

УДК 616.98.616;36-002-07

ДУДА А.К., БОЙКО В.А., АГАФОНКИНА И.Н., ЯКОВЛЕВА А.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика
МЛ «ДІЛА»

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

Резюме. Рассмотрен вопрос современной диагностики вирусного гепатита С, что определяет тактику дальнейшего ведения и лечения таких больных. Представлены современные серологические и молекулярно-биологические методы обследования больного на вирусный гепатит С.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, диагностика вирусного гепатита С, серологические молекулярно-биологические методы.

МКБ-10

В17 Другие острые вирусные гепатиты

В17.1 Острый гепатит С

В18 Хронический вирусный гепатит

В18.2 Хронический вирусный гепатит С

В19 Вирусный гепатит неуточненный

В19.0 Неуточненный вирусный гепатит с комой

В19.9 Неуточненный вирусный гепатит без печеночной комы

Вирусный гепатит С (ВГС) — антропонозная вирусная инфекция из группы гепатитов с парентеральным механизмом передачи, характеризующаяся поражением печени и внепеченочными проявлениями. Протекает преимущественно в виде субклинических (безжелтушных) и легких форм, реже со среднетяжелым течением в острой фазе с тенденцией к хронизации, которая в дальнейшем может привести к развитию цирроза печени и первичной гепатокарциномы.

Актуальность

НСV-инфекция является одной из значимых проблем современной медицины. По официальным данным, в мире более 180 миллионов человек инфицированы вирусом гепатита С (НСV). В связи с преимущественно скрытым течением, высокой уязвимостью отдельных социальных групп и низкой доступностью противовирусной терапии продолжается рост числа инфицированных. Что касается хронического гепатита С (ХГС), то он широко распространен во всем мире и является одной из важнейшей проблем здравоохранения многих стран.

Согласно расчетным данным ВОЗ, в мире насчитывается до 500 млн больных вирусным гепатитом С (Шахгильдян И.В. и др., 2007). Более половины инфицированных во всем мире — лица молодого возраста от 18 до 39 лет. Таким образом, НСV-инфекция относится к социально значимым заболеваниям.

Важнейшей особенностью НСV-инфекции является ее преимущественно мало- и бессимптомное тече-

ние. Заболевание протекает многие годы и принимает характер хронической инфекции с высокой частотой развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Распространенность

Инфекция распространена повсеместно. По данным ВОЗ, в конце 1990-х годов около 1 % населения мира было инфицировано ВГС. В Европе и Северной Америке распространенность инфекции составляет 0,5–2 %, в ряде регионов Африки — 4 % и выше. Носительство возбудителя составляет соответственно 83,3 и 95,9 на 100 000 населения. Наиболее высокий уровень инфицированности ВГС регистрируется в городах. Основную группу заболевших составляют подростки и лица в возрасте 20–29 лет. Число заразившихся в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) составляет 1–2 % всех случаев инфекции.

Данные о распространенности НСV-инфекции достаточно вариабельны. Вариабельность результатов выборочных сероэпидемиологических исследований отражает разный уровень тестирования анти-НСV с использованием в том числе малоспецифичных тест-систем первого поколения. Они дают достаточно большое число ложноположительных результатов. НСV-инфекции присуща генетическая неоднородность, что делает трудносопоставимыми результаты исследований, полученные в разных регионах мира. Вместе с тем в мире количество НСV-инфицированных превышает число носителей НВsAg.

К особенностям распространения ВГС следует отнести существенно меньшую полярность показателей в развивающихся и высокоразвитых странах. Гиперэндемичные зоны распространения ВГС, сравнительно

© Дуда А.К., Бойко В.А., Агафонкина И.Н., Яковлева А.В., 2015

© «Актуальная инфектология», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

с ВГВ, не столь очерчены. Это зависит от распространения наркомании и особой уязвимости наркоманов в отношении заражения HCV-инфекцией. Так, вероятность посттрансфузионного заражения HCV-инфекцией в США за последние годы резко снизилась и, за исключением больных гемофилией, не превышает 4–5 % (Gross G.B., Pershing D.H., 1995).

Этиология

Возбудитель — РНК-геномный вирус, включенный в состав рода семейства *Flaviviridae*. Вирионы сферической формы, окружены суперкапсидом; геном содержит однонитчатую РНК. Он покрыт липидорастворимой оболочкой. Размеры его составляют в диаметре около 50 нм.

Геном HCV кодирует структурные белки — С, Е1, Е2/NS1 и неструктурные белки — NS2, NS3, NS4, NS5. К структурным белкам относятся:

- сердцевинный С-ядерный, core protein;
- два гликопротеина оболочки Е1, Е2 — envelope protein, соответственно;
- к четырем неструктурным белкам — ферменты, играющие роль в репликации вируса (в частности, NS3-протеаза/геликаза, NS5-РНК-полимераза).

