

А.И. Салоникиди, Е.А. Чебалина, А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, Ю.А. Сотник

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРЕЕМСТВЕННОСТИ В ПРЕПОДАВАНИИ ВОПРОСОВ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ: ПОЗИЦИИ ИНФЕКЦИОНИСТА И ТЕРАПЕВТА

Согласно данным ВОЗ, хронические заболевания печени являются одними из наиболее распространенных, при этом их число за последние годы резко возросло. Из зарегистрированных сегодня в мире более 2 млрд человек с различными патологиями гепатобилиарной системы, подавляющее большинство составляют больные хроническими вирусными гепатитами (ХВГ). Клиническая значимость ХВГ определяется их серьезным прогнозом в связи с тенденцией к быстрому прогрессированию (особенно при умеренной и высокой активности ХВГ) в цирроз печени (ЦП) и высоким риском развития гепато-целлюлярной карциномы (ГЦК). За последние 10 лет число лиц с ЦП в исходе ХВГ увеличилось почти в 2,5 раза, и в последующие годы актуальность проблемы ХВГ будет только возрастать [1-4].

Следует отметить, что в поле зрения врачей-инфекционистов попадает лишь малая толика больных ХВГ. По причине частого бессимптомного течения, а также многообразных внепеченочных проявлений основная масса пациентов с ХВГ обращается к врачам общей практики, терапевтам и даже врачам «узких» специальностей – невропатологам, нефрологам, ревматологам. При этом тактика серологического обследования больных как в режиме скрининга, так и при наличии явных признаков диффузного поражения печени до сих пор представляет серьезную проблему для врачей первичного звена системы здравоохранения и специалистов более высокого уровня [5-7].

Если вопросы диагностики ХВГ достаточно подробно рассматриваются при подготовке врачей-инфекционистов, то, к сожалению, приходится констатировать, что рассмотрению этой проблемы уделено недопустимо малое внимание при обучении специалистов терапевтического профиля как додипломного, так и последипломного уровней. Лекции и практические занятия по данной теме представлены лишь в рабочих программах ординатуры, профессио-

нальной переподготовки (ПП) и повышения квалификации (ПК) по гастроэнтерологии. Вместе с тем, столь значимые с клинической точки зрения проблемы теряются в огромных по диапазону рассматриваемых проблемных темах, посвященных в целом заболеваниям печени и желчевыводящих путей (учебная программа интернатуры по терапии) или всех диффузных поражений печени (учебная программа ординатуры по терапии), в учебных программах по подготовке «узких» специалистов терапевтического профиля (например, ревматологов) вопросы, касающиеся ХВГ, отсутствуют.

С целью повышения качества оказываемой помощи больным ХВГ (т.е. улучшения выявляемости этих заболеваний, своевременного высокоэффективного лечения), а также учитывая потребности неуклонно развивающегося компетентностного подхода в непрерывном медицинском образовании (НМО) врачей различных спецификаций и уровней представляется важным напомнить наиболее обоснованную тактику серологического подтверждения/исключения ХВГ и обсудить целесообразность отражения этих вопросов в программах обучения врачей терапевтических специальностей на уровне последипломного образования.

Первые клинические признаки ХВГ, заставляющие пациента обращаться к врачам (тяжесть/ноющие боли в правом подреберье, ощущение горечи во рту, кожный зуд, перемежающаяся желтуха) часто появляются спустя годы или десятилетия после инфицирования. Перечисленные жалобы, а также выявленная гепатоспленомегалия могут инициировать назначение врачами-терапевтами общеклинических анализов и лабораторных маркеров активности поражения печени (сывороточные трансаминазы, фракции билирубина). Однако различ-

ные внепеченочные проявления – немотивированная слабость, снижение работоспособности, потеря массы тела и лихорадка, эмоциональная лабильность, нарушение сна, снижение аппетита, артралгии и полиартриты, миалгии, центральные и периферические невралгии, различного рода кожные высыпания, изменения слизистой глаз, полости носа и рта – вынуждают пациентов обращаться к врачам разных специальностей, которые не связывают данную симптоматику с хроническим поражением печени. Кроме того, часть больных вышеперечисленные жалобы расценивают как реакцию организма на стрессы, избыточные нагрузки, воздействие других факторов внешней среды [1, 3]. Следует подчеркнуть, что ассоциированными с ХВГ признаны многочисленные ревматические заболевания (болезнь Бехчета, криоглобулинемия, ревматическая фибромиалгия, многие системные васкулиты, болезнь Рейно, болезнь Шегрена), заболевания почек (мембранопролиферативный или мезангиокапиллярный гломерулонефрит), крови (множественная миелома, неходжкинская лимфома), кожи (плоский лишай), глаз (склерит, прогрессирующее краевое изъязвление роговицы – болезнь Мурена) [2, 3]. Таким образом, больные ревматологического и нефрологического профиля также нуждаются в своевременном тестировании на ХВГ.

Для первичной серологической оценки ХВГ целесообразно использовать серологические маркеры скринингового уровня, представленные в таблице 1.

