.

7. Аллоиммунные — гестационная аллоиммунная болезнь печени (гемохроматоз новорожденных).

8. Прочие:

– идиопатический неонатальный гепатит;

– несиндромная недостаточность междольковых желчных протоков;

– шок/гипоперфузия;

– кишечная непроходимость.

Метаболические заболевания, которые могут быстро привести к острой печеночной недостаточности (ОПН) у детей представлены в табл. 5.

Таблица 5

Метаболические заболевания у детей, приводящие к острой печеночной недостаточности

Возраст детей с ОПН	Метаболическое заболевание
До 6 месяцев	Галактоземия Болезнь Нимана–Пика тип С Тирозинемия Дефекты гликозилирования Митохондриальная болезнь
7 месяцев – 4 года	Митохондриальная болезнь Тирозинемия Наследственная непереносимость фруктозы Дефекты цикла мочевины
5–18 лет	Болезнь Вильсона–Коновалова Митохондриальная болезнь

Патогенез неонатального гепатита определяется основной причиной развития синдрома холестаза.

Есть несколько причин неонатального холестаза, требующие быстрой диагностики, что связано с хорошим прогнозом. Например, атрезия желчных путей должна быть быстро диагностирована и дифференцирована от других причин холестаза, потому что раннее хирургическое вмешательство (до двух месяцев) приводит к лучшему исходу. К хорошо корригируемым заболеваниям, которые требуют быстрой диагностики для начала эффективной терапии, можно также отнести тирозинемию, галактоземию, гипотиреоз и ряд инфекционных гепатитов, сопровождающихся синдромом холестаза.

ВНЕПЕЧЕНОЧНАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ

Билиарная атрезия — это патология, характеризующаяся поражением как внутрипеченочных, так и внепеченочных желчных протоков, что приводит к развитию фиброза печени и облитерации желчных трактов. В патогенезе атрезии внутрипеченочных желчных путей определенную роль играет иммунная система. При проведении цитохимического исследования биоптата печени выявляют клеточные маркеры воспаления — CD14+ макрофаги, запускающие выработку каскада иммунологических реакций. Экспрессия внутриклеточных адгезивных молекул I типа способствует формированию лейкоцитарных антигенов вокруг желчных протоков, что в свою очередь запускает цитотоксическую «лимфоцитарную атаку». Процесс воспаления эпителиальных клеток желчных протоков сопровождается активной выработкой ростового фактора, стимулирующего транскрипцию коллагена I-го типа, лежащего в основе перидуктального фиброза.

Первые клинические симптомы появляются к месяцу жизни. Атрезия желчевыводящих путей — наиболее распространенная причина конъюгированной гипербилирубинемии у детей раннего возраста в экономически развитых странах и на ее долю приходится 20–30 % случаев. Даже у детей, которые лечились хирургически, в конечном итоге происходит прогрессирование фиброза в цирроз.

Большинство детей рождаются здоровыми, доношенными; физическое развитие соответствует периоду гестации. Дети не имеют симптомов заболевания в первые недели жизни, что отличает их от детей с неонатальными инфекциями, которые рождаются недоношенными, малого гестационного возраста и имеют заболевания с рождения. Необходимо помнить, что инверсия органов, селезеночные аномалии и врожденные пороки сердца часто связаны с холестазом и требуют исключения билиарной атрезии.

Клинические проявления билиарной атрезии включают желтуху с зеленоватым оттенком, увеличение размеров печени, насыщенно желтый цвет мочи, эпизоды ахолии стула. Желтуха появляется на 2–3-е сутки жизни, то есть в обычные для физиологической желтухи сроки. Примерно у $\frac{1}{3}$ детей отмечают наличие «светлого промежутка» — уменьшение интенсивности желтухи к концу 1–2-й недели жизни с последующим постепенным ее нарастанием и появлением зеленоватого оттенка кожи к концу 1-го месяца. Ахолия стула — наиболее ранний и постоянный клинический признак заболевания. При оценке цвета стула следует помнить, что при использовании некоторых лечебных смесей эквивалентом обесцвеченного стула могут быть разные оттенки серого цвета. Характерно отсутствие гепатомегалии при рождении и последующее увеличение размеров печени, изменение ее консистенции от эластичной до плотной в течение первых двух месяцев жизни. К возрасту 1-го месяца жизни возможно развитие геморрагического синдрома, который клинически проявляется кровоточивостью слизистой оболочки ЖКТ, пупочной ранки, нередко — внутричерепным кровоизлиянием. К возрасту 1–2-го месяца жизни появляется дефицит массы тела, степень выраженности которого зависит от вида вскармливания ребенка. Наиболее выраженный дефицит массы тела отмечают при грудном вскармливании или использовании искусственных смесей, предназначенных для питания здоровых новорожденных. При использовании лечебного высококалорийного питания с частичным расщеплением различных составляющих дефицит веса может отсутствовать или быть минимально выраженным. Без хирургического лечения уже к 5–6 месяцам жизни появляются признаки портальной гипертензии, спленомегалия, кожный зуд и ксантомы, которые в дальнейшем прогрессивно нарастают и свидетельствуют о формировании билиарного цирроза. Атрезия желчевыводящих путей необходимо своевременно распознать, т. к. раннее хирургическое вмешательство (до 60-дневного возраста) существенно улучшает исход заболевания. В конечном итоге пациенты с атрезией желчных путей нуждаются в трансплантации печени.

Лабораторные исследования выявляют повышение конъюгированного билирубина, слабое или умеренное увеличение активности аминотрансфераз и непропорционально высокий уровень ГГТП.

Киста общего желчного протока. Кисты желчных путей являются редкой, но излечимой причиной конъюгированной гипербилирубинемии. Первоначально их называли кистами холедоха, потому что они обычно включают внепеченочный желчный проток. Врожденное расширение желчного протока, которое в 2–5 % случаев вызывает полное нарушение проходимости желчевыводящих протоков, может быть причиной внепеченочного холестаза. По механизму формирования выделяют первичные и вторичные кисты. По морфологическим типам: I тип — диффузная или веретенообразная киста,

II тип — изолированная киста общего желчного протока, III тип — холедохоцеле, IVa тип — сочетание диффузной кисты и холедохоцеле, IVb тип — сочетание диффузной кисты с кистой внутрипеченочных ходов. У большинства детей наблюдается диффузное увеличение общего желчного протока (тип 1, представляющий от 50 до 80 % желчных кист).

В дополнение к желтухе новорожденные могут иметь боль в животе, увеличение его объема и тошноту. Некоторые младенцы, у которых диагностируются кисты желчевыводящих путей с помощью пренатального УЗИ, бессимптомны в течение неонатального периода. Возможно сочетание кисты общего желчного протока с болезнью Кароли (фиброхолангиокистоз печени) или врожденным фиброзом печени. Клиническая симптоматика наблюдается при нарушении проходимости желчных путей или при развитии инфекционных осложнений, таких как холангит. В первом случае клинико-лабораторные проявления не отличаются от атрезии внепеченочных желчных протоков. При развитии холангита характерно сочетание признаков внепеченочного холестаза с воспалительными изменениями. При этом наблюдается повышение температуры тела, ухудшение общего состояния и другие симптомы инфекционного процесса. В более позднем возрасте клиническую картину расширения общего желчного протока характеризует триада симптомов — рецидивирующие боли в эпигастральной области или правом подреберье, перемежающаяся желтуха и наличие опухолевидного образования справа у края печени. Выраженность симптомов зависит от размеров кисты, возраста ребенка и степени нарушения пассажа желчи. При частичном препятствии оттоку желчи признаки обструкции желчевыводящих путей могут быть интермиттирующими, и клинические проявления в неонатальном периоде не выявляются. Киста обычно может быть обнаружена с помощью УЗИ, магнитно-резонансной холангиопанкреатографии, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и/или интраоперационной холангиопанкреатографии.

Лечение зависит от типа кисты и наличия желчной обструкции, но в большинстве случаев, особенно при возникновении в неонатальном периоде, требуется хирургическая резекция. Удаление кисты может предотвратить развитие восходящего холангита или аденокарциномы желчных путей. Рандомизированное исследование показало, что фиброз печени развивается даже у бессимптомных младенцев и раннее хирургическое вмешательство (≤ 1 месяца) играет положительную роль по сравнению с поздним (≥ 1 месяца) вмешательством. Пациенты с кистами желчевыводящих путей могут подвергаться риску последующего развития холангиокарциномы даже после резекции и должны периодически контролироваться с помощью визуализации и анализа крови на онкомаркеры.

Другие причины *внепеченочной желчной непроходимости* у детей раннего возраста включают: синдром желчной пробки (например, у пациентов с муковисцидозом); желчные камни или желчный сладж-синдром; опухоли и неонатальный склерозирующий холангит. Гистологические признаки недостаточности междольковых желчных протоков встречаются не только при синдроме Алажиля, но могут наблюдаться при недостаточности альфа-1-антитрипсина, муковисцидозе, инфекциях (ЦМВ-инфекция, сифилис), митохондриальных заболеваниях, прогрессирующем семейном внутрипеченочном холестаза 1-го и 2-го типов, врожденном фиброзе печени.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ, ПРОТОЗОЙНЫЕ И ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Доля холестаза, приписываемого инфекции, заметно различается в разных исследованиях, вероятно, в зависимости от популяции. Неонатальный гепатит в большинстве случаев является одним из проявлений генерализованной инфекции, хотя более чем в 50 % случаев при внутриутробной инфекции изменения печени носят реактивный характер. Клинические проявления при гепатите включают нарушение общего состояния, признаки инфекционного процесса, желтуху, увеличение размеров печени и селезенки, геморрагический синдром и другие признаки TORCH синдрома. Любые инфекционные агенты могут привести к холестазу. Наиболее часто поражение печени, которое сопровождается синдромом холестаза, вызывают токсоплазма, герпесвирусы, вирусы парентеральных гепатитов. Менее частыми причинами являются энтеровирусы (эховирусы), аденовирус и парвовирус В19. Бактериальные инфекции с грамположительными и грамотрицательными организмами также могут приводить к холестазу. Например, желтуха может быть единственным признаком у пациентов с инфекцией мочевой системы, вызванной кишечной палочкой. Бактериальная инфекция также способствует развитию холестаза у младенцев, получающих парентеральное питание. Большинство новорожденных, инфицированных вирусом гепатита В или С, формируют бессимптомное носительство в течение всей жизни или первично-хронический гепатит.

Для неонатального гепатита инфекционной природы, помимо повышения маркеров холестаза, характерно повышение АлАТ, АсАТ более чем в 8–10 раз, соотношение АлАТ/АсАТ больше 1, а также нарушение синтетической функции печени — снижение альбумина, холинэстеразы, фибриногена, протромбинового индекса и др. Исследование активности креатинкиназы проводится с целью дифференциального диагноза с заболеваниями, протекающими с синдромом цитолиза.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ

Метаболические причины включают большую группу заболеваний, которые у детей проявляются поражением печени, когда исключена инфекционная природа гепатита. Первоначальными симптомами являются желтуха, вялость, рвота, гепатомегалия, плохая прибавка в весе, которые имитируют многие другие причины поражения печени. В патогенезе метаболических заболеваний или болезней накопления, приводящих к поражению печени, лежат два механизма: 1) образование атипичных макромолекул; 2) частичное или полное блокирование метаболического пути. Эти патологически образовавшиеся макромолекулы не разрушаются, накапливаются в клетках, в том числе в гепатоцитах, или во внеклеточных пространствах. Блокада метаболических путей ведет к развитию недостаточности продукции некоторых метаболитов, их накоплению и блокированию метаболического пути.

Нарушения углеводного обмена. Некоторые заболевания, связанные с нарушением метаболизма углеводов, являются причиной дисфункции печени у новорожденных.

Галактоземия — наследственное заболевание, характеризующееся накоплением галактозы и ее метаболитов в организме, которое вызывает патологические изменения печени, почек, ЦНС и глаз. Классическая галактоземия встречается с частотой примерно 1 на 60 тыс. живорожденных. Однако, согласно данным, заболеваемость галактоземией географически варьирует и составляет от 1 на 30–40 тыс. в Европе до 1 на 1 млн в Японии. В США расчетная заболеваемость составляет 1 на 53 тыс. Характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования, связанным с IX хромосомой. В основе данного заболевания лежит дефицит фермента галактоза-1-фосфат-уридил-трансферазы (Г-1-ФУТ), принимающего участие в превращении галактозы в глюкозу. Полный дефицит активности Г-1-ФУТ известен как классическая галактоземия, часто называемая изолированным термином «галактоземия».

Патогенные механизмы, лежащие в основе этих осложнений, неясны. Частичная активность Г-1-ФУТ встречается в многочисленных вариантах. Наиболее распространенным из них является вариант Дуарте, в котором пациенты имеют один аллель Дуарте и один классический аллель (D/G), в результате чего активность фермента составляет примерно 5–25 % от нормальной. Пациенты с двумя аллелями Дуарте (D/D) имеют примерно 25 % нормальной активности Г-1-ФУТ. У пациентов с активностью фермента ≥ 50 % от нормы практически нет доказательств неонатальной или долгосрочной заболеваемости. В патогенезе данной патологии выделяют два основных механизма. Первый связан с уменьшением синтеза высокоэнергетических соединений (АТФ, ГТФ, ЦТФ) и с угнетением ферментов глюконеогенеза, образованием

глюкозы из гликогена, что приводит к тяжелым метаболическим нарушениям в клетках различных органов. Вторым повреждающим фактором — синтез токсических соединений, таких, как галактитол, галактонат и галактонолактон. Галактитол обладает способностью проникать в хрусталик глаза, приводя к повышению осмотического давления, электролитным нарушениям, денатурации белка с формированием катаракты. Постепенно нарастающая концентрация галактиола в сыворотке крови в течение длительного времени может приводить к образованию глюкозы и способствовать развитию сахарного диабета. Другие метаболиты, синтезируемые из галактозо-1-фосфата, оказывают непосредственное гепато-, нейро- и нефротоксическое действие, а также вызывают гемолиз эритроцитов.

Клинические признаки заболевания появляются спустя несколько часов или дней после начала кормления ребенка молоком или молочной смесью, содержащей галактозу. Характерны срыгивания, диарея, плохая прибавка массы тела, а также симптомы, свидетельствующие о гипогликемии, имеющей в дальнейшем стойкий характер. Отмечают желтуху, гепатомегалию, появление темного цвета мочи и периодически возникающую ахолию стула. Одновременно с поражением печени выявляются признаки формирования катаракты, внутричерепной гипертензии и канальцевой недостаточности с развитием гиперхлоремического ацидоза, альбинурии, аминоацидурии и галактоземии.

Нарушения обмена фруктозы. У человека известны три наследственных нарушения метаболизма фруктозы: фруктозурия, наследственная непереносимость фруктозы и недостаточность фруктозо-1.6-бифосфатазы.

Фруктозурия наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген кетогексокиназы (КНК) картирован на хромосоме 2p23.3–23.2. Клинически никак не проявляется.

Наследственная непереносимость фруктозы (недостаточность альдолазы) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена альдолазы. Ген альдолазы (ALDOB) картирован на хромосоме 9q22.3. Наиболее распространенные мутации — A150P, A175D и N335K, которые в совокупности составляют около 80 % мутантных аллелей.

Первые симптомы наследственной непереносимости фруктозы связаны с поступлением большого количества фруктозы, сахарозы или сорбитола. Чем младше ребенок и чем больше поступило фруктозы, тем тяжелее клинические проявления. Заболевание может начаться с острой метаболической декомпенсации и привести к смертельному исходу на фоне острой печеночной и почечной недостаточности. При доброкачественном течении заболевания первыми признаками являются апатия, вялость, сонливость, тошнота, рвота, повышенная потливость, иногда гипогликемическая кома. Если диагноз не установлен и не назначена диета, развиваются хроническая печеночная не-

достаточность, гепатомегалия, желтуха, нарушения свертываемости крови, отеки. Гипогликемия непостоянная и наблюдается только непосредственно после приема фруктозы.

Недостаточность фруктозо-1.6-бифосфатазы — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена фруктозо-1.6-бифосфатазы. Ген фруктозо-1.6-бифосфатазы (FBP1) картирован на хромосоме 9q22.2–q22.3. Описано более 20 различных мутаций. Клинические проявления у половины пациентов проявляются в первые 5 суток жизни гипервентиляционным синдромом и тяжелым метаболическим ацидозом в результате повышения уровня лактата и гипогликемии. Смерть может наступить в первые дни жизни от апноэ на фоне тяжелого метаболического ацидоза. Приступы метаболического кетоацидоза могут протекать как Рейе-подобный синдром, их провоцируют голодание, инфекции или нарушения функций ЖКТ. Приступы сопровождаются отказом от еды, рвотой, диареей, эпизодами сомнолентности, нарушениями ритма дыхания, тахикардией и мышечной гипотонией, происходит увеличение печени. Во время приступов метаболической декомпенсации повышается концентрация лактата (иногда до 15–25 мМ), снижается уровень pH и повышается соотношение лактат/пируват и содержание аланина, наблюдаются гипогликемия и иногда гиперкетонемия. Как и при наследственной непереносимости фруктозы, введение растворов фруктозы противопоказано и может привести к летальному исходу. В межприступный период пациенты жалоб не предъявляют, но может сохраняться метаболический ацидоз. Толерантность к голоданию увеличивается с возрастом. При правильно установленном диагнозе и вовремя начатом лечении прогноз благоприятный.

Гликогенозы — наследственные заболевания, связанные с дефектами расщепления гликогена, глюконеогенеза и синтеза гликогена. Печеночные формы включают гликогеноз I, III, IV, VI, IX и 0 типов. Для большинства из них характерны гепатомегалия, снижение уровня глюкозы в крови и задержка роста.