К каждому из этих белков вырабатываются антитела, циркулирующие в крови. Вариабельность их соотношения определяет наличие ряда серотипов. Они не обладают вируснейтрализующими свойствами, особенно у лиц с хроническим течением ВГС.

Сведения о чувствительности ВГС к внешним физико-химическим воздействиям весьма малочисленны. Известно, что вирус устойчив к нагреванию до 50 °С, но инактивируется растворителями липидов (хлороформ) и ультрафиолетовым облучением. Во внешней среде возбудитель нестойк, однако степень его устойчивости к инаktivации выше, чем вируса иммунодефицита человека.

Важной особенностью возбудителя ВГС является его генетическая неоднородность. Выделяют шесть генотипов вируса (1–6), которые, в свою очередь, подразделяются на субтипы. В настоящее время описано более 90 субтипов ВГС, обозначаемых буквами латинского алфавита. Считается, что для целей клинической практики необходимо различать следующие генотипы HCV: 1a, 1b, 2a, 2b и 3a. На территории Украины преобладают 1b- и 3a-генотип. Перекрестного иммунитета эти серотипы не дают. В большом количестве исследований показано, что подтип 1b сочетается с более тяжелым течением заболевания, более высоким содержанием РНК ВГС в крови, большей устойчивостью к противовирусным препаратам и большей вероятностью серьезного рецидива.

Отличительной особенностью ВГС является способность к длительной персистенции в организме, что обуславливает высокий уровень хронизации инфекции. Механизмы, лежащие в основе неэффективной элиминации вируса, изучены недостаточно. Основное значение придают высокой изменчивости возбудителя.

Эпидемиология

Резервуаром и источником инфекции являются больные с острой и/или хронической формой болезни, протекающей как с типичными клиническими проявлениями, так и бессимптомно. Биологические жидкости инфицированного человека заразны, начиная с одной или нескольких недель до появления клинических признаков болезни, и могут содержать вирус неопределенно долгое время. РНК вируса обнаружена в слюне, моче, семенной и даже асцитической жидкости.

Учитывая преобладание бессимптомных форм ВГС, наибольшую эпидемическую опасность представляют больные с латентно протекающими формами ВГС, особенно с наличием РНК HCV в крови.

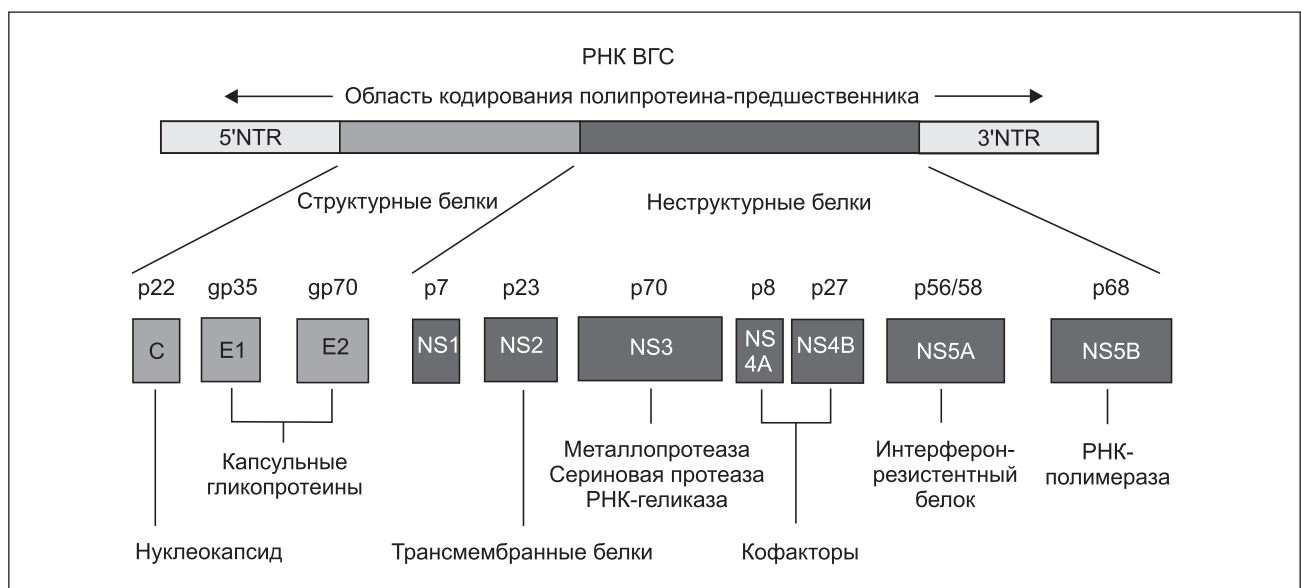


Рисунок 1. Геном HCV

В связи с вариабельностью генома HCV у лиц, перенесших инфекционный процесс, не вырабатывается специфическая невосприимчивость к повторным заражениям. Не исключается возможность множественного инфицирования различными генотипами и субтипами возбудителя.