Исследование указанных маркеров ХВГ целесообразно назначить лицам без клинических проявлений, относящимся к группам высокого риска инфицирования гемоконтактными ХВГ, или обследующимся по собственному желанию, а также лицам с впервые выявленными клинико-лабораторными проявлениями диффузного поражения печени.

Поскольку основной механизм заражения ХВГ парентеральный (при переливании крови, контакте с инфицированными медицинскими инструментами, введении внутривенных наркотиков, процедурах татуажа и других подобных манипуляциях, актуальны также половой и перинатальный пути инфицирования), в груп-

пы высокого риска заражения ХВГ входят: инфицированные вирусом иммунодефицита человека, пациенты наркологических и кожно-венерологических кабинетов / стационаров; потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры; лица, имеющие беспорядочные половые связи; гомосексуалисты; лица, состоящие в тесном контакте (бытовом или половом) с инфицированными HBV и HCV; лица, подвергавшиеся процедурам маникюра, татуажа и пирсинга; пациенты отделений гемодиализа и трансплантологии; доноры и реципиенты крови/тканей/органов/спермы; дети, рожденные от больных ХВГ матерей; медицинские работники. Такой скрининг должен проводиться каждые 6-12 месяцев как в ходе наблюдения за пациентами с ХВГ В и С, так и детям, рожденным от инфицированных этими гепатитами матерей, в возрасте 2, 6 и 12 месяцев [4, 5, 8].

Серологические маркеры, используемые для верификации ХВГ (табл. 2.), позволяют подтвердить наличие в крови пациентов структурных частиц (антигенов) вирусов гепатита, их генетического (ядерного) материала (ДНК/РНК), различных групп антител к ним (IgM и IgG), установить вирусную нагрузку – количество копий ДНК или РНК в единице объема сыворотки, и в конечном итоге – выбрать адекватную лечебную тактику и мониторировать течение ХВГ в ходе лечения. Определение антител к структурным частям вирусов гепатита HBV и HCV в суммарном виде или отдельно (в виде IgG или IgM) проводится методами иммуноферментного анализа различной степени точности, реже с помощью высокочувствительного иммуноблоттинга; определение антигенных структур HBV – HBsAg, HBeAg – методом ИФА различной чувствительности; выделение ядерного (генетического) материала вируса (ДНК для HBV и РНК для HCV) – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) качественно или количественно, в т.ч. высокочувствительными модификациями; генотипирование вирусов (прежде всего HCV) – методами ПЦР различной чувствительности [5-8].

Таким образом, представляется целесообразной следующая тактика клинико-лабораторной диагностики ХВГ, рекомендуемая к исполнению врачами различного профиля:

Таблица 1.

Скрининговые маркеры ХВГ

Вирусные гепатиты	Маркеры
Гепатит В (HBV)	HBsAg (поверхностный антиген)
Гепатит С (HCV)	Суммарные антитела к HCV

Таблица 2.

Серологические маркеры, верифицирующие ХВГ

Вирусы гепатита	Серологические маркеры
Гепатит В (HBV)	HBsAg и антитела к HBsAg HBeAg и антитела к HBeAg IgM к HBcor-Ag IgG к HBcor-Ag ДНК HBV методом ПЦР
Гепатит С (HCV)	IgM к HCV IgG к HCV РНК HCV методом ПЦР
Гепатит D (HDV) *	IgM HDV IgG HDV РНК HDV методом ПЦР

Примечание: * – диагностика проводится лицам с верифицированным гепатитом В

1) в группах высокого риска заражения ХВГ (см. выше) показано регулярное определение скрининговых маркеров HBV (HBsAg) и HCV (суммарные антитела);

2) скрининговые обследования на ХВГ должны быть также обязательной частью обследования больных с клиничко-лабораторными признаками диффузного поражения печени (в частности, повышенные уровни сывороточных аминотрансфераз) и почек (любой клинический вариант гломерулонефрита), а также с подозрением на любые ревматические заболевания, причем эти обследования должен назначать врач любого профиля, не дожидаясь консультации инфекциониста;

3) при положительных результатах скрининговых маркеров ХВГ показано проведение полноценного клиничко-лабораторного (общеклинические исследования, определение билирубина и трансаминаз сыворотки) и инструментального обследования: кроме ультразвукового сканирования (УЗИ) печени, желчного пузыря, внепеченочных желчных путей поджелудочной железы, селезенки, портальной и селезеночной вен, при необходимости должна быть выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, после чего больной может быть направлен к врачу-инфекционисту;

4) в некоторых случаях параллельно с диагностикой ХВГ может потребоваться исключение и других причин хронических поражений печени (алкогольный/неалкогольный стеатогепатит, аутоиммунный гепатит, лекарственно-индуцированное поражение печени, болезнь Коновалова-Вильсона, гемохроматоз и др.);

5) следует помнить, что высокая активность диффузного поражения печени любого генеза может сопровождаться синдромом мезенхимального воспаления (гипергаммаглобулинемия, повышение уровней скорости оседания

эритроцитов крови и С-реактивного белка), высоким титром ревматоидного фактора, наличием антител к печеночным клеткам, а указанные признаки не исключают наличие ХВГ;

6) у лиц с персистирующим повышением прямой фракции билирубина в сочетании с признаками нарушения синтетической функции печени (гипоальбуминемия, снижение активности холинэстеразы в сыворотке крови, увеличение протромбинового времени международного нормализующего отношения или снижение протромбинового индекса) следует рассматривать как маркеры становления ЦП. Маркером ГЦК служит увеличение концентрации α -фетопротейна в сыворотке крови более 100 мкг/л.