Гликогеноз I типа — наследственное заболевание, манифестирующее в раннем возрасте, выделяют две формы — Ia и Ib, которые обусловлены мутациями в разных генах и различаются клинически. Этот тип гликогеноза имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Ген, кодирующий глюкозо-6-фосфатазу (G6PC), картирован на хромосоме 17q21. В настоящее время идентифицировано более 100 мутаций. Ген, кодирующий транспортный белок (G6PT), картирован на хромосоме 11q23, описано около 70 различных мутаций. Заболевание может дебютировать в период новорожденности тяжелой гипогликемией и метаболическим ацидозом, но чаще всего клиника проявляется на 3–4 месяце жизни. Основными симптомами являются гепатомегалия и гипогликемия. При осмотре детей отмечают большой выступающий живот за счет увеличения размеров печени, локальные отложения жира,

преимущественно на щеках («кукольное» лицо), ягодицах, бедрах, мышечную гипотрофию и задержку роста. Тяжелая гипогликемия и лактат-ацидоз провоцируются задержками в кормлении и интеркуррентными инфекциями. Несмотря на значительное увеличение размеров печени, функции ее не страдают. У некоторых пациентов наблюдается интермиттирующая диарея неясного генеза. На втором-третьем десятилетии жизни могут появляться аденомы печени со склонностью к злокачественному перерождению. У ряда лиц развивается легочная гипертензия, прогрессирующая в сердечную недостаточность. При гликогенозе Ib типа наблюдается спленомегалия, на первом году жизни развивается нейтропения, что способствует присоединению инфекционных заболеваний — острых отитов, стоматитов, гингивитов, пневмоний, инфекций дыхательных путей и мочевого тракта. В 75 % случаев у детей с Ib типом развиваются язвы кишечника, хронические воспалительные заболевания кишечника.

Гликогеноз III типа. Клинические проявления гликогеноза III типа сходны с симптомами гликогеноза I типа — гепатомегалия, задержка роста, гипогликемия, гиперлипидемия. У части пациентов выявляют спленомегалию, но почки не увеличены, и их функция не страдает в отличие от I типа. С возрастом эти симптомы уменьшаются и даже могут исчезнуть к пубертатному периоду. Миопатия у детей с данным типом не встречается, но в ряде случаев выявляют незначительную гипотонию и задержку приобретения двигательных навыков. Чаще всего миопатия проявляется у взрослых и может быть дистальной или генерализованной. У пациентов с дистальной миопатией наблюдается атрофия мышц конечностей, периферическая полинейропатия и поражения двигательных нейронов. При генерализованной миопатии наблюдается поражение двигательной мускулатуры.

Гликогеноз IV типа. Клинические проявления довольно разнообразны. До недавнего времени считали, что основным его проявлением является гепатоспленомегалия с быстрым развитием печеночной недостаточности и летальным исходом. Однако описаны атипичные формы заболевания с медленным прогрессированием патологии печени или с преимущественным поражением сердечной мышцы. У детей с классическим вариантом гликогеноза IV типа в раннем возрасте выявляют задержку развития и гепатомегалию. Цирроз прогрессирует и приводит к портальной гипертензии, асциту, расширению вен пищевода. У некоторых пациентов развивается ГЦК. Продолжительность жизни значительно снижена, и без трансплантации печени смертельный исход наступает на 4–5-м году жизни. В некоторых случаях заболевание может иметь доброкачественное течение и прогрессировать медленно. В случае неонатальной формы гликогеноза IV типа, которая наблюдается крайне редко, характерны акинезия плода, деформация по типу артрогрипоза, водянка плода и ранняя смерть. Врожденная форма сопрово-

ждается преимущественным поражением скелетной и сердечной мускулатуры, для которой характерна мышечная гипотония и кардиомиопатия.

Гликогеноз VI типа. Клинические проявления сходны с таковыми при гликогенозе IX типа, характерны гепатомегалия и задержка роста с первого десятилетия жизни. Сердечные и скелетные мышцы не страдают. С возрастом эти симптомы становятся менее выраженными и даже могут полностью исчезнуть к пубертатному периоду. Наблюдают тенденцию к гипогликемии, которая никогда не бывает тяжелой, как при гликогенозе I и III типов. Концентрация триглицеридов и кетоновых тел повышена значительно.

Гликогеноз IX типа. Основные клинические симптомы — гепатомегалия в результате накопления гликогена, задержка роста, повышение уровня печеночных трансаминаз, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. Симптоматическая гипогликемия и гиперкетонемия возникают у детей только после продолжительного голодания. Клинические проявления и биохимические изменения с возрастом становятся мягче, и после пубертатного периода у пациентов признаков заболевания нет.

Гликогеноз O типа. Первый симптом заболевания — гипогликемия натошак в раннем возрасте. Как правило, она протекает бессимптомно. Рекуррентные приступы гипогликемии часто приводят к неврологическим нарушениям. У большого числа пациентов наблюдают задержку развития, что связано с периодами гипогликемии. Гипогликемия возникает в утренние часы до первого приема пищи. Размеры печени не увеличены, но может встречаться жировая дегенерация печени. У некоторых детей замедляется рост, который восстанавливается после начала диетотерапии.

Нарушения метаболизма белков. Очень часто проявляются в период новорожденности, но некоторые формы, такие как *тирозинемия*, могут возникать и в более позднем возрасте. Первыми признаками заболеваний с нарушением белкового обмена являются задержка развития и эпилептический статус. Лабораторные изменения и биопсия позволяют установить диагноз.

Гипераммониемия является важным ключом в постановке заболеваний, связанных с нарушением метаболизма белка, включая нарушения метаболизма мочевины и органических кислот. Многие из этих заболеваний проявляются в период новорожденности или сразу после рождения. *Цитруллинемия 1-го типа* (также известна как дефицит аргининосукцинатсинтетазы, дефицит аргининосукциновой кислоты, дефицит ASS, классическая цитруллинемия, CTLN1) или «классическая цитруллинемия» — аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями в гене ASS, который кодирует фермент аргининосукцинатсинтетазу, что приводит к нарушению образования аргининосукцината из цитруллина и аспартата; заболевание из группы нарушений цикла мочевины. Обычно новорожденные с этой формой заболевания не имеют никаких клинических симптомов при рождении. Как правило, через

один–два дня после появления на свет у младенца быстро нарастает уровень аммония в крови и появляются основные клинические признаки болезни — вялость, снижение аппетита, отказ от еды, многократная рвота, дыхательные расстройства (диспноэ/тахипноэ/апноэ), гипотермия, признаки печеночной недостаточности. К концу первой недели гипераммониемия и накопление других токсичных метаболитов (например, глутамина) приводят к повышению внутричерепного давления, отеку и набуханию головного мозга, и нередко происходит летальный исход.

Цитруллинемия 2-го типа (*дефицит цитрина*) — это состояние, при котором организм не вырабатывает цитрин, белок, способствующий перемещению веществ внутри клеток, относится к группе заболеваний нарушений цикла мочевины. Эти вещества необходимы для расщепления сахаров, синтеза белков, а также для обеспечения нормальной работы печени. У детей цитруллинемия 2-го типа может проявляться как в младенчестве, так и в подростковом возрасте. Симптомы обычно незначительны и достаточно быстро исчезают при соответствующем лечении. Цитруллинемия 2-го типа чаще манифестирует в возрасте от одного до пяти месяцев следующими признаками — желтушность кожи и глаз (желтуха), низкая масса тела при рождении, задержка роста, низкий уровень сахара в крови (гипогликемия).

Органические ацидемии/ацидурии — это большая группа редких наследственных болезней обмена веществ, которые связаны с накоплением органических кислот в крови и моче ребенка. Данные заболевания возникают в результате нарушения определенной стадии метаболизма аминокислот и в большинстве случаев связаны с нарушением работы ферментов, то есть являются ферментопатиями. Для заболеваний из данной группы характерны метаболические изменения — гипераммониемия, ацидоз, кетонурия.

Нарушения липидного обмена. Своеобразную группу редких заболеваний представляют собой процессы, в основе которых лежит наследственный дефицит ферментов, обеспечивающих утилизацию липидов. Непрерывное накопление неметаболизированных липидов в макрофагальных клетках ведет к накоплению этих элементов в органах кроветворной системы, а иногда и за ее пределами, к увеличению селезенки, печени, редко лимфатических узлов, к появлению деструкций в костях. Большинство входящих в эту группу заболеваний наследуются по рецессивному типу и не сцеплены с полом.

Болезнь Волмана — накопление холестерина и триглицеридов вследствие наследственного дефекта кислой липазы. Тип наследования — ауто-сомно-рецессивный. Клиническая симптоматика представлена гепато-, сплено-мегалией, желудочно-кишечными нарушениями и анемией в первые годы жизни ребенка. Лимфоциты периферической крови содержат вакуоли в цитоплазме и ядре. Признаки и симптомы, которые наблюдаются при рождении, приводят к быстрому прогрессированию заболевания и смерти на первом году жизни.

Болезнь Гоше. В основе заболевания лежит врожденная недостаточность активности лизосомального фермента (кислой β -глюкоцереброзидазы), участвующего в деградации гликофосфолипидов мембран-разрушающих клеток. Клиническая симптоматика болезни Гоше является следствием накопления перегруженных липидами макрофагов в селезенке, печени, костях скелета, костном мозге, реже — в легких и ЦНС. Абсолютное большинство пациентов имеют гепато- и спленомегалию, панцитопению и выраженное в различной степени поражение костей. У детей раннего возраста встречается II тип болезни Гоше, который отличается прогрессирующим течением и тяжелым поражением центральной нервной системы, ведущим к летальному исходу. Первые симптомы появляются с первых месяцев жизни в виде прогрессирующего увеличения селезенки, печени, отставания в психическом и физическом развитии. Вследствие инфильтрации костного мозга и органов кроветворения клетками, перегруженными глюкоцереброзидами, развиваются анемия, лейкопения и тромбоцитопения. Увеличение селезенки часто приводит к развитию гиперспленизма и усилению гемолиза. Тромбоцитопения часто сопровождается появлением геморрагического синдрома. Признаки поражения ЦНС включают косоглазие, опистотонус, бульбарные симптомы. В терминальной фазе заболевания ведущим часто становится поражение легких, что связано со специфической инфильтрацией альвеолярных стенок и бронхов. Летальный исход наблюдается на первом–втором году жизни.

Болезнь Нимана – Пика. В основе заболевания лежит дефицит фермента сфингомиелиназы. В результате в макрофагах накапливаются сфинголипиды, которые придают клеткам характерный пенистый вид. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Выделяют два типа. Заболевание обычно диагностируется у детей первых месяцев жизни и характеризуется увеличением печени, селезенки, нарастанием неврологических и психических нарушений. Иногда на глазном дне обнаруживают вишнево-красные пятна. Уже к концу первого года жизни часто наступает летальный исход.

Болезнь Ландинга (болезнь Нормана–Ландинга) — аутосомно-рецессивно-наследуемый дефицит В-галактозидазы, сопровождающийся разрастанием клеток, содержащих мукополисахариды. В клинической симптоматике отмечают симптомы костеобразования, гепатоспленомегалию, неврологические нарушения, а также быстро прогрессирующее слабоумие, судороги, снижение зрения, расстройство глотания. В периферической крови присутствуют лимфоциты со светлыми вакуолями. В костном мозге и увеличенных органах обнаруживаются клетки, напоминающие клетки Пика. На глазном дне можно определить вишнево-красные пятна. Заболевание встречается в виде злокачественной формы с малой продолжительностью жизни, летальный исход наступает на первом–втором году жизни.

Нарушения метаболизма металлов. Из данной группы заболеваний для неонатального периода у детей характерен только неонатальный *гемохроматоз*, который может приводить к развитию печеночной недостаточности в первую неделю жизни.

Нарушения синтеза желчных кислот. ЖК регулируют гомеостаз глюкозы и липидов, а также расход энергии посредством активации рецепторов ЖК в печени, кишечнике и периферических тканях. Синтез ЖК составляет основную часть метаболизма холестерина, когда нерастворимый холестерин преобразуется в водорастворимые молекулы — ЖК, которые, в свою очередь, способствуют усвоению пищевых липидов и необходимых питательных веществ в кишечнике. Врожденные нарушения синтеза ЖК представляют собой особую категорию метаболических заболеваний печени и являются редкими аутосомно-рецессивными заболеваниями, на долю которых приходится 1–2 % случаев неонатального холестаза. Это редкие наследственные заболевания обмена веществ, вызванные дефектами ряда ферментов в сложном многоступенчатом процессе синтеза ЖК.

Нарушения синтеза ЖК можно в целом классифицировать как первичные и вторичные. Первичные нарушения синтеза ЖК включают врожденные дефициты ферментов, участвующих в химических реакциях (катализаторов), необходимых для синтеза двух основных первичных ЖК — холевой или хенодезоксихолевой кислот (ХК и ХДХК). Вторичные нарушения синтеза ЖК включают в себя расстройства, затрагивающие транспорт ЖК, такие как ПСВПХ, синдром Смита—Лемли—Опица, при котором нарушается доставка холестерина в организм, и расстройства спектра Целльвегера, классифицируемые как пероксисомальные заболевания, но также вовлеченные в процесс синтеза ЖК.

Наиболее характерными признаками нарушений синтеза ЖК являются отсутствие кожного зуда, нормальная активность сывороточной ГГТП и нормальная или низкая концентрация общих ЖК в сыворотке крови, в то время как конкретный диагноз основывается на исследовании уровня ЖК в моче методом тандемной масс-спектрометрии (ТМС) и подтверждается секвенированием генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме ЖК. У некоторых пациентов, несмотря на отсутствие зуда в дебюте заболевания, в дальнейшем появляется изнурительный кожный зуд. Гистологическое исследование ткани печени обычно показывает выраженный внутриклеточный холестаз и гигантоклеточную трансформацию гепатоцитов.

Дефицит 3 β -гидроксистероид- Δ 5-С27-стероиддегидрогеназы (тип 1) — аутосомно-рецессивное нарушение синтеза ЖК, вызванное биаллельными патогенными вариантами в гене HSD3B7 (hydroxy- Δ 5-C27-steroid-oxidoreductase — HSD3B7), расположенном на хромосоме 16p. Гистологическое исследование ткани печени показывает гигантоклеточные

изменения и разобщенность гепатоцитов в большинстве случаев с признаками холестаза и прогрессирующего фиброза.

У пациентов могут наблюдаться различные клинические проявления, но в основном — неонатальный холестаз. По данным Clayton P. T. и соавт., характерными признаками являются неонатальная сопряженная гипербилирубинемия (61 %), рахит (44 %), включая гипокальциемическую тетанию и судороги (6 %), гепатомегалия (39 %), кожный зуд (17 %), стеаторея и задержка роста (17 %). У некоторых пациентов наблюдается позднее начало хронического заболевания печени или дефицит жирорастворимых витаминов. Исследования Neubi J. E. и соавт. показывают, что у таких пациентов выявляется повышенный уровень сывороточного конъюгированного билирубина и трансаминаз, но нормальный уровень ГГТП. У этих пациентов первичные ЖК не синтезируются, а вместо этого происходит накопление аномальных гепатотоксичных 3β -гидрокси- Δ^5 -ЖК, что приводит к холестазу, который часто прогрессирует с развитием в последующем печеночной недостаточности. Основной путь выведения этих атипичных ЖК — с мочой. При этом распространенность поражения почек при нормальных биохимических показателях, характеризующих функцию почек, составляет около $\frac{1}{3}$, но причинно-следственная связь пока не подтверждена. Может наблюдаться увеличение протромбинового времени вследствие дефицита витамина К, нередко выявляются низкие уровни в сыворотке крови витаминов D, А и Е.

Диагноз основывается не только на генетическом анализе, но и на определенных особенностях профиля ЖК в моче в сочетании с клиническими данными и биохимическим исследованием функционального состояния печени. Обнаруживается повышенный уровень атипичных ЖК в моче и низкий уровень общего билирубина в сыворотке. Генотип не является хорошим предиктором фенотипа или клинического течения заболевания. При обследовании таких пациентов должно проводиться целенаправленное обследование почек. Окончательный диагноз дефицита 3β -гидроксистероид- Δ^5 -C27-стероиддегидрогеназы ставится путем выявления повышенных уровней атипичных 3β -гидрокси- Δ^5 -ЖК в моче и подтверждается генетическим анализом вариантов мутаций гена HSD3B7.

Дефицит 3β -гидроксистероид- Δ^5 -C27-стероиддегидрогеназы хорошо поддается заместительной терапии с применением ЖК (ХК и ХДХК), если на момент установления диагноза поражение печени не было значительным.

Дефицит Δ^4 -3-оксостероидной 5β -редуктазы (congenital bile acid synthesis defect type 2 — CBAS2). В 2003 г. описаны пациенты с мутациями в гене AKR1D1 (SRD5B1), кодирующем Δ^4 -3-оксостероидную 5β -редуктазу, которая также необходима для синтеза ХК и ХДХК. Когда активность этого фермента недостаточна или снижена, печень синтезирует целый спектр атипичных сильно холестатических и гепатотоксичных аномальных 3-оксо- Δ^4 -ЖК,

которые вызывают заболевание печени с нарушением оттока желчи, что приводит к холестазу. Однако такой профиль экскреции ЖК может возникать как вторичное явление у детей с тяжелыми нарушениями функции печени из-за целого ряда заболеваний — от инфекции гепатита В до тирозинемии. В отличие от более часто диагностируемого типа 1, который часто приводит к более позднему развитию хронического холестаза у детей более старшего возраста и даже у некоторых взрослых, тип 2, как правило, диагностируется в раннем детстве и проявляется как особенно тяжелый и быстро прогрессирующий холестаз.

Ранняя диагностика этих дефектов имеет решающее значение, поскольку связанные с ними заболевания печени могут быть опасными для жизни, но поддаются лечению с помощью заместительной терапии первичными ЖК. ХК (15 мг/кг массы тела в сутки) была одобрена FDA и Европейским агентством по лекарственным средствам (ЕМА) для лечения нарушений синтеза ЖК. Лечение препаратами ХДХК эффективно у пациентов с дефицитом 5 β -редуктазы только при условии оптимизации дозы у отдельных пациентов. Урсодезоксихолевая кислота не рекомендуется для применения в качестве длительного лечения, поскольку она не способна подавлять выработку атипичных гепатотоксичных ЖК и не улучшает клинические результаты у этих пациентов.

Дефицит холестерин-7 α -гидроксилазы (включая одну из форм наследственной спастической парализации) и дефицит стерол-27-гидроксилазы (церебротендинозный ксантоматоз) (тип 3). Дефицит холестерин-7 α -гидроксилазы, вызванный мутациями в гене CYP7B1, также известен как врожденный дефект синтеза ЖК 3-го типа (congenital bile acid synthesis defect type 3 — CBASD3) и характеризуется неонатальным холестазом и мальабсорбцией жирорастворимых витаминов. Дефицит холестерин-7 α -гидроксилазы приводит к накоплению гепатотоксичной 3 β -гидрокси-5-холестеновой кислоты и снижению уровня основных ЖК — основной движущей силы желчеотделения, что в совокупности приводит к прогрессирующему холестазу, интерпретируемому как неонатальный холестаз.