Механизм передачи аналогичен при ВГВ, однако структура путей заражения имеет свои особенности. Это связано с относительно невысокой устойчивостью вируса во внешней среде и довольно большой инфицирующей дозой, необходимой для заражения. Вирус ВГС передается преимущественно через зараженную кровь и в меньшей степени через другие биологические жидкости человека [3].

В соответствии с обобщенными материалами Центральной СЭС МЗ Украины при проведении обследований с диагностической, профилактической целью и по эпидпоказаниям в 2009 г. было выявлено 48 769 носителей HBsAg (ВГВ) и 61 534 человека с наличием антител к вирусу гепатита С (анти-HCV). По данным литературы, у 80–90 % таких лиц, даже при отсутствии клинических проявлений болезни, при углубленном клинико-лабораторном обследовании обнаруживаются признаки хронического гепатита различной степени активности, а в ряде случаев — цирроза печени.

К основным группам повышенного риска инфицирования вирусами гепатитов В и С относятся следующие:

- потребители инъекционных наркотиков;
- ВИЧ-инфицированные, пациенты с заболеваниями, передающимися половым путем;
- гематологические и онкогематологические больные, которым проводятся повторные переливания крови и ее препаратов;
- лица с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на гемодиализе; больные с заболеваниями гепатобилиарной системы и с иммунодефицитными состояниями;
- пациенты отделений различного профиля, лечение которых включает длительные и/или интенсивные курсы инъекционной терапии, эндоскопические вмешательства и т.д.;
- медицинские работники, которые имеют профессиональный контакт с кровью и ее препаратами, другими биологическими жидкостями больных;
- лица с рискованным сексуальным поведением;
- дети, родившиеся от матерей с вирусным гепатитом В и/или С в стадии активного инфекционного процесса;
- лица, контактирующие с больными острыми и/или хроническими гепатитами В и С, вирусоносителями.

Порядка 80 % и более хронических гепатитов этиологически связаны с вирусами гепатитов В и С, из них 60–64 % — с HCV-инфекцией. 4–5 % хронических вирусных гепатитов остаются нерасшифрованными (Шляхтенко Л.И. и соавт., 2006).

— В 2009 г. в Украине зарегистрировано 32 365 новых случаев хронических неverifiedированных гепатитов, а по накопительному итогу — 346 274.

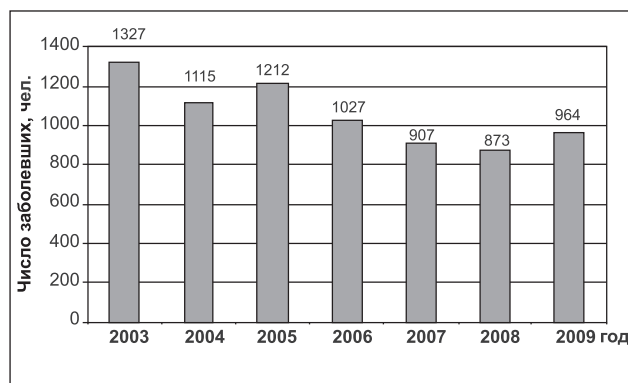


Рисунок 2. Заболеваемость острым гепатитом С в Украине в 2003–2009 гг. в абсолютных цифрах

— По расчетным данным, среди лиц с впервые установленным диагнозом около 26 тыс. могут быть больны хроническими вирусными гепатитами: из них в 16–17 тыс. случаев этиологическим фактором хронического гепатита могла служить HCV-инфекция и в 8,5–9,5 тыс. случаев — HBV.

В результате обязательного тестирования всех переливаемых доз донорской сервированной крови удалось достичь снижения количества случаев посттрансфузионного ВГС. Сохраняющийся минимальный риск связан главным образом с возможным наличием у донора острого периода инфекции, не диагностируемого с помощью скрининговых методов обнаружения АТ к ВГС. В то же время риск передачи ВГС с единичной случайной инъекцией, выполненной медицинским персоналом, незначителен. Это объясняется низкой концентрацией вируса в небольших объемах крови.