В раннем детском возрасте дефицит холестерин 7 α -гидроксилазы может сопровождаться хронической диареей и катарактой или задержкой/регрессом развития. В более позднем детском возрасте дефицит холестерин-7 α -гидроксилазы может сопровождаться ксантоматами сухожилий, трудностями в обучении (низкий IQ) или психическими заболеваниями. Во взрослой жизни — может проявляться спастическим парапарезом, снижением IQ или явным слабоумием, атаксией и/или дизартрией, судорогами или периферической нейропатией.

Кроме фатального прогрессирования внутриспеченочного холестаза у детей дефицит холестерин-7 α -гидроксилазы, кодируемой геном CYP7B1,

который расположен на хромосоме 8q21.3 и содержит 6 экзонов и 5 интронов, также может быть связан с наследственной спастической параплегией (hereditary spastic paraplegia — HSP) 5-го типа, которая проявляется как неврологическое заболевание в более позднем детском или во взрослом возрасте. На сегодня корреляции между фенотипом и генотипом дефицита CYP7B1 четко не установлены.

У всех описанных на сегодня 8 детей наблюдалась длительная желтуха и/или гепатоспленомегалия в период от 6 дней до 5 месяцев после рождения. У всех младенцев был повышен уровень конъюгированного билирубина и трансаминаз, но уровень ГГТП был нормальным. У всех пациентов был плохой ответ на терапию урсодезоксихолевой кислотой.

ХДХК может быть подходящим методом лечения этого патологического состояния, когда оно проявляется как заболевание печени, и это поможет избежать необходимости в трансплантации печени. ХК успешно применяется при лечении холестатических заболеваний печени, но нет информации о ее эффективности при неврологических заболеваниях.

Считается, что единственным выбором для пациентов с дефицитом холестерин-7 α -гидроксилазы, которые не выздоравливают после медикаментозного лечения, является трансплантация печени.

Дефицит стерол-27-гидроксилазы (церебротендиозный ксантоматоз). В 1995 г. Р. Т. Clayton и соавт. описали первого младенца с гигантоклеточным гепатитом при церебротендиозном ксантоматозе (ЦТК), у которого лечение ХДХК и ХК привело к разрешению гепатита в возрасте 12 лет. Развитие ЦТК (СТХ) вызвано мутациями в гене CYP27A1, что приводит к нарушению активности фермента стерол 27-гидроксилазы с последующим снижением образования ХК и отсутствием продукции ХДХК. Наблюдается повышенное отложение холестерина и холестерина в тканях по всему телу, включая мозг (белое вещество), хрусталик и сухожилия. Клинические признаки включают преждевременную двустороннюю катаракту, трудноизлечимую диарею, сухожильные ксантомы и прогрессирующую неврологическую дисфункцию. В раннем детстве ЦТК при дефиците стерол-27-гидроксилазы может сопровождаться холестатическим заболеванием печени, которое способно привести к летальному исходу.

Диагностировать ЦТК и другие генетически детерминированные нарушения синтеза ЖК позволяет секвенирование нового поколения (next-generation sequencing — NGS). Ранняя диагностика остается решающей, поскольку раннее и долгосрочное лечение ХДХК улучшает неврологический статус и даже может обратить вспять прогрессирование заболевания. Контролировать эффективность лечения легче всего, измеряя экскрецию глюкуронидов желчных спиртов, экскреция которых значительно снижается на фоне лечения препаратами ХДХК, в то время как этого не наблюдалось при лечении УДХК.

Дефицит альфа-метилацил-КоА рацемазы (*alpha-methylacyl-CoA racemase* – *AMACR*) (*тип 4*), который кодируется геном *AMACR* и ингибирует окисление боковой цепи холестерина, является очень редким аутосомно-рецессивным заболеванием. Дефицит *AMACR* приводит к накоплению пристановой кислоты в сыворотке крови и промежуточных продуктов образования ЖК — дигидроксихолестановой и тригидроксихолестановой кислот.

Гистологическое исследование биоптата печени выявляет гигантоклеточную трансформацию, умеренный внутридольковый холестаз, рассеянно некротизированные гепатоциты и участки с многоядерными гепатоцитами.

Заболевание может дебютировать в любом возрасте. Клинический спектр варьирует от печеночных изменений и дефицита витамина К в неонатальном и детском периодах до неврологических проявлений во взрослом возрасте. Сообщаемые неврологические признаки включают рецидивирующую энцефалопатию, судороги, мозжечковые симптомы и тремор. Тем не менее точный клинический спектр остается неизвестным из-за редкости этого заболевания.

Лабораторные исследования обычно выявляют повышенное содержание пристановой кислоты и снижение соотношения фитановой и пристановой кислот.

Лечение заключается в снижении потребления фитановой кислоты путем ограничения потребления жиров жвачных животных и молочных продуктов, хотя эффективность такой терапии остается спорной.

Дефекты амидирования. Конъюгация первичных ЖК с аминокислотами глицином или таурином (амидирование) с образованием солей ЖК является последним этапом их синтеза в клетках печени перед поступлением в билиарный тракт и желчный пузырь, а затем в кишечник. В амидировании ЖК участвуют два фермента: холат-КоА-лигаза ЖК (*bile acid-CoA ligase* — *BACL*) и CoA ЖК: аминокислотная N-ацилтрансфераза (*bile acid CoA: aminoacid N-acyltransferase* — *BAAT*).

Информации о гистопатологической картине при дефиците амидирования ЖК нет в связи с редкостью этого заболевания. Ошибки в амидировании могут вызывать обычный холестаз, сопровождающийся желтухой, но также могут вызывать и безжелтушный холестаз, проявляющийся нарушением всасывания жирорастворимых витаминов, задержкой роста и кожным зудом. Неконъюгированные ЖК могут обратно диффундировать из просвета канальцев в гепатоциты и в пространство Диссе («холегапатическое шунтирование»), препятствуя секреторной эффективности, а избыток ЖК в гепатоцитах может вызвать их повреждение.

Дефект амидирования ЖК тоже не сопровождается повышением активности ГГТП в сыворотке крови даже при наличии конъюгированной гипербилирубинемии.

Таким образом, у младенцев с врожденными нарушениями синтеза ЖК часто имеют место желтуха, мальабсорбция жиров и жирорастворимых витаминов, которые могут прогрессировать до цирроза и печеночной недостаточности, а также конъюгированная гипербилирубинемия и нормальный уровень ГТП. Пероральная терапия с применением первичных ЖК в настоящее время является методом выбора для лечения нарушений синтеза ЖК, позволяющим избежать необходимости трансплантации печени, которая является единственной альтернативой при этих прогрессирующих и часто смертельных формах холестаза.

Синдром Zellweger (Zellweger syndrome), также известный как цереброгепаторенальный синдром, — редкое наследственное заболевание по аутосомно-рецессивному типу, характеризующееся отсутствием или снижением количества функциональных пероксисом в клетках, необходимых для бета-окисления очень длинноцепочечных ЖК (VLCFA). Мутации в гене пероксина (PEX) приводят к дефекту формирования пероксисом. Снижение биосинтеза стероидов и накопление VLCFA в клетках надпочечников вызывают снижение уровня адренокортикотропного гормона и других стероидных гормонов, что приводит к повреждению нейрональной мембраны и демиелинизации. Основные аномалии присутствуют в почках (кортикальные кисты), печени (фиброз) и мозге (демиелинизация, центросильвиева полимикрогрия) — отсюда и название цереброгепаторенальный синдром.

Расстройство спектра Zellweger — быстро прогрессирующее заболевание с высоким уровнем смертности. В отсутствие радикального лечения ограничиваются поддерживающей терапией для улучшения качества жизни.

Другие метаболические дефекты. Дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина ($\alpha 1AT$). Заболевание проявляется поражением печени во всех возрастах, включая период новорожденности. Приблизительно у 10–20 % детей при дефиците $\alpha 1AT$ развиваются симптомы и признаки дисфункции печени в разное время. Это заболевание биохимически более правильно называть дефицитом ингибитора $\alpha 1$ -протеазы торможения, т. к. белок действует против трипсина и многочисленных сериновых протеаз, в частности, химотрипсина и лейкоцитарной эластазы. В легочных альвеолах эластаза тормозит распад эластина. В сыворотке $\alpha 1AT$ представляет собой гликопротеин с 324 аминокислотами и 3 углеводными цепочками. В организме человека он синтезируется в основном в аппарате Гольджи в гепатоцитах, в небольшом количестве — в ЖКТ и в макрофагах. Вследствие развития мутации в гене транспорт $\alpha 1AT$ из эндоплазматического ретикулума аппарата Гольджи тормозится. Ген $\alpha 1AT$ локализован на длинном плече хромосомы 14 (q31–32) и выделяют около 75 аллельных вариантов, которые названы в соответствии с номенклатурой ингибиторов протеазы (Pi). При гомозиготности нормальный аллель PiM приводит к формированию нормального фенотипа PiMM, который присутствует

у более 90 % населения. Дефицит α 1AT характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования с мутациями в двух аллелях гена. Гомозиготный дефект гена характеризуется следующими фенотипами: PiZZ, PiSS, PiZnull, PiPP, PiWW, Pinull, PiM. У новорожденных это заболевание проявляется при гомозиготном типе наследования ингибитора протеаз — фенотипе PiZZ. При данном типе концентрация в плазме α 1AT составляет от 0 до 15 % от нормы. Эти гомозиготные комбинации дефектных аллелей сопровождаются высоким риском развития эмфиземы легких, холестазом у новорожденных, инфантильным гепатитом, циррозом печени и ГЦК. PiMS, PiMZ, PiSZ, PiFZ и PiMnull могут иметь гетерозиготные дефектные аллели. В Европе типы аллелей встречаются в популяции с частотой: PiMZ — в 3 % случаев, PiMS — в 7 % случаев, PiSZ, как и PiZZ, — в 1 % случаев. В плазме уровень α 1AT колеблется в пределах от 42 до 60 % от нормального уровня.

Клиническая симптоматика не отличается от других поражений печени, однако о данном заболевании всегда необходимо думать у детей с нарушением функции печени и желтухой. Пусковым моментом начала клинической симптоматики дефицита α 1AT является интеркуррентное заболевание с поражением печени. Около 0,02–0,06 % (1:1500–3500) всех новорожденных являются гомозиготными носителями дефектных аллелей. В 10–12 % случаев развивается конъюгированная гипербилирубинемия с внутрипеченочным холестазом и зудом кожи в первые месяцы жизни. В большинстве случаев холестаз новорожденных исчезает в возрасте 6–7 лет, но гепатоспленомегалия сохраняется. Внепеченочные проявления включают развитие фиброза поджелудочной железы, панникулита, гломерулонефрита и аневризмы артерии. Результат нарушения эластазы в легких приводит к развитию эмфиземы и обструктивного заболевания легких, но сочетание поражения печени и легких наблюдается редко.

Врожденные нарушения гликозилирования. Представляют группу генетически обусловленных заболеваний, при которых нарушаются синтез гликанов, их присоединение к гликопротеинам и гликолипидам, а также синтез гликозилфосфатидилинозитола. Дефекты N-гликозилирования белков являются наиболее распространенными, из них наиболее часто диагностируется синдром Жакена — врожденное нарушение гликозилирования PMM2-CDG. Имеют место характерный фенотип, гиперинсулинизм, задержка физического и психомоторного развития, неврологические проявления, коагулопатия, поражение печени, экссудативная энтеропатия, наличие аномальных форм трансферрина. Описана положительная клиническая и лабораторная динамика при включении в терапию D-маннозы при данном типе врожденного нарушения гликозилирования.

Наследственные холестатические расстройства. Гипоплазия желчных ходов — это гистологический диагноз, который подтверждают соотно-

шением желчных ходов к портальным трактам менее единицы. Гипоплазия желчных ходов характеризуется двумя формами — синдромальной и несиндромальной. Несиндромальная форма гипоплазии желчных ходов в клинике не имеет врожденных аномалий.

Синдромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных ходов — это **синдром Алажилия** (МКБ-10: Q44.7; синонимы: синдром Алажилля, Allagille syndrome, ALGS, артериопеченочная дисплазия, синдром гипоплазии желчных протоков, синдром Уотсона–Миллера), включающий сочетание не менее трех из пяти основных признаков: хронический холестаз, в основе которого лежит врожденная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, сердечно-сосудистые дефекты, аномалии позвоночника, дефекты глаз, характерные черепно-лицевые признаки. Синдром наследуется аутосомно-доминантным типом. Мутации в гене JAG1 ответственны за синдром Алажилия в более чем 90 % случаев, также выявляется небольшой процент мутаций в гене NOTCH2.

Встречается данный синдром с частотой 1 : 70 тыс. новорожденных детей. Выделяют два варианта болезни — легкий и тяжелый. Синдром Алажилия имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Генный дефект связан с наличием частичной делеции короткого плеча 20-й хромосомы (20p11–12), где локализуется ген JAG1. В 3,6 % случаев синдром верифицируют с помощью цитогенетического исследования. С помощью молекулярно-генетических методов мутации гена JAG1 верифицируют в 70 % случаев.

В основе изменений печени при синдроме Алажилия лежит врожденная гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков, степень выраженности которой широко варьирует и определяет как время появления первых клинических симптомов, так и прогноз заболевания. Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков затрудняет отток желчи, что приводит к накоплению ее компонентов в гепатобилиарной системе и повышенному поступлению в кровь. Избыточное содержание компонентов желчи в системном кровотоке способствует развитию кожного зуда и ксантом. С другой стороны, недостаточное поступление желчи в кишечник приводит к нарушению процессов всасывания жиров и жирорастворимых витаминов.

Синдром холестаза появляется уже в период новорожденности, реже — в течение первых месяцев жизни. Характеризуется желтухой с зеленоватым оттенком кожи, увеличением размеров печени, непостоянной ахолией стула, темным цветом мочи. В дальнейшем, к 4–6-му месяцу жизни, наблюдают уменьшение или исчезновение желтухи, нормализацию цвета стула и мочи. Однако появляется кожный зуд, который в дальнейшем усиливается и становится ведущим клиническим симптомом заболевания, а другие проявления заболевания имеют перемежающийся характер. У 20 % детей с синдромом Алажилия заболевание прогрессирует (развитие цирроза) и требует прове-

дения трансплантации печени. У 80 % пациентов развивается зуд кожных покровов, который влияет на качество жизни пациентов. Зуд часто лечат с применением урсодезоксихолевой кислоты, холестерамином, что приводит к переменному успеху. Около 40 % пациентов с синдромом Алажиля и зудом рефрактерны к медикаментозному лечению. В этих случаях могут быть показаны билиарное переключение или трансплантация печени. Нарушение питания с сопутствующим дефицитом роста и задержкой полового созревания являются общими и, вероятно, многофакторными, что требует активного лечения высокоэнергетическими смесями, часто требующими кормления через назогастральный зонд или постановку гастростомы с назначением жирорастворимых витаминных добавок. Панкреатическая недостаточность наблюдается редко при синдроме Алажиля, и дополнительное назначение панкреатических ферментов не является эффективной терапией для коррекции белково-энергетической недостаточности. Учитывая риск сосудистых аномалий, увеличивающих риск внутричерепного кровотечения, должен быть низкий пороговый уровень для визуализации мозга при травме головы или наличия соответствующих симптомов.

Согласно литературным данным, синдром Алажиля характеризуется следующими особенностями:

- печеночные проявления: хронический холестаз (87–100 %), желтуха (65–85 %), цирроз печени (44–95 %), зуд (59–88 %), ксантомы (30–42 %);
- сердечный шум или аномалии сердца (63–98 %): чаще всего стеноз легочной артерии, тетрада Фалло, открытый артериальный проток, дефекты перегородки или коарктация аорты;
 - позвонки в виде бабочки (24–87 %);
 - изменения глаз, чаще всего задний эмбриотоксон (56–95 %);
 - дисморфизм лица (78–95 %): широкая переносица, треугольная форма лица и глубоко посаженные глаза;
 - вовлечение почек (19–74 %): почечная дисплазия, гломерулярный мезангиальный липидоз или ренальный трубчатый ацидоз.

Пациенты с синдромом Алажиля невысокого роста и/или с задержкой развития. Задержка в развитии наблюдается у небольшого количества пациентов и может быть частично обусловлена дефицитом питания. Сверхкомпактные пальцевые сгибательные складки зарегистрированы у 35 % пациентов с синдромом Алажиля, по сравнению с < 1 % среди общей численности населения.

Клиническая диагностика синдрома Алажиля у новорожденных с холестазом зависит от обнаружения снижения количества междольковых желчных протоков при биопсии печени вместе с характерными клиническими признаками. Следует отметить, что выраженная недостаточность желчных протоков может быть неочевидна у детей младше шести месяцев. В дополне-

ние к конъюгированной гипербилирубинемии, аминотрансферазы сыворотки переменнo повышены и ГГТП часто непропорционально увеличена.

Синдром ARC (артрогрипоз–почечная дисфункция–холестаз) — это редкое генетическое заболевание, характеризующееся сочетанием трех основных признаков: артрогрипоза (множественных контрактур суставов), почечной дисфункции и холестаза.

Кистозный фиброз (муковисцидоз) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное генетическим дефектом длинного плеча 7-й хромосомы с последующим отсутствием или функциональной недостаточностью трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (МВТР). Ген МВТР состоит из 250 тыс. пар оснований и представлен 25 экзонами, локализуется в эпителиальных клетках дыхательных путей, слюнных желез, потовых желез, поджелудочной железе, кишечнике. Мутация гена на молекулярном уровне может реализоваться в результате нарушения 5 различных процессов, что приводит к нарушению секреции экзокринной системы и образованию очень вязкой, густой слизи.

Муковисцидоз связан с широким диапазоном поражения гепатобилиарной системы у детей, включая стеатоз, фокальный билиарный цирроз, холелитиаз, камни внутрипеченочных желчных ходов и сладж-синдром. Клинически значимые повреждения гепатобилиарной системы наблюдаются у 1/3 детей с муковисцидозом, но летальный исход наблюдается в 2–3 % случаев. У новорожденных отмечается тяжелый холестатический гепатит при отсутствии признаков поражения легких. Золотым стандартом диагностики является потовый тест. Для уточнения диагноза помогает генетический анализ, который позволяет выявить мутацию в гене δ -F508.

Синдром NISCH (Neonatal Ichthyosis-Sclerosing Cholangitis syndrome, неонатальный ихтиоз–склерозирующий холангит) — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся сочетанием неонатального ихтиоза (врожденной ихтиозиформной эритродермии), рубцующей алопеции, гипотрихоза волосистой части головы и неонатального склерозирующего холангита. Он вызван мутациями в гене CLDN1, который кодирует белок клондин-1, расположенный в плотных соединениях клеток.