Вертикальная передача ВГС от беременной к плоду редка, но возможна в случае высокой концентрации вируса у матери и/или при сопутствующем инфицировании вирусом иммунодефицита человека. Доля полового пути в передаче HCV-инфекции составляет порядка 5–9 %. Частота полового пути передачи возбудителя возрастает при сопутствующей ВИЧ-инфекции и большом количестве сексуальных партнеров.

К особенностям распределения ВГС можно отнести меньшее различие в инфицированности между развивающимися и высокоразвитыми странами. Естественная восприимчивость высокая и в большой степени определяется инфицирующей дозой. Напряженность и длительность постинфекционного иммунитета остаются неизвестными. В экспериментах на обезьянах показана возможность повторного заболевания.

Цирроз печени, обусловленный ВГС, занимает одно из основных мест в ряду показаний к трансплантации печени [1, 2].

Патогенез

Непременным условием развития инфекции является проникновение вируса в гепатоциты, где и происходит его репликация. Следует отметить, что при

ВГС не происходит интеграции патогена с геномом печеночных клеток, так как жизненный цикл вируса не включает промежуточную ДНК, а следовательно, интегративные формы не регистрируются.

Прямому цитопатическому действию вируса на гепатоциты отводится незначительная роль, и только при первичной инфекции. Основные поражения органов и тканей при ВГС обусловлены иммунологическими реакциями. Доказана репликация вируса вне печени — в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения. Размножение вируса в иммунокомпетентных клетках (моноцитах) приводит к нарушению их функций.

Принято считать, что ВГС, в отличие от ВГВ, обладает прямым цитопатическим действием. Однако быстрой элиминации возбудителя из гепатоцитов не происходит. Это обусловлено его слабой иммуногенностью. Главным механизмом «ускользания» вируса из-под иммунного контроля является высокая изменчивость возбудителя, которая реализуется преимущественно за счет непрерывного обновления его антигенной структуры. К нему не успевает приспособиться иммунная система. Такое сосуществование у одного больного множества постоянно изменяющихся антигенных вариантов HCV получило наименование *quasispecies*.

В результате сохраняются гипервариабельные штаммы. Они становятся преобладающими и поддерживают активную репликацию. Скорость мутаций превышает скорость репликации, что и формирует присущую ВГС многолетнюю персистенцию инфекции. Необходимо отметить, что максимальная изменчивость происходит в антигенах оболочки, которые кодируются участками E1, E2/NS1 генома HCV и являются основной мишенью иммунной атаки [4].

Установлено, что ВГС обладает способностью индуцировать пептиды, которые являются функциональными антагонистами T-лимфоцитарных рецепторов. Вызываемая T-клеточная анергия в значительной степени блокирует хелперную и цитотоксическую активность. Это способствует хронизации инфекционного процесса. Очевидно, в подавлении клеточного звена иммунного ответа определенная роль принадлежит апоптозу.

Гуморальный иммунный ответ при ВГС выражен слабее, чем при ВГВ, вследствие менее интенсивного антителообразования. Анти-HCV практически лишены вируснейтрализующих свойств.

В проведенных в последнее время исследованиях установлено, что у реконвалесцентов острого ВГС преобладает продукция цитокинов T-хелперами 1-го типа: интерлейкином-2, гамма-интерфероном, которые активируют клеточное звено иммунной системы. В то же время при хронизации ВГС превалируют цитокины, вырабатываемые T-хелперами 2-го типа (интерлейкины: *IL-4*, *IL-5*, *IL-10*), активирующими гуморальный иммунитет.

Высокая хронизация инфекционного процесса при ВГС, очевидно, в первую очередь объясняется отсут-

ствием формирования достаточного защитного иммунного ответа. Нарушается образование специфических АТ, что является следствием большой частоты сбоев транскрипции РНК ВГС. У инфицированных лиц происходит постоянная быстрая мутация ВГС, особенно по поверхностным белкам вируса. Это не позволяет полностью реализоваться клеточным звеньям иммунитета.

Все это позволяет предположить наличие двух ведущих факторов в патогенезе ВГС:

1-й фактор — постоянная неконтролируемая репликация вируса;

2-й фактор — активный, но неэффективный гуморальный иммунный ответ.

Эти факторы способствуют образованию значительного количества перекрестно реагирующих ауто-АТ и поликлональной γ -глобулинопатии. Повреждающий эффект реализуется в виде большого числа аутоиммунных реакций, ассоциируемых с персистенцией ВГС и/или запускаемых ВГС с последующей элиминацией вируса.