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ) — наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение экскреции желчных кислот через канальцевую мембрану гепатоцита. Впервые описано у детей, потомков Джакобо Байлера, и названо его именем. Это заболевание является следствием генетически-детерминированного нарушения структуры канальцевой мембраны гепатоцита, приводящим к нарушению экскреции ЖК и/или других компонентов желчи. На сегодняшний момент выделяют до 12 типов ПСВХ. Тем не менее наиболее изученными являются 5 типов: 1-й тип (болезнь Байлера), 2-й тип (синдром Байлера), 3-й тип (дефицит

MDR3-гена), 4-й тип (дефицит TJP2 гена), 5-й тип (дефицит фарнезоидного рецептора X). Имеет аутосомно-рецессивный тип наследования.

В основе *болезни Байлера* и *синдрома Байлера* лежит дефицит мембраносвязанного фермента (II типа АТФ-азы), играющего ключевую роль в транспорте жирорастворимых соединений и желчных кислот через канальцевую мембрану гепатоцита. Вследствие этого дефекта первичные желчные кислоты накапливаются в клетках печени и оказывают на них повреждающее действие, способствуя их разрушению (пусковой фактор апоптоза). С другой стороны, первичные желчные кислоты не поступают в желчную систему и, следовательно, в кишечник, что приводит к нарушению процессов всасывания жиров и жирорастворимых витаминов.

Ген, ответственный за развитие *болезни Байлера*, локализуется в области длинного плеча 18-й хромосомы (18q21) в интервале между маркером D18S69 и D18S64. Появление первых признаков холестаза в большинстве случаев отмечается в период новорожденности, реже — в возрасте от 1 до 10 месяцев жизни. Описаны случаи желудочно-кишечных и внутричерепных кровотечений, которые предшествуют появлению других клинических признаков болезни. Характерна желтуха, умеренно выраженная гепатомегалия, непостоянная ахолия стула и темный цвет мочи. Типичный признак болезни Байлера — кожный зуд, появляющийся уже в течение первых трех месяцев жизни. Для данного заболевания характерны отставание ребенка в физическом развитии и наличие признаков дефицита жирорастворимых витаминов, которые проявляются рахитическими изменениями, остеопенией, мышечной гипотонией, сухостью кожи и слизистых оболочек, тусклостью и ломкостью ногтей, офтальмоплегией, петехиальной сыпью и/или кровоточивостью слизистых оболочек. Синдром холестаза при болезни Байлера характеризуется волнообразным течением. Факторами, способствующими нарастанию признаков холестаза, являются инфекционные заболевания верхних дыхательных путей или другие сопутствующие заболевания.

Синдром Байлера — наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение экскреции преимущественно одной первичной желчной кислоты (хенодезоксихолевой) через канальцевую мембрану гепатоцита, связанное с отсутствием на ее поверхности II-гликопротеина. Ген, ответственный за развитие данного заболевания, локализуется на 2-й хромосоме (2q24), имеет молекулярную структуру, схожую с геном, ответственным за развитие I типа. Клинические проявления не отличаются от I типа.

Синдром Дубина–Джонсона (Синдром Дабина–Джонсона) — это аутосомно-рецессивное заболевание, вызывается мутациями в гене ABCC2, который кодирует белок, отвечающий за транспорт билирубина и других веществ из клеток печени. Это приводит к накоплению конъюгированного билирубина в печени и кровотоке. Хотя синдром Дубина–Джонсона обычно считается

доброкачественным и не приводит к серьезному повреждению печени, он может вызывать заметные симптомы и требует надлежащего лечения (прил. 8).

Врожденный фиброз печени — это синдром, который включает гепатомегалию, холестаза, поликистоз почек и портальную гипертензию. Термин «фиброкистозная болезнь печени» (ФКБП) объединяет группу генетически детерминированных заболеваний желчевыводящих путей, характеризующихся аберрантным морфогенезом желчных протоков и приводящих к формированию сегментарных расширений и фиброзу. ФКБП характеризуется уникальным патогенезом, в основе которого лежит аномальное развитие эмбриональной протоковой пластинки. Протоковые пластинчатые мальформации, в зависимости от анатомического уровня, подразделяются на комплекс фон Мейенбурга, врожденный фиброз печени, болезнь и синдром Кароли, а также кисты холедоха. В 1961 г. D. Кег впервые применил термин «врожденный фиброз печени» для описания отличного от цирроза септального фиброза печени, диагностируемого преимущественно в детском или подростковом возрасте. Поражение гепатобилиарной системы обусловлено мутацией гена PKHD1, локализованного на коротком плече 6-й хромосомы. Этот ген отвечает за синтез белка фиброцистина, который формирует первичные реснички эпителиальных клеток, выстилающих желчные ходы. Клинические проявления зависят от возраста ребенка. В периоде новорожденности, как правило, преобладает поликистоз почек, в то время как признаки поражения печени доминируют в более старшем возрасте.

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Митохондриальные заболевания представляют собой гетерогенную группу патологических состояний, обусловленных генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий. При митохондриальной патологии в патологический процесс вовлекается большое число органов и систем.

Клинические критерии диагностики митохондриальных болезней сравнительно многочисленны:

- 1) миопатический симптомокомплекс (непереносимость физических нагрузок, мышечная слабость, снижение мышечного тонуса);
- 2) судороги (миоклонические или мультифокальные);
- 3) мозжечковый синдром (атаксия, интенционный тремор);
- 4) поражение глазодвигательных нервов (птоз, наружная офтальмоплегия);
- 5) полинейропатия;
- 6) инсультоподобные пароксизмы;
- 7) мигреноподобные головные боли;

- 8) черепно-лицевая дисморфия;
- 9) дисметаболические проявления (рвота, эпизоды летаргии, комы);
- 10) дыхательные нарушения (апноэ, гипервентиляция, тахипноэ);
- 11) поражение сердца, печени, почек;
- 12) прогрессирующее течение заболевания.

Поражения печени характеризуются гепатомегалией с нарушением ее функции вплоть до развития печеночной недостаточности.

Лабораторные (биохимические) исследования нацелены в первую очередь на выявление у пациентов лактат-ацидоза и/или пируват-ацидоза. При этом следует помнить, что нормальные показатели молочной кислоты не исключают наличия митохондриального заболевания. Другие биохимические показатели, исследуемые при подозрении на наличие митохондриальной патологии, включают кетоновые тела в крови и моче, ацилкарнитины плазмы крови, а также содержание органических кислот и аминокислот в крови и моче. М. V. Miles и соавт. предложили оценивать содержание мышечного коэнзима Q10 у детей с дефектом ферментов дыхательной цепи митохондрий. Цитоморфоденситометрические исследования позволяют оценивать активность митохондрий лимфоцитов (снижение количества, увеличение объема, снижение активности).

Из других методов исследований (помимо методов нейровизуализации) используется биопсия скелетных мышц с проведением специфических гистохимических реакций — для выявления феномена «рваных красных волокон» (ragged red fibers — RRF) в полученном биоптате. Генетические методы исследований сводятся к определению наиболее частых мутаций и секвенированию митохондриальной ДНК.

Диагностика неонатального гепатита. При сборе анамнеза необходимо уточнить особенности течения беременности, срок родов, состояние ребенка при рождении и его антропометрические показатели, сроки появления желтухи, цвет стула и размеры печени и селезенки при рождении. При **осмотре** новорожденного оценивают цвет кожных покровов и склер, размеры печени и селезенки, цвет стула и мочи, физическое развитие (прил. 9). При использовании некоторых лечебных смесей эквивалентом обесцвеченного стула могут быть разные оттенки серого цвета (от светлого до темного). Возможно появление гематом на различных участках тела и кровоточивости пупочной ранки, что связано с дефицитом витамин-К-зависимых факторов свертывания крови вследствие нарушенного всасывания витамина К в кишечнике.

В **общем анализе крови** важно оценить уровень лейкоцитов (лейкоцитоз или лейкопения), тромбоцитов (тромбоцитопения), формулу крови (нейтропения, нейтрофилез, лимфоцитоз).

Биохимический анализ крови при врожденном гепатите характеризуется повышением трансаминаз АлАТ, АсАТ более чем в 8–10 раз, соотноше-

нием АлАТ / АсАТ > 1, повышением маркеров холестаза — прямой фракции билирубина, ГГТП, щелочной фосфатазы, уровня холестерина, β -липопротеидов, нарушением синтетической функции печени — снижение альбумина, холинэстеразы. Необходимо проводить исследование **кислотно-щелочного состава** крови с определением уровня лактата.

При исследовании системы гемостаза при острой печеночной недостаточности отмечаются нарушения белково-синтетической функции печени, которые проявляются снижением уровня фибриногена, удлинением протромбинового времени > 20 с, МНО > 2,0, снижением протромбинового индекса (ПТИ) < 60 %. При развитии острой печеночной недостаточности требуется определение V фактора, который является важным прогностическим показателем летальности. При его уровне менее 15–20 % и наличии печеночной энцефалопатии III–IV степени выживаемость составляет менее 10 %.

Обследование на **маркеры инфекций** методом ИФА и ПЦР в культуре клеток крови представлено в табл. 6.

Таблица 6

Обследование на маркеры вирусных инфекций пациентов с врожденным гепатитом

Возбудитель	Маркеры
Вирусный гепатит В (ВГВ)	HBsAg, anti-HBcor-IgM, anti-HBcor-IgG, HBeAg, anti-HBeAg, ДНК ВГВ, ВН, генотипирование
Вирусный гепатит С (ВГС)	Anti-HCV, РНК ВГС, ВН, генотипирование
Токсоплазмоз	Титр антител у матери и ребенка — anti-IgG, низкоавидные anti-IgG и anti-IgM
ВПГ	Anti-IgG, anti-IgM, низкоавидные anti-IgG, ДНК ВПГ, антиген вируса в культуре клеток
ЦМВ	Anti-IgG, anti-IgM, низкоавидные anti-IgG, ДНК ЦМВ, белок pp65 в крови, антиген вируса в культуре клеток
ВЭБ	Anti-IgG и anti-IgM к капсидному антигену (VCA), anti-IgG к ядерному антигену (EBNA), anti-IgG к раннему антигену (EBEA), ДНК ВЭБ, вирус в культуре клеток
ВИЧ	Анти-ВИЧ, ДНК ВИЧ, РНК ВИЧ, ВН
Вирус герпеса 6-го типа (ВГЧ-6)	Anti-IgG, anti-IgM, ДНК ВГЧ-6, вирус в культуре клеток
Энтеровирус	Anti-IgG, anti-IgM, РНК, вирус в культуре клеток
Парвовирус В19	Anti-IgG, anti-IgM, ДНК, вирус в культуре клеток

При подозрении на бактериальную или грибковую инфекции проводят бактериологическое исследование крови. Обязательным является определение вида возбудителя, поскольку от этого зависит выбор антибактериального или противогрибкового препаратов. Посев крови рекомендуется осуществ-

влять до введения антибактериального лекарственного средства. Однако при сохранении лихорадки необходимы ежедневные посевы крови, несмотря на проводимую антибактериальную терапию.

Инструментальные методы исследования включают УЗИ, КТ органов брюшной полости с контрастированием и МРТ. Для оценки выраженности фиброза используют неинвазивные методы определения фиброза печени, в основе которых лежит исследование упругих свойств мягких тканей или эластичности ткани, которая зависит от плотности ткани, а, следовательно, от уровня фиброгенеза: статическую и динамическую эластографию (эластометрию).

Биопсия печени. Микро- и макроскопические изменения структуры печени зависят от активности и стадии болезни и напрямую связаны с возрастом ребенка. Типичные гистологические проявления атрезии внепеченочных желчных протоков включает холестаз, перипортальную пролиферацию протоков, присутствие желчных тромбов во внутripеченочных желчных протоках. Гигантоклеточную трансформацию гепатоцитов наблюдают только в 15 % случаев, при этом выявление гигантоклеточных гепатоцитов свидетельствует только о факте врожденного гепатита, не позволяя дифференцировать его этиологию.

Алгоритм исследования неонатальных желтух требует **консультации генетика** с проведением генетического тестирования с молекулярно-генетическим исследованием специфических локусов хромосом, а также исключения механической желтухи.

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ

Аутоиммунный гепатит (АИГ) — хроническое прогрессирующее иммуноопосредованное воспалительное заболевание печени, которое сопровождается высоким уровнем смертности при отсутствии лечения (в 6 раз выше в первый год после постановки диагноза и в 2 раза выше через год). АИГ характеризуется иммунологическими и аутоиммунными проявлениями, обычно включающими наличие циркулирующих аутоантител и высокую концентрацию гамма-глобулина в сыворотке крови. Это еще более выражено в детской популяции, где риск смертности в 8 раз выше. АИГ поражает женщин и мужчин всех возрастов и национальностей. Хотя АИГ традиционно считается редким заболеванием, недавние популяционные исследования указывают на тенденцию к росту как заболеваемости, так и распространенности.

АИГ 1-го типа, или классический АИГ, характеризуется наличием циркулирующих антинуклеарных антител и/или антител к гладкомышечным

клеткам. Это преобладающая форма АИГ, встречающаяся у взрослых и подростков.

АИГ 2-го типа определяется наличием антител к микросомам печени/почек (ALKM-1) и/или к цитозольному антигену печени (ALC-1). Он обычно диагностируется у младенцев, девочек и молодых женщин.

В систематическом обзоре и метаанализе 37 исследований участвовали 239 345 726 человек и 55 839 пациентов из 18 стран на пяти континентах. В результате было установлено, что глобальная заболеваемость АИГ составляет 1,28 случая на 100 тыс. жителей в год, а распространенность — 15,65 случая на 100 тыс. жителей. У взрослых и детей показатели заболеваемости и распространенности АИГ различаются. У взрослых заболеваемость варьирует от 0,67 до 2,2 случаев на 100 тыс. человек в год, а у детей — от 0,23 до 0,4 случаев на 100 тыс. человек. Распространенность среди взрослых составляет от 4 до 42,7 случаев на 100 тыс. человек, а среди детей — от 2,4 до 9,9 случаев на 100 тыс. человек.

Заболеваемость и распространенность АИГ значительно выросли — в 3,1 и 2,8 раза соответственно по сравнению с показателями до 2000-х гг. Уровень заболеваемости и распространенности АИГ оказался выше в развитых странах среди женщин, людей старше 65 лет, а также в Северной Америке (по сравнению с Европой, Азией и Океанией) и в регионах с высокими широтами ($> 45^\circ$). Некоторые исследования выявили различия в симптомах и исходах болезни среди разных этнических групп. Например, пациенты из стран Африки к югу от Сахары (дети), Индии (и дети, и взрослые) и Бразилии (только взрослые) были моложе и страдали более тяжелой формой гепатита по сравнению с пациентами из западных стран. Анализ показал, что афроамериканцы с АИГ чаще попадают в больницу и имеют более высокий риск смерти во время госпитализации по сравнению с белыми пациентами. Также было обнаружено, что афроамериканские пациенты с АИГ обычно заболевают в более молодом возрасте. Их состояние тяжелее, и они чаще нуждаются в трансплантации печени или умирают от острой печеночной недостаточности. Эти различия могут быть вызваны генетическими, социально-экономическими факторами и ограниченным доступом к медицине.

Чаще всего АИГ диагностируется у детей, подростков и взрослых в возрасте от 30 до 50 лет. Однако в последние годы болезнь все чаще поражает пожилых людей. Эта тенденция может быть связана с общим старением населения и повышением осведомленности о заболевании среди врачей всех специализаций. Заболевание чаще встречается у женщин, соотношение женщин и мужчин составляет 3–4 : 1. Однако в последнее время это соотношение изменилось, что говорит о росте числа мужчин с АИГ. Исследования показали, что мужчины хуже переносят лечение, у них чаще возникают осложнения и выше затраты на госпитализацию по сравнению с женщинами.

Общенациональное исследование в Дании также подтверждает эту тенденцию — среди мужчин с АИГ выше уровень смертности, и эта закономерность прослеживается и в детской группе. Эти различия связаны с сопутствующими заболеваниями, которые зависят от пола, особенностей иммунной системы, работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и уровня половых гормонов. Все эти факторы могут влиять на активность и прогрессирование болезни. Кроме того, важно учитывать, насколько пациенты готовы следовать назначенному лечению.

Пациенты с АИГ и их близкие родственники подвержены повышенному риску развития внепеченочных аутоиммунных заболеваний. У 20 % пациентов уже есть такие заболевания на момент постановки диагноза, а еще у 13 % они возникают или повторяются в течение первых пяти лет после постановки диагноза. Чаще всего встречаются заболевания щитовидной железы (8–18 %), кожные заболевания (8 %) и воспалительные заболевания кишечника (4–22 %). Среди распространенных внепеченочных аутоиммунных заболеваний у пациентов с АИГ выявляются тиреоидит Хашимото, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шёгрена, целиакия, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Грейвса, витилиго, алопеция, сахарный диабет 1-го типа, псориаз, панникулит, мононеврит, пигментная крапивница, синдром Свита, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, полимиозит, гемолитическая анемия, увеит, синдром аутоиммунной полиэндокринопатии.

Целиакия — это заболевание, связанное с АИГ, которое встречается гораздо чаще, чем в общей популяции. В среднем 4 % людей страдают от целиакии, тогда как в общей популяции этот показатель составляет всего 0,4 %. У детей распространенность целиакии еще выше — от 11 до 46 %. Внепеченочные аутоиммунные заболевания влияют на общую смертность, что особенно заметно у людей, у которых диагностировано более одного такого заболевания. АИГ может проявляться по-разному — от бессимптомного легкого течения до хронического АИГ с выраженным фиброзом. Иногда болезнь развивается стремительно, вызывая острую печеночную недостаточность и массивный некроз клеток печени, что может быть опасно для жизни. Типы АИГ и распространенность проявлений представлены в табл. 7.

У взрослых типы АИГ связаны с разной выживаемостью. При легком течении болезни 10-летняя выживаемость составляет 98 %. Однако при АИГ с острой почечной недостаточностью шансы на выживание без трансплантации печени в течение 21 дня всего 14,5–20 %. До трансплантации печени доживают 18–23,8 % пациентов. АИГ встречается в любом возрасте — от младенцев до пожилых людей. Симптомы зависят от возраста. У пожилых пациентов болезнь обычно протекает легче, чаще встречаются бессимптомное течение, цирроз печени и внепеченочные аутоиммунные проявления.