Клиника

Инкубационный период составляет от 20 до 150 суток, в среднем около 40–50. Острая фаза инфекции большей частью клинически не диагностируется и протекает преимущественно в виде субклинической безжелтушной формы. Такие формы составляют до 95 % всех случаев острого ВГС.

Достаточно поздняя лабораторная диагностика острой инфекции обусловлена существованием так называемого «окна антител», когда при исследовании тест-системами первого и второго поколений АТ к ВГС у немногим более 60 % больных не появляются в период до 6 мес. от начальных клинических проявлений, а во многих случаях и позже.

Острый ВГС. При клинически манифестной форме острого ВГС классические признаки заболевания часто выражены малоубедительно.

Больные отмечают слабость, вялость, быструю утомляемость, ухудшение аппетита, снижение толерантности к пищевым нагрузкам. Иногда в преджелтушном периоде возникают тяжесть в правом подреберье, лихорадка, артралгии, полиневропатия и диспептические проявления. В общем анализе крови имеет место лейко- и тромбоцитопения. Обращает на себя внимание именно наличие у больных лихорадки, которая стала встречаться все чаще и требует проведения дифференциальной диагностики, в первую очередь с ВГА.

Так как острый ВГС часто протекает латентно в виде субклинических, инаппарантных форм, в таких случаях он может быть диагностирован по совокупности следующих лабораторных показателей:

- по повышению активности АлАТ;
- положительным результатам исследований РНК HCV количественное;
- по положительным результатам исследований анти-HCV IgM, IgG;

— при отсутствии антител к неструктурному белку NS4, которые обычно появляются значительно позже, когда патологический процесс переходит в хроническую форму.

Для безжелтушных и начального периода желтушных (встречаются гораздо реже) форм ВГС характерны преимущественно астеновегетативный и диспептический синдромы.

Желтуха наблюдается у 25 % больных и преимущественно у лиц с посттрансфузионным заражением. Превалирует легкое клиническое течение желтушного периода, а иктеричность кожных покровов и склер достаточно быстро исчезает. Отмечается склонность заболевания к обострениям, при которых вновь возникает желтушный синдром и повышается активность аминотрансфераз. Вместе с тем описаны редко встречающиеся фульминантные формы ВГС (менее 1 % случаев).

Имеют место случаи манифестации острой инфекции, сопровождающиеся тяжелыми аутоиммунными реакциями: апластической анемией, агранулоцитозом, периферической невропатией и др. Эти процессы связаны с внепеченочной репликацией вируса и могут привести к гибели больного до появления значимых титров АТ [7].

Отличительная особенность ВГС — многолетнее латентное или малосимптомное течение заболевания. В таких случаях патология в большинстве случаев долго остается нераспознанной и диагностируется на далеко зашедших клинических стадиях, в том числе на стадии цирроза печени и первичной гепатоцеллюлярной карциномы [3].

Хронический гепатит С развивается приблизительно в 60–80 % случаев после перенесенного острого гепатита, вызванного HCV. Поскольку в подавляющем большинстве случаев проявления острого ВГС клинически стерты, их часто не удается диагностировать. Зачастую эпизод первичного инфицирования устанавливается гипотетически на основании анализа медицинской документации, анамнеза и профессиональных особенностей пациента.

Клинически хронический ВГС долгое время себя никак не проявляет, при этом основной синдром, который может регистрироваться у этих пациентов — астенический. Изменение биохимических показателей сыворотки крови (в большинстве случаев это изолированное повышение уровня АлАТ) у пациентов выявляется, как правило, случайно — при профилактических осмотрах, подготовке перед плановыми хирургическими операциями, диспансеризации перед трудоустройством и т.д.

Основными диагностическими критериями хронического ВГС являются повышение АлАТ, выявление суммарных анти-HCV (необходимо выполнение как минимум двух исследований с использованием различных диагностических тест-систем), HCV РНК, количественное и гистологическое подтверждение гепатита.

Следует отметить, что хронический ВГС у части пациентов может протекать со стабильным уровнем

аланинаминотрансферазы. Важный элемент диагностики — установление генотипа HCV, от этих параметров зависит план ведения и выбор терапевтической тактики пациентов.

Хронический ВГС может иметь в клинической картине заболевания внепеченочные проявления, которые представлены следующими проявлениями:

- артралгиями;
- невропатией;
- аутоиммунным тиреоидитом;
- поражением почек, кожи и других органов.

Большая часть внепеченочных проявлений у пациентов с хроническим ВГС ассоциирована со смешанной криоглобулинемией. Следовательно, имеется возможность регресса представленной симптоматики на фоне проведения противовирусной терапии. Следует отметить, что истинная частота внепеченочных проявлений хронического ВГС зачастую бывает необоснованно завышена, поскольку не всегда есть возможность ответить на вопрос: когда именно появился тот или иной синдром — до развития хронического ВГС или уже на его фоне?