Таблица 7

Проявление АИГ у взрослых и детей

Типы АИГ	Взрослые		Дети	
	Определение	Частота	Определение	Частота
Бессимптомный	Отсутствие симптомов, только повышенные биохимические показатели печени	6–23 %	Отсутствие симптомов, только повышенные биохимические показатели печени	12–18 %
Хронический	> 6 месяцев от начала повышенных показателей биохимии печени или симптомов	48–68 %	6 месяцев от начала повышенных показателей биохимии печени или симптомов	33–52 %
Острый	< 30 дней от появления симптомов	10–26 %	< 30 дней от появления симптомов	19–58 %
Острое обострение хронического	Острое повреждение, развивающееся у пациентов с фоновым хроническим заболеванием	Около трети пациентов имеют цирроз печени	—	—
Острый тяжелый	Острое проявление с желтухой и нарушением свертываемости крови (МНО > –1,5 и < 2), но без энцефалопатии	—	—	—
Острая печеночная недостаточность на фоне хронической	Острое повреждение у пациентов с циррозом печени и внепеченочной органной недостаточностью	—	Острое повреждение у пациентов с циррозом печени и внепеченочной органной недостаточностью	26 %
Острая печеночная недостаточность	Некроз печени с энцефалопатией в течение 8 недель от начала заболевания	—	Повышенные АлАТ и МНО > 1,5 и энцефалопатия или повышенные АлАТ и МНО > 2, с/без энцефалопатией	3,6–12,5 % с 3-кратным повышенным риском при LKM1-ассоциированном АИГ

У детей и подростков чаще диагностируют АИГ с ПСХ. У самых маленьких детей чаще всего встречается АИГ, связанный с поражением печени и почек, при котором выявляются антитела к микросомам печени типа 1 (LKM-1) и/или антитела к цитозольному антигену печени типа 1 (LC-1). У детей младшего возраста с АИГ, вызванным LKM-1/LC-1, чаще встречается острая почечная недостаточность. Однако эти данные основаны на небольших исследованиях в одном центре, и крупные популяционные исследования пока не проводились. Из-за риска быстрого ухудшения состояния острая печеночная недостаточность у детей может быть диагностирована независимо от энцефалопатии, если МНО превышает 2. При постановке диагноза у 20–33 % взрослых и детей выявляют запущенную форму заболевания печени. За последние десятилетия произошли изменения — взрослые пациенты стали старше, чаще сталкиваются с острой формой болезни и реже страдают от цирроза, чем раньше. Мужчины обращаются за помощью в более молодом возрасте и часто имеют цирроз на момент диагностики, в то время как женщины сталкиваются с более высокой частотой внепеченочных аутоиммунных заболеваний.

АИГ характеризуется наличием сывороточных аутоантител у большинства пациентов. Первоначально существовали два основных типа: АИГ 1-го типа (АИГ-1) и АИГ 2-го типа (АИГ-2). Для АИГ-1 характерны антинуклеарные антитела (ANA) и антитела к гладким мышцам (SMA), а для АИГ-2 — антитела к LKM-1 и LC-1. Позже, после открытия антител к растворимому антигену печени и поджелудочной железы (анти-SLA/LP), предложили выделить 3-й тип (АИГ-3).

АИГ-2 чаще встречается у молодых пациентов, включая младенцев. Два ретроспективных исследования показали более тяжелое течение болезни и худший прогноз у пациентов с АИГ-3. В большинстве случаев им требуется пожизненная иммуносупрессия. Прогностические последствия, связанные с антителами к SLA/LP, могут быть связаны с их почти повсеместным сосуществованием с антителами к аутоантигену Ro52 практически у всех пациентов с АИГ и реакцией на SLA/LP. Эти антитела независимо связаны с неблагоприятным прогнозом при АИГ.

Подклассификации АИГ вызывают сомнения и остаются предметом дискуссий. Недавнее масштабное долгосрочное исследование детей с АИГ показало, что тяжесть заболевания и ответ на лечение не зависят от наличия аутоантител. У пациентов с анти-LKM-1-положительным статусом наблюдалась такая же активность болезни, частота ответа на терапию и долгосрочный прогноз, как и у пациентов с АИГ-1. В то же время предыдущие и недавние крупные исследования выявили, что пациенты с анти-ANA и/или анти-SMA и пациенты с анти-SLA/LP имеют схожие клинические, биохимические и гистологические характеристики, а также одинаковый прогноз. Разделение

АИГ на типы по серологическим маркерам аутоиммунной серологии не приносит практической пользы для взрослых пациентов. Поэтому такое разделение не рекомендуется.

Среди множества проявлений иммуноопосредованных заболеваний печени можно заметить значительное сходство клинических, серологических и гистологических признаков АИГ с двумя холестатическими заболеваниями печени — ПСХ и первичным билиарным циррозом (ПБХ). В детском возрасте ПСХ часто начинается как острое воспалительное заболевание, которое по симптомам напоминает АИГ, но затем трансформируется в типичный ПСХ. Изначально это заболевание называли аутоиммунным склерозирующим холангитом (АСХ).

АСХ, по-видимому, является наиболее тяжелой воспалительной формой ПСХ и, вероятно, должен рассматриваться как часть спектра синдромов, связанных с ПСХ. В клинической практике используются различные термины для обозначения этого состояния, при этом принято сначала указывать доминирующее заболевание, а затем менее значимое. Поэтому в руководствах по АИГ используются термины АИГ/ПСХ и АИГ/первичный билиарный холангит (ПБХ). В литературе по ПСХ стандартно применяется термин ПСХ/АИГ, а по ПБХ — ПБХ/АИГ. Международная группа по аутоиммунному гепатиту (IAIG) предложила считать ПСХ и ПБХ основными заболеваниями в большинстве случаев, за исключением редких ситуаций, когда они сопровождаются другими патологиями. Это важно для диагностики и лечения.

Признаки ПСХ могут включать выраженную спленомегалию, портальную гипертензию и признаки воспалительных заболеваний кишечника.

Долгосрочные последствия АИГ могут быть вызваны как прогрессирующим течением болезни, так и иммуносупрессивной терапией. Осложнения, связанные с печенью, при АИГ аналогичны тем, что возникают при других острых или хронических заболеваниях печени. Острая почечная недостаточность — самое распространенное осложнение при острой или острой на фоне хронической печеночной недостаточности, а также при фульминантной форме заболевания. Она может возникнуть из-за произвольного прекращения или снижения дозы иммунодепрессантов, а также из-за вторичных повреждений печени, таких как инфекции, лекарства или токсины.

При хроническом течении АИГ, особенно у пациентов, которые не получили своевременную диагностику или адекватное лечение, могут развиваться цирроз, декомпенсация и ГЦК. Хотя ГЦК встречается редко у пациентов с АИГ даже при наличии цирроза, по сравнению с другими заболеваниями печени (1–9 % пациентов с циррозом, связанным с АИГ, с годовой заболеваемостью 1,1–1,9 %), недавнее исследование подтвердило, что частота и распространенность этого осложнения довольно низки (1,44 случая на 1 тыс. пациентов в год и 1,7 %, соответственно). Однако риск развития ГЦК значи-

тельно возрастает после появления цирроза — через 5, 10, 15 и 20 лет после диагноза цирроза кумулятивная заболеваемость ГЦК составляет 2,6 %, 4,6 %, 5,6 % и 6,6 %, соответственно. Ожирение (коэффициент риска 2,94, $p = 0,04$), возраст старше 50 лет (коэффициент риска 2,94, $p = 0,04$), употребление алкоголя более 25 г в день (коэффициент риска 4,12, $p = 0,06$) и наличие синдрома АИГ/ПСХ на начальном этапе (коэффициент риска 5,18, $p = 0,007$) являются дополнительными факторами риска развития ГЦК. Эти факторы риска действуют в дополнение к наличию цирроза (коэффициент риска 3,17, $p = 0,01$).

Диагностика и дифференциальная диагностика. АИГ нужно учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с повышенными печеночными ферментами или циррозом неясного происхождения (прил. 10). Диагноз АИГ ставится при наличии следующих признаков:

- повышенные уровни аминотрансфераз и IgG;
- специфические аутоантитела;
- характерные изменения в гистологии печени.

Эти признаки важны, но не являются достаточными для точной диагностики, если они выявлены по отдельности. АИГ — это клинико-патологический диагноз, который ставится после исключения других возможных причин заболевания печени. Важно отметить, что высокая распространенность метаболически ассоциированного жирового заболевания печени (MASLD) и употребление алкоголя обуславливают сосуществование АИГ с этими заболеваниями довольно частым явлением, особенно среди взрослых.

У детей ПСХ может проявляться так же, как и АИГ — клинически и гистологически. У некоторых детей уже могут быть изменения желчных протоков, выявляемые при холангиографии. Однако эти изменения могут быть минимальными и не обнаруживаться современными методами визуализации. Поэтому холангиография рекомендуется всем детям с АИГ и может потребоваться регулярно на протяжении всего заболевания. У детей младше 6 лет холангиография не требуется при нормальной активности ГГТП.

ПБХ/АИГ и АИГ/ПБХ чаще диагностируются у женщин среднего возраста и проявляются обычно типичными признаками холестаза. При подозрении на эти заболевания необходимо провести скрининг на антимитохондриальные антитела (АМА), особенно те, что специфичны к антигенам М2. Также следует проверить наличие антител к gp210 и sp100 (методами ИФА, иммуноблоттинга или непрямой иммунофлуоресценции на клетках HEp2). Этот анализ важен, если анамнез и УЗИ не дают четкой картины, а также при первичной диагностике АИГ. Специфичность и чувствительность антител при АИГ изучены недостаточно. Низкие уровни аутоантител часто встречаются при чистом АИГ, особенно при выраженной гипергаммаглобулинемии. Гистологические признаки негнойного деструктивного холангита, характерные для ПБХ, иногда наблюдаются и при активном АИГ без ПБХ. Поэтому

важно повторно проводить серологические исследования во время наблюдения, а при диагностической неопределенности — повторять биопсию.

В сложных случаях может быть полезна пробная терапия урсодезоксихолевой кислотой в дополнение к стандартной иммуносупрессивной терапии. Для подтверждения умеренного или тяжелого гепатита необходима биопсия печени.

В странах с высоким уровнем ВГ, особенно типов В и D, часто встречается АИГ. В 1993 г. IAING разработала первые диагностические критерии и систему оценки, которую пересмотрели в 1999 г. Эта система была сложной для повседневного использования из-за множества пунктов. В 2008 г. предложили упрощенную систему, оценивающую четыре параметра — положительные аутоантитела, уровень IgG, гистологию печени и отсутствие маркеров ВГ в баллах от 1 до 2. Диагноз становится вероятным при 6 баллах и определенным при 7 и более.

Комитет по гепатологии Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN) разработал относительную диагностическую шкалу специально для детей (табл. 8).

Таблица 8

Система оценки для диагностики АИГ и варианта АИГ/ПСХ в детской возрастной группе

Характеристика	Точки отсечения	Баллы АИГ	Баллы АИГ/ПСХ
ANA и/или SMA	> 1 : 20 > 1 : 80	1 2	1 2
Anti-LKM-1 или Anti-LC-1	1 : 10 > 1 : 80	1 1	1 1
Anti-LC-1	Позитивный	2	1
Anti-SLA/LP	Позитивный	2	2
pANCA	Позитивный	1	2
IgG	> ВГН > 1,2-х ВГН	1 2	1 2
Гистология печени	Совместимый Типичный	1 2	1 2
Отсутствие вирусных гепатитов (А, В, Е, ВЭБ), MASH, болезни Вильсона и воздействия лекарственных препаратов	Да	2	2
Внепеченочный аутоиммунитет	Да	1	1

Характеристика	Точки отсечения	Баллы АИГ	Баллы АИГ/ПСХ
Семейный анамнез аутоиммунных заболеваний	Да	1	1
Холангиография	Норма	2	2
	Аномальный	2	2

Примечание: АИГ — аутоиммунный гепатит; АИГ/ПСХ — аутоиммунный гепатит с первичным склерозирующим холангитом; ANA — антиядерные антитела; анти-LC-1 — антитела к цитозолу печени 1-го типа; анти-LKM-1 — антитела к микросомам печени и почек 1-го типа; анти-SLA/LP — антитела к растворимому антигену печени/поджелудочной железы; ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр; MASH — стеатогепатит, связанный с метаболической дисфункцией; рANCA — периферические антиядерные антитела; SMA — антитела к гладким мышцам; ВГН — верхняя граница нормы.

Оценка: более 7 — вероятный АИГ; более 8 — подтвержденный АИГ; более 7 — вероятный АИГ или ПСХ; более 8 — подтвержденный АИГ или ПСХ.

В 2018 г. ESPGHAN предложил новую систему оценки для диагностики аутоиммунных заболеваний печени у детей. Эта система отличается от упрощенной шкалы 2008 г. тем, что у детей требуемый титр аутоантител ниже. Кроме того, учитываются поражение желчных протоков, внепеченочные аутоиммунные заболевания и семейный анамнез аутоиммунных болезней. Оценка 7 указывает на вероятный аутоиммунный гепатит (АИГ), а 8 и выше — на определенный АИГ.

Вероятно, новые критерии повысят чувствительность диагностики АИГ у детей. Эти критерии применимы в случаях с острым началом и дольчатым типом воспаления. Большинство пациентов с АИГ имеют аутоантитела, которые выявляются при тестировании по строгим рекомендациям. Однако эти рекомендации не всегда соблюдаются в лабораториях. Вместо них часто используются ИФА и иммунофлуоресцентный анализ (ИФТ) на клетках HEp2. Упрощенная оценка не учитывает обнаружение ANA и SMA этими методами. Поэтому исследователи рекомендуют адаптировать упрощенную шкалу для диагностики АИГ в повседневной практике. Однако внешняя валидация еще не проведена.

АИГ чаще всего проявляется повышенным уровнем АлАТ, который обычно выше уровня АсАТ. Это характерно как для острого, так и для хронического гепатита. Уровень аминотрансфераз может варьироваться от незначительного повышения до более чем 50-кратного превышения верхней границы нормы (ВГН). Острые формы заболевания сопровождаются высокими уровнями аминотрансфераз и билирубина. При этом степень повышения АлАТ не всегда отражает гистологическую активность. У пациентов с циррозом, вызванным АИГ, уровень аминотрансфераз может быть нормальным или

слегка повышенным. Менее 20 % пациентов имеют умеренное повышение щелочной фосфатазы (< 2 ВГН) и ГГТП (< 5 ВГН). Значительное повышение этих показателей указывает на холестатический вариант АИГ. Уровень ГГТП часто повышается у мужчин с АИГ, даже если уровень щелочной фосфатазы остается нормальным или почти нормальным. Это не должно считаться специфическим признаком сопутствующей холангиопатии. У большей части пациентов с АИГ (85–95 %) отмечается повышение уровня гамма-глобулинов и IgG, даже при отсутствии цирроза. Поэтому эти показатели стали важными диагностическими критериями. Однако у пациентов с острой формой заболевания уровень IgG повышается реже — в 25–39 % случаев. Причины этого неясны, но могут быть связаны с кратковременным воздействием иммунологического триггера или наличием генетических факторов, влияющих на уровень IgG. Традиционно высокий уровень IgG ассоциируется с более тяжелым течением болезни и меньшей вероятностью успешного лечения.

У пациентов с активным АИГ уровень IgA также повышен, хотя и находится в пределах нормы или чуть выше, что может быть связано с повышенной кишечной проницаемостью и дисбиозом кишечника.

Первичный скрининг на ANA, SMA, анти-LKM-1 и анти-LC-1 нужно проводить методом ИФА одновременно с тестированием анти-SLA/LP методом твердофазного анализа (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

При отрицательном результате иммунофлюоресценции повторно исследуют сыворотку в меньшем разведении — 1 : 40 для взрослых и 1 : 10 для детей (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Клинические лаборатории обязаны следовать рекомендациям по АИГ. Это касается как предельных значений для отчетности, так и используемых методов (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Неорганоспецифические аутоантитела (ANA и SMA), а также органоспецифические (анти-SLA/LP, анти-LKM-1 и анти-LC-1) считаются серологическими маркерами АИГ. Их выявление помогает в диагностике, но не является окончательным подтверждением. Сегодня ИФА остается скрининговым методом, который проводят на коммерческих тестах и линиях клеток HEp-2. Для взрослых рекомендуемое начальное разведение сыворотки составляет 1 : 40–1 : 80 (выше при использовании клеток HEp-2). У детей разведение должно быть 1 : 10–1 : 20, т. е. уровень IgG до 10 лет ниже, чем у взрослых.

У пациентов с очень высоким уровнем IgG результаты ИФА могут быть ложноотрицательными. В таких случаях образец нужно повторно протестировать, увеличивая последовательные разведения. Поскольку антитела к SLA/LP не выявляются методом ИФТ, их можно определить только с помощью коммерчески доступных твердофазных тестов. Исследование на ан-

ти-SLA/LP следует проводить одновременно с ИФТ-скринингом до начала лечения. Почти у всех пациентов с этим заболеванием обнаруживается одно или несколько из этих аутоантител. Наиболее частые ассоциации — ANA с SMA и анти-LKM-1 с анти-LC-1. Если есть соответствующий клинический фон, эти реактивности подтверждают необходимость биопсии печени, т. к. высока вероятность АИГ. Если результаты отрицательные, несмотря на подозрения, стоит повторить тест в меньших разведениях. Возможно, потребуется дополнительное исследование на редкие аутоантитела, желательно в референтной лаборатории. Это важно, т. к. уровень аутоантител может меняться по мере развития болезни.

Для диагностики АИГ существуют специфические тесты второй линии. Они определяют реакцию на рекомбинантные целевые антигены, включая LKM-1 и LC-1. Методы ИФА с использованием SMA VG (окраска сосудов и почечных клубочков) и VGT (окраска сосудов, клубочков и почечных канальцев) также эффективны для выявления АИГ. Для дальнейшей верификации специфичности SMA доступны дополнительные тесты второй линии, такие как определение антител к филаментозному актину и микрофиламентам. Эти тесты можно проводить как с использованием различных клеточных субстратов, так и с помощью твердофазных анализов. Серологические маркеры ANA и SMA являются наиболее распространенными, встречаясь у 60–70 % пациентов отдельно или в комбинации. Антитела к SLA/LP присутствуют у 10–20 % пациентов, независимо от возраста начала заболевания. В то же время антитела к LKM-1 и анти-LC-1 чаще встречаются у детей, составляя примерно 40–50 % всех случаев в детских когортах.

Метаанализ показал, что ANA умеренно чувствительны и специфичны при АИГ. SMA тоже умеренно чувствительны, но обладают высокой специфичностью. Анти-SLA/LP имеют низкую чувствительность, но высокую специфичность. Если у пациента находят два или более аутоантител, точность диагностики повышается. Однако важно помнить, что эти антитела не предсказывают прогноз и исход заболевания. Поэтому у взрослых мониторинг титров антител не рекомендуется, но у детей и подростков он может быть полезен. Лаборатории должны строго следовать Руководству по надлежащей практике. Они обязаны сообщать врачам, какие анализы используют и какие у них пороговые значения. Это поможет врачам правильно интерпретировать результаты.

В клинической практике у большинства пациентов с АИГ нет только реакции pANCA. Поэтому тест на pANCA рекомендуют делать не при первичном скрининге, а когда результаты тестов на ANA, SMA и анти-SLA/LP отрицательные. Антитела к двуцепочечной ДНК (анти-dsDNK) методом ИФА находят у 30 % пациентов с АИГ и у 60 % пациентов с АИГ/первич-

ным билиарным циррозом (ПБХ). Поэтому наличие антител как к ANA, так и к анти-dsDNA не всегда означает системную красную волчанку, если нет других признаков болезни. При сомнениях в диагнозе более специфичен тест на антитела к анти-dsDNA. С помощью белковых микрочипов нашли дополнительные аутоантигены, характерные для АИГ. Однако их значение для диагностики и прогноза требует подтверждения на больших группах пациентов. Недавнее крупное многоцентровое исследование обнаружило полиреактивный IgG, который показал такую же чувствительность, но более высокую специфичность для диагностики АИГ по сравнению с SMA и ANA.

Важно отметить, что похожие результаты были получены при первичной оценке детей с АИГ. Недавнее исследование показало, что метаболомная сигнатура, основанная на ядерном магнитном резонансе, отличается высокой чувствительностью и специфичностью (95 % и 92 %, соответственно) для диагностики АИГ. Эти данные свидетельствуют о том, что pIgG и метаболомика представляют собой многообещающие биомаркеры, которые могут улучшить диагностику пациентов с подозрением на АИГ. Однако для подтверждения их эффективности необходимы дальнейшие международные исследования.

Для подтверждения диагноза АИГ требуется биопсия печени (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности). Гистологическое заключение должно содержать оценку некровоспалительной активности, стадию фиброза и классификацию результатов как вероятного, возможного или маловероятного АИГ (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Лекарственное поражение печени (ЛПП), связанное с аутоиммунным фенотипом — наличием аутоантител, высоким уровнем IgG или гистологическим подтверждением аутоиммунитета — следует рассматривать как вероятный ЛПП-АЛГ (АЛГ — аутоиммунный лекарственный гепатит). Для дифференциации между ЛПП-АЛГ и АИГ важно учитывать ответ на лечение и течение болезни. Если у пациента наступило улучшение после короткого курса глюкокортикостероидов (или без него) и при этом не отмечались рецидивы в долгосрочной перспективе, то это может указывать на ЛПП-АЛГ, а не на классический АИГ.

Лечение и мониторинг. Лечение АИГ должно стремиться к достижению полной ремиссии — биохимической, клинической и гистологической (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Терапия АИГ необходима для снижения заболеваемости и смертности, улучшения качества жизни (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Всем пациентам с активным заболеванием, включая и пациентов с выраженным фиброзом и/или компенсированным циррозом, рекомендуется иммуносупрессивная терапия (сильная рекомендация, высокий уровень до-

казательности). Это поможет достичь полной ремиссии, предотвратить прогрессирование болезни до терминальной стадии, снизить риск развития ГЦК и избежать необходимости трансплантации печени.

АИГ без лечения имеет неблагоприятный прогноз. В течение 30–72 месяцев смертность достигает 55 %. Лечение АИГ у детей проводится по тем же принципам, что и у взрослых (табл. 9).

Таблица 9

Лечение АИГ в детской возрастной группе

Терапия	ЛС и дозы	Комментарии
Первая линия терапии	<i>Преднизолон:</i> 1–2 мг/кг/сутки; max — 60 мг в сутки	Тщательный контроль анализов крови для предотвращения побочных эффектов, связанных с кортикостероидами. Постепенное снижение дозы до поддерживающей 2,5–5 мг/сутки. Опыт применения будесонида у детей ограничен
	<i>Азатиоприн:</i> 1 мг/кг/сутки; медленно увеличивать до максимальной дозы 2–2,5 мг/кг/сутки	Начинать через 2 недели в рамках терапии первой или второй линии при недостаточном ответе на преднизолон. С осторожностью применять у пациентов с желтухой, поскольку препарат оказывает гепатотоксическое действие. Уровень тиопуринометилтрансферазы можно проверить перед началом лечения. Метаболиты азатиоприна: соотношение 6-ММП/6-ТГН можно контролировать во время лечения
Вторая линия терапии	<i>Микофенолата мофетил (ММФ):</i> 5–10 мг/кг 2 раза в сутки, увеличить до 20 мг/кг 2 раза в сутки (max — 1000 мг два раза в сутки)	Используется в качестве замены азатиоприна при лечении рефрактерного АИГ. Ожидаемые побочные эффекты: 48 %. Метаболиты не измеряются регулярно. Тератогенное действие
Третья линия терапии	Такролимус (ТАС): начальная доза — 0,05 мг/кг/сутки (разделить на 2 приема). Целевая минимальная концентрация должна составлять около 5 нг/мл	Редко используется в качестве препарата второй линии. Ожидаемые побочные эффекты: 42 %. Нефротоксичность и риск развития диабета

Терапия	ЛС и дозы	Комментарии
	Циклоспорин: начальная доза — 4 мг/кг/сутки (в 2 приема). Целевая минимальная кон- центрация — 200–250 нг/мл, следует снижать после насту- пления ремиссии	Эпизодическое применение в качестве индукционной терапии. Ожидаемые побочные эффекты: 78 %. Косметические побочные эффекты и нефротоксичность

Однако важно индивидуально снижать дозу преднизолона до поддерживающей — 2,5–5 мг в сутки. Это позволяет избежать побочных эффектов кортикостероидов, включая замедление роста (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Для детей младшего возраста или с задержкой развития лучше использовать диспергируемые таблетки и сиропы, что поможет избежать ошибок при дозировке (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Препараты второй и третьей линии, включая ММФ (микофенолата мофетил) и ингибиторы кальциневрина, назначают в сложных случаях, когда другие методы лечения не дают результата. Важно внимательно следить за побочными эффектами, особенно за тератогенностью ММФ (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

ММФ — это предпочтительный препарат для терапии второй или третьей линии, после которого назначается ингибитор кальциневрина. В двух исследованиях результаты были схожи при использовании циклоспорина или такролимуса (ТАС). Однако в единственном рандомизированном исследовании пациенты на циклоспорине достигли ремиссии позже, чем те, кто получал стандартное лечение. Циклоспорин также применяли у 15 детей с LKM-1-и/или LC-1-ассоциированным АИГ. У 8 из них препарат использовали как основное лечение с устойчивым ответом. У детей LKM-1- и LC-1-ассоциированный АИГ встречается чаще, чем у взрослых, составляя 10 % случаев. Заболевание проявляется в более молодом возрасте и чаще сопровождается острой почечной недостаточностью. При постановке диагноза у детей рекомендуется проверять наличие холангиопатии. Если диагностирован АИГ или ПСХ, к схеме лечения добавляют урсодезоксихолевую кислоту. Как и у взрослых, важно проверять наличие аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и целиакии.

Дети, принимающие иммуносупрессивные препараты, подвержены повышенному риску инфекций, которые можно предотвратить вакцинацией. Однако их иммунный ответ на живые и инактивированные вакцины может быть слабее. Поэтому перед началом лечения дети, не прошедшие национальную программу иммунизации, должны получить все необходимые прививки, если у них нет острой почечной недостаточности.

Если вакцинация против гепатитов А и В не включена в национальный план, ее необходимо провести. Живую вакцину следует использовать с осторожностью, предварительно обсудив это с медицинскими специалистами (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Европейское агентство по лекарственным средствам одобрило и выпустило на рынок специальные формы преднизолона и азатиоприна для детей. Несмотря на то, что лечение детей с АИГ обычно эффективно, важно учитывать побочные эффекты длительного применения кортикостероидов, такие как задержка роста, и риски, связанные с использованием азатиоприна, включая злокачественные новообразования. Поэтому лечение должно быть адаптировано к конкретным условиям каждого пациента. В Европе только 58 % центров, занимающихся лечением детей с АИГ, регулярно проводят фенотипирование тиопуринметилтрансферазы перед началом применения азатиоприна.

Измерение метаболитов азатиоприна в рутинной практике используется в 54 % случаев. Остальные центры применяют этот метод только при неудовлетворительном ответе на лечение, подозрении на несоблюдение режима или возможных побочных эффектах. Концентрация тиопуринметилтрансферазы не зависит от дозы и веса, а также не коррелирует с уровнями АлАТ или АсАТ. Однако было предложено, что соотношение тиопуринметилтрансферазы к ММП менее 4 может оптимизировать частоту ремиссий при использовании аллопуринола. Тиопуринметилтрансфераза встраивается в ДНК лейкоцитов в виде ДНК-ТГ. Исследования показали, что ДНК-ТГ может быть более точным показателем для мониторинга лечения при АИГ. По оценкам, от 7 до 15 % детей принимают либо ММФ, либо ингибиторы кальциневрина.

Педиатрам важно информировать девочек пубертатного возраста о возможных тератогенных эффектах ММФ, включая риск врожденных дефектов (24 %) и самопроизвольных аборт.

Рецидивы АИГ встречаются часто, и их повторяемость связана с худшими исходами. Хотя некоторые дети могут перерасти необходимость в лечении с возрастом, важно изучить вопрос о недостаточной приверженности терапии, особенно среди подростков, где это наблюдается чаще.

Если в начале лечения кортикостероиды не дают эффекта, а метаболиты в крови не определяются или находятся на низком уровне, это может вызвать подозрения. В таких случаях необходимо провести дополнительное исследование психического здоровья и социальных факторов, которые могут влиять на приверженность лечению.

Биологическое лечение детского АИГ — малоизученная тема. С момента публикации первого случая лечения инфликсимабом в 2013 г. единственной значимой работой стала серия из 11 случаев, где инфликсимаб использовали для лечения тяжелого воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) у пациентов

с АИГ, ПСХ и ВЗК. Исследование показало, что лечение безопасно для печени. Ритуксимаб применяли в двух клинических испытаниях с участием восьми пациентов, и результаты были многообещающими. Примерно у 10 % детей с аутоиммунными заболеваниями печени состояние ухудшается, и им требуется трансплантация. В большинстве случаев операция проходит успешно.

Вариант АИГ с ПСХ часто встречается в педиатрии. До 20 % всех случаев аутоиммунных заболеваний печени затрагивают мелкие или крупные протоки. Этот вариант обычно связан с ANA и SMA. Компонент ПСХ может быть диагностирован одновременно с АИГ или появиться позже. Распространенность ВЗК выше, чем АИГ. Общая эффективность лечения хуже, чем у пациентов с только АИГ, и рецидив после трансплантации печени вызывает беспокойство.

Эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ для выявления варикозно расширенных вен, требующих лечения, рекомендуется пациентам с циррозом, вызванным АИГ, и уровнем эластичности печени (LSM) > 20 кПа или количеством тромбоцитов < $150 \times 10^9/\text{мкл}$ (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Пациентам с более низким LSM, но косвенными признаками портальной гипертензии (спленомегалия, увеличенный диаметр воротной вены, коллатеральные вены), также следует пройти эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Хотя частота ГЦК ниже у пациентов с АИГ-ассоциированным циррозом по сравнению с другими типами цирроза, им все равно необходимо каждые шесть месяцев проходить УЗИ печени, а также сдавать анализ на альфа-фетопротейн для своевременного выявления рака (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Лечение ГЦК при АИГ следует проводить в соответствии с рекомендациями для ГЦК (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

Иммунотерапию можно обсудить для пациентов с ГЦК, если их заболевание хорошо контролируется (сильная рекомендация, высокий уровень доказательности).

ГРАНУЛЕМАТОЗНЫЙ ГЕПАТИТ

Гранулемы в печени могут возникать при различных заболеваниях. Их обнаружение может быть первым сигналом системного заболевания. Хотя сами гранулемы редко повреждают печень, важно выявить основную болезнь, т. к. она может влиять на прогноз и лечение. Тщательный анализ сопутствующих симптомов и особенностей гранулем обычно помогает поставить точный диагноз.

Гранулема — это ограниченное воспаление в тканях организма. Она состоит из центрального скопления мононуклеарных клеток, преимущественно макрофагов, окруженных лимфоцитами и фибробластами. Пораженные участки отличаются от здоровых тканей.

На ранних стадиях гранулематозные поражения проявляются в виде скоплений гистиоцитов или лимфоцитов. Эти образования возникают при активации мононуклеарных клеток различными цитокинами. Макрофаги, получив сигнал, трансформируются в эпителиоидные клетки с обильной бледной цитоплазмой. Иногда соседние макрофаги сливаются, образуя многоядерные гигантские клетки. Если в гранулеме присутствуют эозинофилы, это может указывать на лекарственную реакцию или паразитарную инфекцию. Клетки внутри гранулемы производят разные белки. Например, при саркоидозе эпителиоидные клетки выделяют лизоцим, коллагеназу и ангиотензинпревращающий фермент. Повышенное содержание этого фермента в крови характерно для активного саркоидоза.

Гистологические особенности гранулем и их расположение помогают уточнить диагноз. В печени выделяют четыре вида гранулем:

- неказеозные гранулемы, как при саркоидозе;
- казеозные гранулемы с некрозом в центре, например, при туберкулезе;
- фибриновое кольцо — это структура, где эпителиоидные клетки окружают липидную вакуоль, часто окруженную фибрином. Патологии, связанные с гранулемами фибринового кольца, включают лимфому Ходжкина, ЦМВ-инфекцию, лейшманиоз, ГА, токсоплазмоз, гигантоклеточный артериит, лихорадку Бутоннеза, лихорадку Q, а также побочные эффекты аллопуринола;
- липогранулемы, которые содержат центральную липидную вакуоль и часто встречаются у пациентов, употребляющих минеральное масло.

Гранулемы могут возникать в любой части печени. Но при некоторых заболеваниях они чаще всего появляются в определенных местах. Например, при саркоидозе гранулемы обычно образуются вокруг портальных вен или в непосредственной близости от них. А при первичном билиарном циррозе они чаще всего появляются именно в портальной зоне.

Клинические проявления и диагностика. Симптомы гранулематозного поражения печени зависят от причины и ее тяжести. Лихорадка — самый частый признак, особенно при туберкулезе, саркоидозе и инфекциях. Пациенты также жалуются на ночную потливость и снижение веса. Может быть увеличение печени. Портальная гипертензия встречается только при саркоидозе, первичном билиарном циррозе и шистосомозе. У многих пациентов заболевание начинается с незначительного повышения уровня aminотрансфераз и/или щелочной фосфатазы в крови. Однако иногда уровень щелочной фосфатазы остается нормальным. У других же проявления связа-

ны с основным системным заболеванием. Для постановки диагноза проводят биопсию печени и специфические тесты на основные заболевания.

Гранулемы в печени могут быть связаны с различными заболеваниями, которые зависят от географии и особенностей популяции. Иногда они обнаруживаются случайно при биопсии печени, не имеющей патологий. Поэтому единичная гранулема (или даже две на большом образце) не всегда указывает на серьезное заболевание печени. Даже у пациентов с известными болезнями печени, такими как ГВ, гранулемы могут быть случайной находкой, не влияющей на клинические проявления или лечение. Инфекции, связанные с гранулематозным воспалением в печени, делят на следующие:

- бактериальные — туберкулез, микобактериальный туберкулезный комплекс (МАК), бруцеллез, лепроматозная проказа, листериоз, мелиоидоз, туляремия, иерсиниоз, пситтококкоз, болезнь Уиппла, болезнь кошачьей царапины;
- вирусные — ЦМВ, ВЭБ, гепатит А, В и С;
- грибковые — гистоплазмоз, кокцидиомикоз, криптококкоз, нокардиоз, кандиоз;
- паразитарные — токсоплазмоз, шистоматоз, *visceral larva migrans*, висцеральный лейшманиоз;
- риккетсиозы — лихорадка Q, бутонезская лихорадка;
- спирохетозы — вторичный сифилис.

В США чаще всего встречаются гранулемы печени из-за саркоидоза, туберкулеза, первичного билиарного цирроза и побочных реакций на лекарства. На эти причины приходится около 50–75 % случаев. В остальных ситуациях нужно учитывать специфические условия. Например, у американских солдат, вернувшихся из Ирака после «Бури в пустыне», обнаружили гранулемы печени. Это было связано с *Leishmania tropica* — паразитом, который обычно вызывает кожные заболевания.

Причины печеночных гранулем можно разделить также на несколько категорий:

- системные инфекции;
- злокачественные опухоли;
- лекарственные препараты;
- аутоиммунные заболевания;
- идиопатические случаи.

Системные инфекции. Самые частые причины гранулематозных заболеваний печени, например, в США — туберкулез, инфекции, связанные с ВИЧ (например, комплекс *Mycobacterium avium* (МАС), криптококкоз), а также грибковые болезни, такие как диссеминированный гистоплазмоз и кокцидиомикоз. В других странах распространены шистосомоз, проказа, бруцеллез и лихорадка Q.

Туберкулез часто поражает печень. Печеночные гранулемы встречаются у 90 % людей с милиарным туберкулезом, у 70 % — с внелегочным и у 25 % — с легочными инфекциями. Симптомы туберкулеза могут быть разными, но чаще всего это лихорадка, ночная потливость, усталость, потеря аппетита и веса. Уровень аминотрансфераз в крови может быть слегка повышен, а желтуха наблюдается редко. Гранулемы обычно появляются в портальных зонах печени и могут содержать казеоз или не содержать. В некоторых случаях можно обнаружить кислотоустойчивые бактерии.

Пациенты с ВИЧ уязвимы к различным заболеваниям, включая гепатоцеллюлярные гранулемы. Инфекционные причины включают микобактерии (такие как *M. tuberculosis* и МАС), *Cryptococcus neoformans*, ЦМВ, гистоплазмоз и токсоплазмоз. Некоторые лекарства для лечения этих инфекций сами могут вызывать гранулемы. Примеры таких препаратов — сульфаниламиды и изониазид.