Естественное течение хронического ВГС характеризуется медленной прогрессией. При отсутствииотягощающих факторов (алкоголь, перегрузка железом, коинфекция ВИЧ, сочетание с избыточной массой тела и др.) приблизительно у 25–30 % инфицированных пациентов есть шанс развития цирроза печени через 20–25 лет от момента предполагаемого или установленного первичного инфицирования. Наличие отягощающих факторов может значительно ускорить этот процесс [4].

Диагноз и дифференциальная диагностика

Для ВГС эпидпредпосылки те же, что и при ВГВ, с акцентом на парентеральную передачу. Острый гепатит большей частью протекает бессимптомно, с очень высокой вероятностью хронизации. Основным подтверждением диагноза является обнаружение в крови РНК HCV (методом ПЦР), несколько реже — анти-HCV IgM и IgG. Исключение хронического ВГС осуществляется на основании выявления минимальных изменений в гепатобиоптатах, отсутствия фиброза и анти-K54 в крови.

Рекомендации по обследованию:

1. Пациентам с подозрением на острую или хроническую HCV-инфекцию первоначально показано исследование HCV Ab.

2. Исследование HCV РНК показано следующим категориям пациентов:

- а) с позитивным тестом на HCV Ab;
- б) лицам, которым планируется противовирусная терапия; им показано проведение количественной ПЦР для определения исходного значения вирусной нагрузки (HCV РНК);
- в) пациентам с иммуносупрессией, имеющим признаки заболевания печени и негативный результат HCV Ab, и лицам с подозрением на ОВГС.

Таблиця 1. Диагностика острой и хронической HCV-инфекции и интерпретация результатов обследования

| Anti-HCV | HCV РНК | Интерпретация показателей |
|----------|---------|---|
| + | + | Острая или хроническая HCV-инфекция в зависимости от клинических проявлений |
| + | - | Разрешение HCV-инфекции; острая HCV-инфекция в период низкой вирусемии |
| - | + | Ранний период острой HCV-инфекции; хроническая HCV-инфекция у пациентов с иммунодефицитом; ложноположительный результат HCV РНК |
| - | - | Отсутствие HCV-инфекции |

3. Определение генотипа HCV показано всем пациентам, инфицированным вирусом, до начала противовирусной терапии, с целью выбора дозы препаратов, длительности лечения и определения его ожидаемой эффективности.

Прогноз. Выписка и диспансерное наблюдение осуществляются как при ВГВ. В целом в 60–80 % случаев острой HCV-инфекции наступает хронизация.

Методы диагностики вирусного гепатита С

В лабораторной диагностике и мониторинге HCV-инфекции используют два основных подхода:

— серологические методы, основанные на обнаружении специфических антител к HCV (анти-HCV антител);

— молекулярно-биологические методы, основанные на обнаружении РНК вируса.

Методы анализа, основанные на обнаружении анти-HCV антител, используются как для скрининга, так и для диагностики HCV-инфекции. *Специфичность* современных тест-систем для иммуноферментного анализа (ИФА) анти-HCV антител *превышает 99 %*.

Для выявления РНК HCV используют как качественные, так и количественные методы анализа. Ранее качественный анализ был более чувствителен, чем количественный. С появлением методов, основанных на полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и транскрипционно-опосредованной амплификации с нижним порогом чувствительности 10–15 МЕ/мл, необходимость в качественном определении РНК HCV постепенно отходит на второй план. *Количественные методы определения РНК HCV дают представление о вирусной нагрузке, имеющей все большее значение для прогноза и мониторинга терапии вирусного гепатита С.*

В случае выполнения ПЦР в МЛ «ДЛА» специалисты получают результат с максимальной чувствительностью данного исследования в Украине — 15 МЕ/мл.

Генотипирование HCV играет важную роль для определения оптимальной длительности терапии и прогнозирования вероятности ответа на нее [11].

Ранее биопсия печени считалась золотым стандартом для определения степени фиброза печени, однако ее недостатки ставят под вопрос клиническую ценность данной диагностической процедуры. В первых исследованиях, посвященных лечению вирусного гепатита С, без результатов биопсии ведение больных представлялось почти невозможным. Появ-

ление более действенных методов лечения породило сомнения в целесообразности выполнения биопсии, при которой возможны осложнения и диагностические ошибки.

Наблюдения за естественным течением инфекции показывали, что у 85 % больных, перенесших острый вирусный гепатит С, вирус не элиминируется из организма. Цирроз печени, развивающийся вследствие вирусного гепатита С, может привести к дальнейшему возникновению печеночной недостаточности.