Грибковые заболевания печени. Наиболее часто встречаются гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз, криптококкоз, кандидоз и бластомикоз. У пациентов из эндемичных регионов, особенно с ослабленным иммунитетом, важно исключить гистоплазмоз и кокцидиоидомикоз. Гистоплазмоз чаще встречается в южных и центральных штатах США, а кокцидиоидомикоз — на юго-западе страны.

Ку-лихорадка — это инфекционное заболевание, вызываемое бактерией *Coxiella burnetii*. Этот микроорганизм поражает коров, коз и овец. Заражение происходит через дыхательные пути, пищеварительный тракт или укусы клещей. Болезнь проявляется воспалением легких, сопровождается головными болями, высокой температурой и мышечной болью. Для печеночной гранулемы характерно кольцо фиброидного некроза, окруженное лимфоцитами и гистиоцитами. Однако это кольцо не является специфическим признаком Ку-лихорадки. Аналогичные поражения могут возникать при других заболеваниях, таких как ГА, лимфома Ходжкина. Также подобные изменения наблюдаются у пациентов, принимающих аллопуринол.

Бруцеллез, также известный как волнообразная, средиземноморская или мальтийская лихорадка, — это зоонозная инфекция, часто вызывающая лихорадку неизвестного происхождения. Заразиться можно при контакте с крупным рогатым скотом, козами или свиньями. Употребление непастеризованных молочных продуктов тоже может привести к инфицированию. Помимо лихорадки, заболевание сопровождается потливостью, недомоганием, потерей аппетита, усталостью, снижением веса и депрессией. Симптомы могут появиться внезапно или развиваться постепенно, в течение нескольких дней или недель. Они могут длиться месяцами, чередуясь с периодами относительного улучшения состояния, что и дало болезни название «волнообразная» лихорадка. Пациенты часто жалуются на множество симптомов, не сопровождающихся

явными признаками болезни, кроме повышенной температуры. Если физические проявления есть, то обычно это небольшое увеличение лимфоузлов и иногда увеличение печени и селезенки. Бруцеллез может затронуть практически любой орган, вызывая специфические симптомы в зависимости от локализации инфекции. Четыре вида бруцелл — *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis* и *Brucella canis* — опасны для человека. Особенно часто печеночные гранулемы встречаются у пациентов, инфицированных *B. abortus* и *B. melitensis*. Бруцеллез нужно заподозрить у пациентов с необъяснимой длительно сохраняющейся лихорадкой и неспецифическими симптомами. Титр агглютининов в сыворотке крови $\geq 1 : 320$ указывает на инфекцию. У таких пациентов важно выяснить, могли ли они контактировать с телями животных или употреблять непастеризованное молоко и сыр.

Злокачественные новообразования. Лимфома Ходжкина и, в меньшей степени, неходжкинская лимфома, а также почечно-клеточный рак могут вызывать печеночные гранулемы. Эти поражения отличаются от лимфоматозных участков и не связаны с инфекциями. Наличие гранулем не влияет на определение стадии лимфомы Ходжкина.

Лекарственные препараты. Многие препараты вызывают печеночные гранулемы, среди них аллопуринол, сульфаниламиды, хлорпропамид и хинидин.

Аутоиммунные заболевания. Среди патологий, вероятно вызванных аутоиммунными процессами, саркоидоз и первичный билиарный цирроз часто связаны с гранулемами печени. Эти образования также могут встречаться при гранулематозе с полиангиитом (раньше его называли гранулематозом Вегенера) и ревматической полимиалгией.

Саркоидоз — это системное гранулематозное заболевание, причины которого до сих пор неизвестны. Оно характеризуется образованием эпителиоидных гранулем, которые не содержат казеозного некроза. Саркоидоз печени диагностируется у 5–15 % пациентов с этим заболеванием, хотя на самом деле субклиническое поражение встречается гораздо чаще. Большинство людей с саркоидозом печени не испытывают симптомов, у них лишь выявляются биохимические изменения, такие как повышение щелочной фосфатазы и ГГТП. Клинически выраженное поражение печени встречается редко даже у тех, у кого много гранулем в печени. У некоторых пациентов могут развиваться холестатические заболевания печени, цирроз, портальная гипертензия или тромбоз печеночных вен.

Саркоидные гранулемы часто появляются в портальном тракте печени, но нет специфических лабораторных или гистопатологических признаков, которые могли бы точно установить диагноз саркоидоза печени. Поэтому для постановки диагноза необходимо выявить характерные внепеченочные проявления саркоидоза, такие как кожные изменения или аномалии на рентгено-

грамме органов грудной клетки. Также важно исключить другие возможные причины, такие как инфекции (особенно микобактериальные и грибковые), лекарственные гранулемы и онкологические заболевания.

Лечение саркоидоза печени зависит от симптомов. Большинство пациентов не испытывают симптомов и не нуждаются в лечении. Если же симптомы есть, то часто назначают глюкокортикоиды. Для пациентов с зудом, вызванным холестатической желтухой, может быть полезна урсодезоксихолевая кислота.

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — это аутоиммунное заболевание, при котором иммунная система атакует желчные протоки печени. Со временем это приводит к их повреждению, циррозу и, в конечном итоге, к печеночной недостаточности. Печеночные пробы и гистологическое исследование могут напоминать саркоидоз. Иногда у пациентов с саркоидозом возникает холестатическое заболевание печени, похожее на ПБЦ. Однако эти состояния обычно можно отличить по наличию специфических антимитохондриальных антител при ПБЦ и демографическим характеристикам пациентов.

Идиопатический гепатит. У некоторых пациентов причина печеночных гранулем остается неизвестной, несмотря на полное обследование. Точная доля таких случаев неизвестна, но, вероятно, она составляет от 10 до 36 %. Термин «гранулематозный гепатит» описывает синдром с длительной лихорадкой, мышечными болями, увеличением печени и селезенки, а также болями в суставах неясной природы. Лабораторные анализы обычно не дают специфической информации. Скорость оседания эритроцитов часто значительно повышена.

Лечение симптоматического идиопатического гранулематозного гепатита основывается на иммуносупрессивной терапии. Важно помнить, что у некоторых пациентов, первоначально диагностированных с гранулематозным гепатитом, впоследствии могут выявить лимфому, туберкулез, Ку-лихорадку или ревматическую полимиалгию. Поскольку иммуносупрессия может усугубить течение туберкулеза, пациентам с подозрением на это заболевание следует начать с эмпирического курса противотуберкулезных препаратов. Если через четыре-восемь недель улучшения не наступает, назначают кортикостероиды. Обычно это приводит к быстрому облегчению симптомов и исчезновению гранулем.

Кортикостероиды — ключевое средство в лечении идиопатического гранулематозного гепатита. Обычно назначают преднизолон в дозе 20–40 мг в сутки, если нет подозрения на туберкулез. Через несколько месяцев должен появиться биохимический ответ. Когда симптомы улучшатся, постепенно снижают дозу кортикостероидов. В большинстве случаев прогноз благоприятный. Однако после отмены препаратов часто случаются рецидивы, и пациентам часто требуется повторный курс лечения.

Метотрексат оказался эффективным у пациентов, которые не реагировали на кортикостероиды или отказались от них. В одном исследовании шесть пациентов с идиопатическим гранулематозным гепатитом принимали метотрексат (15 мг в неделю). Через три месяца у них нормализовалась температура, снизилась утомляемость и улучшился аппетит. У четырех пациентов, которым провели повторную биопсию печени, гранулемы исчезли.

Печеночные гранулемы обнаруживаются примерно у 2–10 % пациентов, прошедших биопсию печени. Они могут быть вызваны различными заболеваниями или являться случайной находкой на нормальном биоптате. Наличие одной или двух гранул в большом образце биопсии не обязательно указывает на гранулематозное заболевание печени.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абрамова, Т. О.* Синдром Алажиля // ГЕНОКАРТА : Генетическая энциклопедия. – 2020. – URL: https://www.genokarta.ru/disease/Sindrom_Alazhilya. (дата обращения: 20.11.2025).
2. *Вирусный гепатит С у детей: ретроспективный анализ и перспективы на будущее / Н. Д. Венцловайте [и др.]* // Клиническая инфектология и паразитология. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 208–218.
3. *Врожденное нарушение гликозилирования PMM2-CDG / А. А. Камалова [и др.]* // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 5. – С. 220–225. – URL: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-220-225> (date of access: 26.11.2025).
4. *Еженедельный эпидемиологический бюллетень.* – 2022. – Т. 97, № 40. – С. 493–512. – URL: <http://www.who.int/we> (date of access: 30.11.2025).
5. *Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С : клинический протокол : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 19 мар. 2019 г. № 19.* – 19 с. (дата обращения: 15.11.2025).
6. *Органические ацидурии и аминокислотопатии.* – URL: <https://www.xn-elaa-y-bebf3d5b.xn-p1ai/project/organicheskie-atsidurii-i-aminoatsidopatii> (дата обращения: 20.11.2025).
7. *Первичные нарушения синтеза желчных кислот / Г. В. Волюнец //* Доказательная гастроэнтерология. – 2025. – Т. 14, № 1. – С. 71–90. – URL: <https://doi.org/10.17116/dokgas-tro20251401171/> (дата обращения: 20.11.2025).
8. *Санитарные нормы и правила «Требования к порядку выявления, организации и проведения санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на предотвращение возникновения и распространения парентеральных вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции»:* постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 1 мар. 2024 г. № 41. – URL: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/text_tnpa/postanovlenie_M3_2024_41.pdf (дата обращения: 10.10.2025).
9. *Сводное руководство по стратегической информации о вирусных гепатитах: планирование и мониторинг прогресса на пути к элиминации* // ВОЗ. – 2019. – 35 с.
10. *Склерозирующий холангит у детей и подростков: современное состояние проблемы / Г. В. Волюнец [и др.]* // Российский педиатрический журнал. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 312–318.
11. *Фиброкистозная болезнь печени: врожденный фиброз печени с комплексами фон Мейенбурга / А. О. Буеверов [и др.]* // Эффективная фармакотерапия. – 2025. – Т. 21, № 2. Гастроэнтерология. – С. 84–88.
12. *Autoimmune hepatitis in patients with multiple sclerosis: the role of immunomodulatory treatment / E. I. Rigopoulou, S. Gyftaki, P. Arvaniti [et al.]* // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. – 2019. – Vol. 43. – P. 25–32.
13. *Autoimmune hepatitis presenting as acute liver failure: a 20-year retrospective review of North America / T. Enke, S. Livingston, J. Rule [et al.]* // Liver Transpl. – 2023. – Vol. 29. – P. 570–580.
14. *Bulevirtide for patients with compensated chronic hepatitis delta: a review / E. Degasperi, M. P. Anolli, P. Lampertico* // Liver Int. – 2022. – Vol. 43 (Suppl. 1). – P. 80–86.

15. *Clinical* implications of gender and race in patients admitted with autoimmune hepatitis: updated analysis of US hospitals / D. U. Lee, J. Kwon, C. Koo [et al.] // *Frontline Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 111–123.
16. *Consensus* recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the international AIH pathology group: results of a workshop on AIH histology hosted by the European reference network on hepatological diseases and the European Society of Pathology / A. W. Lohse [et al.] // *Liver Int.* – 2022. – Vol. 42. – P. 1058–1069.
17. *Diagnosis* and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American association for the study of liver diseases / C. L. Mack [et al.] // *Hepatology.* – 2020. – Vol. 72. – P. 671–722.
18. *EASL* Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection / M. Cornberg [et al.] // *Journal of Hepatology.* – 2025. – Vol. 73, № 5. – P. 1234–1270.
19. *Elumalai, V. Zellweger Spectrum Disorder* / V. Elumalai, D. Pasrija – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560676> (date of access: 26.11.2025).
20. *Epidemiology* of chronic hepatitis B in children: a systematic review / X. Yang [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal.* – 2021. – Vol. 40, № 5. – P. 135–141.
21. *European* Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis / *Journal of Hepatology.* – 2025. – Vol. 83. – P. 453–501.
22. *European* Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B / *Journal of Hepatol.* – 2009. – Vol. 50. – P. 227–242.
23. *Extrahepatic* autoimmune diseases in autoimmune hepatitis: effect on mortality / R. Birn-Rydder, M. D. Jensen, P. Jepsen [et al.] // *Liver Int.* – 2022. – Vol. 42. – P. 2466–2472.
24. *GB virus C* infection in hemodialysis patients: molecular evidence for nosocomial transmission / J.-H. Kao [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 180, T. 1. – P. 191–194.
25. *Global* guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV, syphilis and hepatitis B virus. – Geneva : WHO, 2022. – 55 p. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039360> (date of access: 15.10.2025).
26. *Global* health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021: towards ending viral hepatitis. – Geneva : WHO, 2022. – 55 p. – URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf> (date of access: 30.10.2025).
27. *Global* hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva : WHO, 2024. – p. 55 – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672> (date of access: 30.04.2024).
28. *Global* incidence and prevalence of autoimmune hepatitis, 1970–2022: a systematic review and meta-analysis / J. W. Hahn, H. R. Yang, J. S. Moon [et al.] // *E. Clinical Medicine.* – 2023. – Vol. 65. – P. 1022–1080.
29. *Guidelines* for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. – Geneva : WHO, 2024. – 226 p. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376353/9789240090903-eng.pdf> (date of access: 30.10.2025).
30. *Dalekos, G. N.* Hellenic association for the study of the liver clinical practice guidelines: autoimmune hepatitis / G. N. Dalekos, J. Koskinas, G. V. Papatheodoridis // *Ann Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 32. – P. 1–23.
31. *Hepatitis C* virus infection in children and adolescents / G. Indolfi [et al.] // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2019. – Vol. 4. – P. 477–487.

32. *High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis: systematic review and meta-analysis* / L. Haggard, I. Glimberg, B. Lebowitz [et al.] // *Liver Int.* – 2021. – Vol. 41. – P. 2693–2702.
33. *Immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis in children* / B. Maruani [et al.] // *Pediatric Drugs.* – 2023. – Vol. 25, № 2. – P. 95–103.
34. *Incidence, prevalence and mortality of autoimmune hepatitis in England 1997–2015. A population-based cohort study* / L. Gronbaek [et al.] // *Liver Int.* – 2020. – Vol. 40. – P. 1634–1644.
35. *Liu, Y. Case report: Rare genetic liver disease – a case of congenital hepatic fibrosis in adults with autosomal dominant polycystic kidney disease* / Y. Liu, P. Zhu, J. Tian // *Front. Med.* – 2024. – Vol. 11. – P. 1344–1351.
36. *Molecular prevalence and genotypic distribution of human pegivirus-1 among Iranian hemodialysis patients* / A. Naseri [et al.] // *Virus Research.* – 2025. – Vol. 356. – P. 1–7. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168170225000590> (date of access: 19.11.2025).
37. *NISCH syndrome, a rare cause of neonatal cholestasis: A case report* – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146216/> (date of access: 16.11.2025).
38. *Paediatric-onset immune-mediated inflammatory disease is associated with an increased mortality risk-A nationwide study* / M. Malham [et al.] // *Al. Pharmacol. Ther.* – 2024. – Vol. 59. – P. 1551–1558.
39. *Recent advances in the diagnosis and management of autoimmune hepatitis* / G. N. Dalekos [et al.] // *Pol. Arch. Intern. Med.* – 2022. – Vol. 32. – P. 1633–1634.
40. *Schieferdecker, A. Structural Mapping of Missense Mutations in the Pex1/Pex6 Complex* / A. Schieferdecker, P. Wendler // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 8. – P. 20–35.
41. *Shiffman, M. L. Autoimmune hepatitis: epidemiology, subtypes, and presentation* / M. L. Shiffman // *Clin. Liver Dis.* – 2024. – Vol. 28. – P. 1–14.
42. *Sociodemographic and geographic differences in the US epidemiology of autoimmune hepatitis with and without cirrhosis* / T. Bittermann, J. D. Lewis, C. Levy [et al.] // *Hepatology.* – 2023. – Vol. 77. – P. 367–378.
43. *Stockdale, A. J. Hepatitis D. Comprehensive guide to hepatitis advances* / A. J. Stockdale ; ed. W.-K. Seto, M. Eslam // New York : Academic Press. – 2023. – C. 281–307.
44. *The 2024 updated WHO guidelines for the prevention and management of chronic hepatitis B: Main changes and potential implications for the next major liver society clinical practice guidelines* / Grace Lai-Hung Wong [et al.] // *Journal of Hepatol.* – 2025. – Vol. 82, № 5. – P. 918–925.
45. *The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis* / Stockdale A. J. [et al.] // *Journal of Hepatol.* – 2020. – Vol. 73. – P. 523–532.
46. *Lamba, M. Trends in incidence of autoimmune liver diseases and increasing incidence of autoimmune hepatitis* / M. Lamba, J. H. Ngu, C. A. M. Stedman // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 19. – P. 573–579.
47. *WHO: hepatitis* — URL: <https://www.who.int/ru/health-topics/hepatitis#> (date of access: 06.11.2025).
48. *Wang, M. Mechanisms of Hepatocellular Injury in Hepatitis A* / M. Wang, Z. Feng // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13, T. 5. – P. 861–870.

**ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ**

Синдром	Изменение биохимических показателей
Цитолиз	Повышение активности АЛАТ, АСАТ, ЛДГ, сывороточного железа
Холестаз	Повышение прямого билирубина, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, 5-нуклеотидазы, холестерина в сыворотке крови, выявление желчных пигментов в моче, исчезновение стеркобилина в кале, исчезновение уробилина в моче
Мезенхимально-воспалительный	Повышение общего белка, глобулинов, бета- и гамма-глобулинов, IgA, IgG, IgM, изменение показателей осадочных коллоидных проб (увеличение тимоловой пробы)
Недостаточность белково-синтетической функции печени	Снижение общего белка, альбумина, протромбинового комплекса, холинэстеразы, холестерина, фибриногена А, мочевины, глюкозы

ФАЗЫ И ОСНОВНЫЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В

Маркеры	Фазы ХГВ				
	Иммун- ной толерант- ности	Иммун- ной реак- тивности	Иммунного контроля	Поздняя им- муноактив- ная (реакти- вации)	HBsAg- от- рицатель- ная
Статус	HBsAg(+)- хрони- ческая инфекция	HBsAg(+)- хрониче- ский геатит	HBsAg(-)- хроническая инфекция	HBsAg(-)- хронический гепатит	HBsAg- отрицатель- ная
HBsAg, МЕ/мл	$> 10^4$	+	$< 10^3$	+	Элими- нация
DNA HBV, МЕ/мл	$> 10^7$	10^5-10^7	$< 10^3$	10^3-10^5	В сыворот- ке крови не опре- деляется, возможно, в биоптатах печени
Антитела	anti-HBe -	anti-HBe -	anti-HBe +	anti-HBe +	anti-HBc+, возможно, anti-HBs+
АЛТ	Н или немного повышен	Повышен (постоянно или перио- дически)	Ниже верхней границы нормы	Повышен (постоянно или периоди- чески)	Ниже верхней границы нормы
Печень, гистоло- гия	Нет / ми- нимальное некровос- паление и фиброз	Выраженное некровоспа- ление и/или фиброз	Минимальное/ среднее вос- паление, но разные стадии фиброза	Выражен- ное некровос- паление и/или фиброз и цирроз	Высокий риск разви- тия ГЦК

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИРРОЗА ПО CHILD-PUGH

Клинические или лабораторные параметры	Число баллов в зависимости от значения параметра		
	1 балл	2 балла	3 балла
Печеночная энцефалопатия	Отсутствует	Степень I–II (легкая, терапевтически контролируемая)	Степень III–IV (тяжелая, плохо контролируемая)
Асцит	Отсутствует	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, плохо контролируемый
Общий билирубин плазмы, мкмоль/л (мг/дл)	< 34 (< 2)	34–50 (2–3)	> 50 (> 3)
Альбумин плазмы крови, г	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Протромбиновый индекс (ПТИ), % или протромбиновое время (ПТВ), с или МНО	> 60 или 1–4 или < 1,70	40–60 или 4–6 или 1,71–2,20	< 40 или > 6 или > 2,20

Примечание: класс A (Child A) — 5–6 баллов;
класс B (Child B) — 7–9 баллов;
класс C (Child C) — 10–15 баллов.

ТАКТИКА ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ HBV НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

HbsAg-статус матери	Новорожденные с массой тела > 2000 г	Новорожденные с массой тела < 2000 г
Позитивный	Вакцина против HBV (в первые 12 часов жизни) + HBV-специфический иммуноглобулин (в первые 12 часов жизни и не позже 7 дней с момента рождения). Далее вакцинация в 1 месяц с использованием моновалентной вакцины и по схеме в 2–3–4 месяца при использовании комбинированных вакцин или при использовании моновалентных вакцин, схема: 0–1–2–6 (8) месяцев.	
	Определение HBsAg в возрасте 3 месяцев (при положительном результате — проведение подтверждающего теста для определения DNA HBV для своевременной диагностики врожденного ГВ и назначения этиотропной терапии). Если скрининг на HBV и вакцинация проводится в один и тот же день, важно, чтобы вакцинация проводилась после взятия крови. При положительном результате DNA HBV дальнейшую вакцинацию не проводят.	
	Контроль уровня anti-HBsA через 2 месяца после завершающей дозы вакцины. У детей, негативных по HBsAg и anti-HBsA (< 10 мМЕ/мл) после первичного курса вакцинации, показано проведение повторного курса вакцинации по схеме 0–1–6 месяцев.	
Неизвестен (мать обследуется как можно скорее)	Вакцина против HBV (в первые 12 часов жизни) + HBV-специфический иммуноглобулин при выявлении HBsAg у матери (не позднее 7 дня с момента рождения ребенка)	Вакцина против HBV (в первые 12 часов жизни) + HBV-специфический иммуноглобулин (в первые 12 часов жизни)
	Дальнейшее решение вопроса о схеме вакцинации по результатам исследования HBsAg-статуса матери (до получения результата клиническое ведение ребенка так, как если бы мать была HBsAg позитивной)	

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО МОНИТОРИНГУ
И МЕДИЦИНСКОМУ ВЕДЕНИЮ ДЕТЕЙ С ГЕПАТИТОМ С**

Рекомендации	Уровень доказательности
Рутинные биохимические анализы печени при первоначальном диагнозе и, по крайней мере, ежегодно после этого рекомендуются для оценки прогрессирования заболевания	I, C
Для предотвращения этих инфекций детям с ХГС, не имеющим иммунитета к HBV и/или HAV, рекомендуются соответствующие прививки	I, C
Всем детям с ХГС рекомендуется оценка тяжести заболевания с помощью рутинных лабораторных анализов и физикального обследования, а также использование новых неинвазивных методов (например, эластографии, визуализации или сывороточных маркеров фиброза)	I, B
Дети с циррозом печени должны подвергаться наблюдению за гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) и эндоскопическому наблюдению за варикозом в соответствии со стандартными рекомендациями	I, B
Гепатотоксические препараты следует использовать с осторожностью у детей с ХГС после оценки потенциальных рисков и преимуществ лечения. Использование кортикостероидов, цитотоксической химиотерапии и/или терапевтических доз ацетаминофена не противопоказано детям с ХГС	II, C
Трансплантация паренхиматозных органов и трансплантация костного мозга не противопоказаны детям с ХГС	II, C
Подросткам с ХГС и их семьям рекомендуется предварительное руководство о потенциальном риске этанола для прогрессирования заболевания печени. Воздержание от алкоголя и меры по содействию прекращению употребления алкоголя, когда это уместно, рекомендуются для всех лиц с ХГС	I, C

**ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ HCV У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ БЕЗ ЦИРРОЗА
ИЛИ С КОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ (КЛАСС А ПО ЧАЙЛД–ПЬЮ)**

Рекомендации	Длительность терапии	Уровень доказательности
Комбинация глекапревира/пибрентасвира для детей в возрасте ≥ 3 лет с любым генотипом*	8 недель	I B
Комбинация софосбувира/велпатасвира для детей ≥ 3 лет с любым генотипом	12 недель	I B
Комбинация ледипасвира/софосбувира для детей в возрасте ≥ 3 лет с генотипом 1, 4, 5 или 6	12 недель	I B

*Более длительная терапия (например, 16 недель) может потребоваться для пациентов с генотипом 3 интерферона.

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ
ПППД, БЕЗ ЦИРРОЗА ИЛИ С КОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ
(КЛАСС А ПО ЧАЙЛД-ПЬЮ)**

Рекомендации	Длительность терапии	Уровень доказа- тельности
Генотип 1, 2, 4, 5 или 6: ежедневная комбинация глекапревира (300 мг)/пибрентасвира (120 мг) с фиксированными дозами для подростков в возрасте ≥ 12 лет или с массой тела ≥ 45 кг, ранее получавших лечение на основе INF ($\pm$ рибавирин) и/или софосбувира, но без воздействия ингибиторов протеазы (ИП) NS3/4A или NS5A, без цирроза печени	8 недель	IC
Генотип 1, 2, 4, 5 или 6: комбинация глекапревира/пибрентасвира с предварительным применением схемы на основе INF ($\pm$ рибавирин) и/или софосбувира, но без воздействия ИП NS3/ 4A или NS5A при компенсированном циррозе	12 недель	IC
Генотип 3: комбинация глекапревира/пибрентасвира с предшествующим применением схемы на основе INF ($\pm$ рибавирин) и/или софосбувира, но без воздействия ИП NS3/4A или NS5A, без цирроза или при компенсированном циррозе	16 недель	IC
Генотип 1–6: комбинация глекапревира/пибрентасвира с предшествующим воздействием ИП NS3/4A, но без воздействия ингибитора NS5A, без цирроза печени или с компенсированным циррозом	12 недель	IC
Генотип 1–6: комбинация глекапревира/пибрентасвира с предшествующим воздействием ингибитора NS5A, но без воздействия ИП NS3/4A, без цирроза печени или с компенсированным циррозом	16 недель	IC
Генотипы 1–6: комбинация софосбувира/велпатасвира с предварительным применением схемы на основе INF ($\pm$ рибавирин) и/или софосбувира, но без воздействия ИП NS3/4A или NS5A, без цирроза или с компенсированным циррозом	12 недель	IC
Генотипы 1–6: комбинация софосбувира/велпатасвира с рибавирином в зависимости от массы тела с предварительным применением схемы на основе INF ($\pm$ рибавирин) и/или софосбувира, но без воздействия ИП NS3/4A или NS5A при декомпенсированном циррозе	12 недель	IC

Рекомендации	Длительность терапии	Уровень доказательности
Генотип 1: комбинация ледипасвира/софосбувира для детей и подростков в возрасте ≥ 3 лет, ранее получавших INF ($\pm$ рибавирин), плюс схема лечения ИП HCV, без цирроза печени	12 недель	IC
Генотип 1: комбинация ледипасвира/софосбувира для детей и подростков в возрасте ≥ 3 лет, ранее получавших INF ($\pm$ рибавирин), плюс схема лечения ИП HCV, без цирроза печени	12 недель	IC
Генотип 1: комбинация ледипасвира/софосбувира для детей и подростков в возрасте ≥ 3 лет, ранее получавших INF ($\pm$ рибавирин) плюс схема лечения ИП HCV, с компенсированным циррозом	24 недели	IC

ВАРИАНТЫ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИЙ

Синдром	Тип наследования	Патогенез	Клинические проявления	Лечение
Криглера – Найяра 1-го типа	Аутосомно-рецессивный	Отсутствие УДФГТ	Манифестация в первые часы жизни, ядерная желтуха тяжелая, билирубиновая энцефалопатия. Билирубин > 200 мкмоль/л	Фототерапия, трансплантация печени
Криглера – Найяра 2-го типа	Аутосомно-рецессивный	Снижение активности УДФГТ	Манифестация в первые месяцы жизни, ядерная желтуха средней степени тяжести. Билирубин < 200 мкмоль/л	Фенобарбитал, фототерапия
Жильбера	Аутосомно-доминантный	Снижение активности УДФГТ, нарушение захвата билирубина гепатоцитом	Чаще у мальчиков, манифестация в возрасте 7–30 лет. Интермиттирующая иктеричность склер и кожи, редко — диспепсия, астения	Фенобарбитал
Дабина – Джонсона	Аутосомно-доминантный	Нарушение транспорта билирубина в гепатоцит и из него	Чаще у мужчин в возрасте 25–30 лет. Желтуха, боли в правом подреберье, увеличение печени и селезенки	Нет
Ротора	Аутосомно-доминантный	Тот же, что при синдроме Дабина–Джонсона, и нарушение конъюгации билирубина	Чаще у мальчиков в пубертатном периоде. Желтуха, диспепсия, боли в правом подреберье	Нет

Синдром	Тип наследования	Патогенез	Клинические проявления	Лечение
Люси – Дрисколл	Неизвестен	Наличие ингибитора УДФГТ в молоке матери	У детей первых дней жизни, находящихся на грудном вскармливании. Билирубиновая энцефалопатия	Отказ от грудного вскармливания
Доброкачественный семейный возвратный холестаз	Аутосомно-рецессивный	Гиперплазия лимфатических сосудов печени с развитием холестаза	Манифестация в неонатальном периоде. Интермиттирующее течение желтухи. Могут быть дегенеративные процессы ЦНС	Нет
Болезнь Байлера	Неизвестен	Перипортальный фиброз с нарушением оттока желчи	Манифестация в первые недели жизни. Выраженная желтуха, билирубин до 300 мкмоль/л	Нет

**ОСНОВНЫЕ ПРИЗНАКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ НОВОРОЖДЕННОГО ИЛИ МЛАДЕНЦА
С ХОЛЕСТАТИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ (ПРИ ФИЗИЧЕСКОМ ОСМОТРЕ)**

Признаки	Значение
Физические показатели	Дети с билиарной атрезией обычно имеют нормальные физические показатели. Аномальные признаки — при сопутствующей инфекции или метаболическом заболевании
Состояние здоровья и тонус	Младенцы с билиарной атрезией обычно появляются доношенными; появление признаков болезни может указывать на инфекцию или нарушение обмена веществ
Параметры веса и роста	Младенцы с билиарной атрезией, как правило, изначально имеют нормальный вес и рост, но после старта холестаза имеют плохую прибавку веса
Лицо и внешний вид	При синдроме Алажиля — характерный внешний вид (лицо с широкой переносицей, треугольной формы с глубоко посаженными глазами). Любые лицевые мальформации требуют проведения генетического обследования
Офтальмологическое обследование	Катаракта — врожденные инфекции или галактоземия; макулярное вишнево-красное пятно — болезнь Нимана-Пика; задний эмбриотоксон — синдром Алажиля; гипоплазия зрительного нерва — септооптическая дисплазия
Обследование сердца	Врожденный порок сердца может быть у пациентов с билиарной атрезией или синдромом Алажиля
Обследование брюшной полости: — асцит; — вены брюшной стенки; — размеры печени; — консистенция печени; — размеры селезенки	Портальная гипертензия. Видимые вены на брюшной стенке предполагают портальную гипертензию. Гепатомегалия предполагает болезни накопления, билиарную атрезия или другие холестатические заболевания. Плотная текстура печени предполагает фиброз и может присутствовать при атрезии желчных путей. Спленомегалия — портальная гипертензия или болезни накопления
Кожа	Гематомы или петехии указывают на коагулопатию или тромбоцитопению. Желтуха подтверждает гипербилирубинемия (может быть конъюгированной или неконъюгированной)
Моча	Темная моча — конъюгированная гипербилирубинемия
Стул	Ахоличный стул — отсутствие выделения желчи

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

Причины поражения печени	Острое повреждение печени	Хроническое повреждение печени	Повышение АЛАТ и АсАТ	Лабораторная диагностика
Внепеченочный				
ВЭБ	+	Нет	> 3 ВГН МЕ/мл	VCA-IgM, EBЕA-IgG, EBNA-IgG, количественная ПЦР
ЦМВ	+	Нет	> 3 ВГН МЕ/мл	IgM, количественная ПЦР
ВПГ-1, 2, ВГЧ-6	+	Нет	> 1000 МЕ/мл	IgM, качественная ПЦР на ВПГ-1,2 и ВГЧ-6
ВИЧ	+	Нет	Небольшое повышение	Антитела к ВИЧ-1, 2, количественная ПЦР
Грипп А, В, RS-вирус	+	Нет	Небольшое повышение	Положительная ПЦР в респираторном образце
Парвовирус В19	+	Нет	> 3–5 ВГН МЕ/мл	IgM, качественная ПЦР
SARS-CoV-2	+	Нет	Небольшое повышение	ПЦР или экспресс-тест на антиген в образцах из дыхательных путей
VZV	+	Нет	> 1000 МЕ/мл	IgM, качественная ПЦР
Целиакия	+	Да	Небольшое повышение	Антитела к целиакии
Внутрипеченочный				
Заболевания печени, связанные с алкоголем	+	Да	50–400 МЕ/мл, соотношение АсАТ/АЛАТ > 1	Злоупотребление алкоголем (> 50 г/сутки) в течение как минимум 6 месяцев и положительные критерии NIAA. Вероятный (биопсия печени недоступна), определенный (биопсия печени доступна). Пациенты с хроническим злоупотреблением алкоголя выявляются по повышению уровня ГГТП и MCV

Причины поражения печени	Острое повреждение печени	Хроническое повреждение печени	Повышение АЛАТ и АсАТ	Лабораторная диагностика
Аутоиммунно-подобный гепатит после вакцинации против SARS-CoV-2	+	Нет	Варьирует	Положительный результат ПЦР или экспресс-теста на антиген в образцах из дыхательных путей
DILI/HILI	+	Да	Варьирует	Оценка по шкале RUCAM и биопсия печени
MASLD	–	Да	Небольшое повышение	Стеатоз при визуализации (САР или ТЭ). Повышенные уровни АЛАТ, АсАТ, ГГТП с сохраненным соотношением АЛАТ/АсАТ = 1,5 на фоне признаков метаболического синдрома
Болезнь Вильсона–Коновалова	+	Да	Небольшое повышение	Лейпцигские критерии
Гемохроматоз	–	Да	–	Перегрузка железом (высокое содержание трансферрина и ферритина), наличие HFE C282Y
Гепатит А	+	Нет	> 400 МЕ/мл	Анти-HAV IgM
Гепатит В или реактивация	+	Да	> 400 МЕ/мл	Повышенный уровень ДНК, HBsAg, анти-HBc-IgM
Гепатит С	+	Да	Варьирует	РНК ВГС — острая инфекция; IgG, РНК ВГС — хроническая инфекция
Гепатит Е	+	Нет	> 400 МЕ/мл	Анти-HEV-IgM и количественная ПЦР (РНК HEV)

Причины поражения печени	Острое повреждение печени	Хроническое повреждение печени	Повышение АЛАТ и АсАТ	Лабораторная диагностика
Ишемический гепатит	+	Нет	Непропорциональное повышение АсАТ (обычно > 1000 МЕ/мл) по сравнению с АЛАТ	Тяжелая коагулопатия (выраженное удлинение ПВ), которая быстро улучшается

Примечание: CAP — цереброваскулярная ангиография; MASLD — стеатоз печени, ассоциированный с метаболической дисфункцией; MCV — средний объем эритроцитов. NIAA — Национальный институт по борьбе со злоупотреблением алкоголем и алкоголизмом; RS-вирус — респираторно-синцитиальный вирус; RUCAM — метод оценки причинно-следственной связи Русселя-Уклафа; VZV — вирус ветряной оспы; ВГН — верхняя граница нормы; ПВ — протромбиновое время; ТЭ — транзистная эластография.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Введение	4
Вирусные гепатиты	5
Гепатит А	7
Гепатит Е.....	13
Гепатит В.....	16
Гепатит D	45
Гепатит С.....	47
Вирусные гепатиты G, F, TTV, SEN	59
Неонатальный гепатит	66
Внепеченочная непроходимость	69
Бактериальные, протозойные и вирусные инфекции	72
Метаболические и генетические причины	73
Митохондриальные заболевания	91
Аутоиммунный гепатит	94
Гранулематозный гепатит	109
Список использованной литературы	116
Приложение 1	119
Приложение 2	120
Приложение 3	121
Приложение 4	122
Приложение 5	123
Приложение 6	124
Приложение 7	125
Приложение 8	127
Приложение 9	129
Приложение 10	130

Учебное издание

Романова Оксана Николаевна
Манкевич Римма Николаевна
Артёмчик Татьяна Андреевна и др.

ГЕПАТИТЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Пособие

Ответственная за выпуск О. Н. Романова
Корректор Н. С. Кудрявцева
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 19.03.26. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Марафон Бизнес».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 7,79. Уч.-изд. л. 7,68. Тираж 50 экз. Заказ 156.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.