Серологический метод применяется как при скрининге, так и при диагностике HCV-инфекции. Anti-HCV — исследуется плазма или сыворотка с помощью иммуноферментного анализа или метода хемилюминесценции. *Специфичность более 99 %*.

Причиной ложноположительных результатов может быть низкая вирусная нагрузка у лиц с выраженной иммуносупрессией, например у ВИЧ-инфицированных; реципиентов трансплантатов органов; при наличии гипо- и агаммаглобулинемии, а также у пациентов, находящихся на гемодиализе.

Молекулярный метод — полимеразная цепная реакция для качественного и количественного определения HCV РНК.

Качественный метод используется при проведении диагностического поиска и исключения ВГС. *Основным при проведении лечения является ПЦР, количественное определение в режиме реального времени (real-time), имеющее нижний лимит определения HCV РНК 15–50 МЕ/мл. С учетом высокой чувствительности ПЦР в режиме реального времени она признана оптимальной в оценке эффективности противовирусной терапии [10]. На сегодня МЛ «ДЛА» предложена максимальная чувствительность данного исследования в Украине — 15 МЕ/мл.*

Все современные молекулярные методы диагностики HCV РНК обладают высокой чувствительностью — 98–99 %.

В 1997 г. ВОЗ приняла решение о первом международном стандарте диагностики HCV РНК. Измерение HCV РНК стало производиться в МЕ/л, а не в копиях вируса. **Важно!** Для оценки устойчивого вирусологического ответа (УВО) вирусологическую нагрузку целесообразно измерять одним и тем же выбранным методом.

Определение генотипа HCV — метод применяется в эпидемиологических целях и в клинической практике для прогнозирования лечения и определения его длительности.

В Украине наиболее широко распространен 1-й (1a и 1b) генотип HCV, меньше 3-й, остальные встречаются крайне редко. Менее чем в 5 % случаев генотип не удастся установить. В качестве возможных причин рассматриваются низкая вирусная нагрузка и очень высокая изменчивость генома вируса.

Диагностика острой и хронической HCV-инфекции включает исследование HCV Ab и HCV РНК и основана на надлежащей интерпретации клинических и лабораторных данных. Инфицирование вирусом гепатита С сопровождается появлением HCV РНК в сыворотке крови и обычно опережает обнаружение HCV Ab. Так, HCV РНК может быть определена через 2 нед. от мо-

мента инфицирования HCV, в то время как anti-HCV — не ранее чем через 8–12 нед. Эти маркеры HCV-инфекции могут встречаться в различных комбинациях, что требует правильной интерпретации.

Заключение

Всестороннее комплексное обследование больного с ВГС, включающее биохимическое, серологическое и молекулярно-биологическое исследование, позволяет правильно оценить состояние проблемы и принять верное решение о плане дальнейшего лечения, включая выбранный препарат и сроки проводимой терапии.

МЛ «ДИЛА» предлагает оптимальные комплексные решения для диагностики и мониторинга эффективности противовирусной терапии при вирусном гепатите В и С, регламентированные EASL, Recommendations on Treatment of Hepatitis B, 2012; EASL, Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2015

КДВ № 001 «Диагностика гепатита В перед интерферонотерапией»

HBsAg вируса гепатита В, антитела общие к HBsAg вируса гепатита В, HBeAg вируса гепатита В, антитела общие к HBeAg вируса гепатита В, обнаружение ДНК вируса гепатита В методом REAL TIME ПЦР — кровь (количественное определение), АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, билирубин общий, билирубин прямой, белковые фракции, глюкоза (венозная кровь), панкреатическая альфа-амилаза, холестерин, ГГТП, щелочная фосфатаза общая, Т3 своб., Т4 своб., АТТГ, АТПО, альфа-фетопротеин (АФП); скрининг заболеваний соединительной ткани (антинуклеарные антитела к антигенам (U1-RNP; SS-A/Ro; SS-B/La; centromere B; Scl-70; Jo-1; fibrillarin, RNA Pol III; Rib-P; PM-Scl; PCNA; Mi-2; Sm; Ds-DNA).

Срок исполнения — 5 (6,5) дней.

КДВ № 002 «Диагностика гепатита В перед терапией противовирусными препаратами прямого действия»

HBsAg вируса гепатита В, антитела общие к HBsAg вируса гепатита В, HBeAg вируса гепатита В, антитела общие к HBeAg вируса гепатита В, обнаружение ДНК вируса гепатита В методом REAL TIME ПЦР — кровь (количественное определение), АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, билирубин общий, билирубин прямой.

Срок исполнения — 5 (6,5) дней.

КДВ № 004 «Мониторинг эффективности лечения гепатита В — вирусологический ответ»

Антитела общие к HBsAg вируса гепатита В, антитела общие к HBeAg вируса гепатита В, обнару-

жение ДНК вируса гепатита В методом REAL TIME ПЦР — кровь (количественное определение), АЛТ, АСТ, общий анализ крови развернутый, мочевины, креатинин, билирубин общий, билирубин прямой, протромбиновый тест (протромбиновое время в секундах, процент протромбина по Квику, МНО).

Срок исполнения — 5 (6,5) дней.

КДВ № 23 «Диагностика гепатита С для выбора тактики лечения»

Обнаружение РНК вируса гепатита С методом REAL TIME ПЦР (количественное определение), генотипирование РНК вируса гепатита С (1, 2, 3) методом REAL TIME ПЦР — кровь, биопат и др. (качественное определение). Иммуногенетика. Интерлейкин 28В (IL-28В).

Срок исполнения — 3 дня.

КДВ № 12 «Скрининг гепатита В и С»

Антитела к вирусу гепатита С — скрининг (Anti-HCV), антитела общие к HBsAg гепатита В.

Срок исполнения — 1 (2) день.

КДВ № 93 «Диагностика гепатита В»

HBsAg вируса гепатита В, антитела общие к HBsAg вируса гепатита В, антитела общие к HBsAg вируса гепатита В, антитела к HBsAg вируса гепатита В IgM, HBeAg вируса гепатита В, антитела общие к HBeAg вируса гепатита В.

Срок исполнения — 1 (2) день.

Список литературы

1. Бурневич Э.З. Неинвазивные серологические маркеры фиброза печени / Э.З. Бурневич, М.С. Краснова // *Гепатол. форум.* — 2007. — № 2 — С. 18-22.
2. Губергеріц Н.Б. Хронічні гепатити та цирози печінки. Сучасні класифікація, діагностика та лікування. — К.: Віпол, 2010. — 319 с.
3. Гураль А.Л. Гепатит С: проблемы эпидемиологии // *Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы.* — К., 2001. — С. 21-24.
4. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев, К.В. Козлов. — СПб.: Фолиант, 2012. — 304 с.
5. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 423 с.
6. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты в клинической практике. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: Теза, 1998. — 330 с.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство: Пер. с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: Гэотар Медицина, 1999. — 864 с.
8. Hepatitis C virus — related cryoglobulinemic glomerulonephritis: long — term remission after antiviral therapy / P. Rossi, T. Bertani, P. Baio [et al.] // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 63. — P. 2236-2241.
9. Keeffe E., Smith C., Lyche K. C1FN Study Group: Predictive values of the timing of ALJ I and HCV RNA responses in defining patients who will have a virologic-sustained response after six months of interferon therapy (abstract) / Keeffe E., Smith C., Lyche K. // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 114. — P. 1271-1277.
10. Shiftman M.L. Relationship between biochemical, virological and histological response during interferon treatment of chronic hepatitis C / Shiftman M.L., Hofmann C.M., Thompson L.B. [et al.] // *Hepatology.* — 1997. — Vol. 26, № 3. — P. 780-785.
11. Tong M.J. Treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon: a multicenter randomized, controlled trial / Tong M.J., Reddy K.R., Lee W.M. [et al.] // *Hepatology.* — 1997. — Vol. 26, № 3. — P. 747-754.

Получено 18.10.15 ■

Дуда О.К., Бойко В.О., Агафонкіна І.М., Яковлева А.В.
Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика
МЛ «ДІЛА»

ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С: СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ (КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ)

Резюме. Розглянуто питання сучасної діагностики вірусного гепатиту С, що визначає тактику подальшого ведення і лікування таких хворих. Подано сучасні серологічні та молекулярно-біологічні методи обстеження хворого на вірусний гепатит С.

Ключові слова: вірусний гепатит С, діагностика вірусного гепатиту С, серологічні, молекулярно-біологічні методи.

Duda O.K., Boiko V.O., Ahafonkina I.M., Yakovlieva A.V.
National Medical Academy of Postgraduate Education
named after P.L. Shupyk, Kyiv
Medical Laboratory «DILA», Kyiv, Ukraine

VIRAL HEPATITIS C: MODERN DIAGNOSTICS (CLINICAL LECTURE)

Summary. The article deals with the problem of modern diagnosis of viral hepatitis C that determines the approach to further management and treatment of such patients. Modern serological and molecular biological methods for examination of a patient with viral hepatitis C are presented.

Key words: viral hepatitis C, viral hepatitis C diagnosis, serological, molecular biological methods.