Описанная тактика должна быть отражена в образовательном процессе как додипломного, так и последипломного уровня подготовки врачей различных специальностей. Анализ методической документации кафедр факультета интернатуры и последипломного образования, готовящих специалистов терапевтического профиля, позволил выявить ряд дефектов в распределении часов, отведенных на обсуждение вопросов, касающихся ХВГ. Если в рабочих программах и учебных планах интернатуры и ПП по терапии, ординатуры по гастроэнтерологии, ПП по нефрологии выделены часы на смежные циклы на кафедре инфекционных болезней, где диагностика ХВГ преподается, то в целом ряде других рабочих программ (ординатуры и ПК по терапии, ПК по нефрологии, а также ПП и ПК по ревматологии) это не предусмотрено. С учетом несомненной медицинской и социальной значимости рассматриваемой проблемы, с целью повышения качества и обеспечения необходимой преемственности в преподавании вопросов диагностики ХВГ, считаем целесообразным включение соответствующих разделов в рабочие программы и учебные планы по всем дисциплинам терапевтического профиля.

ВЫВОДЫ

1. Первичной диагностике ХВГ должно быть отведено важное место в клинической практике любого уровня и направления: от семейного врача и врача клиники профосмотров до терапевта, ревматолога, нефролога, гематолога, дерматолога, общего хирурга и окулиста.

2. Исследование скрининговых маркеров ХВГ (чаще HBsAg и суммарные антитела к HCV) следует проводить всем лицам групп риска в возрасте от 20 до 40 лет даже без предварительного исследования функциональных печеночных показателей (билирубин и сывороточные трансаминазы) – т.е. на уровне профилактических обследований у семейных врачей или в соответствующих лечебных учреждениях. Положительные результаты скрининговых тестов на ХВГ являются основанием для выполнения общеклинических анализов крови и мочи, функциональных печеночных проб, УЗИ органов брюшной полости в связи с необходимостью последующей консультации инфекциониста.

3. Врач-инфекционист определяет выбор дополнительных исследований – верифицирующих маркеров ХВГ, а при необходимости – и других клинико-лабораторных и инструментальных методов оценки состояния печени (КТ, эластометрия и т.д.), а также решает вопрос о целесообразности противовирусной терапии и выборе ее тактики.

4. Для пациентов с ХВГ, которым по различным причинам этиотропная терапия не проводится, должно быть организовано диспансерное наблюдение врачом-инфекционистом по месту

жительства. Диспансерное наблюдение включает проведение патогенетической терапии, контроль показателей общеклинических анализов мочи и крови, уровня билирубина и трансаминаз (1 раз в 3-4 месяца) и УЗИ органов брюшной полости (1 раз в год). При отсутствии в медицинском учреждении врача-инфекциониста диспансерное наблюдение больных ХВГ может осуществлять врач общей практики или терапевт с периодической консультацией инфекциониста в лечебном учреждении более высокого уровня.

5. Своевременно выполненные в лечебных учреждениях I-II уровня адекватные тесты на ХВГ открывают для многих больных путь к адекватной противовирусной терапии, позволяющей достичь замедления прогрессирования заболевания печени, а, следовательно – снижения риска формирования ЦП и развития ГЦК.

6. Преподавание указанных позиций скрининга/верификации ХВГ должны найти отражение в адекватном объеме в образовательных программах и учебно-тематических планах последипломного уровня подготовки врачей терапевтических специальностей – в рамках ГОО ВПО ДОННМУ ИМ .М. ГОРЬКОГО это касается, в частности, ординатуры и ПК по терапии, ПК по нефрологии, ПП и ПК по ревматологии. Надеемся, что формат непрерывного медицинского образования позволит максимально расширить возможности освещения практическим врачам всех специальностей наиболее актуальных проблем клинической медицины, каковыми представляются и вопросы скрининга/верификации ХВГ.

А.И. Салоникиди, Е.А. Чебалина, А.Э. Багрий, М.В. Хоменко, Ю.А. Сотник

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРЕЕМСТВЕННОСТИ В ПРЕПОДАВАНИИ ВОПРОСОВ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ: ПОЗИЦИИ ИНФЕКЦИОНИСТА И ТЕРАПЕВТА

Статья посвящена диагностическим аспектам хронических вирусных гепатитов (ХВГ). Приводятся данные относительно распространенности и клинической значимости ХВГ, сложности их диагностики вследствие бессимптомного течения, а также широкого спектра внепеченочных проявлений. Обсуждаются вопросы применения методов серологической диагностики ХВГ скринингового и верифицирующего уровней, клинические группы, которым показаны

вышеуказанные исследования согласно действующим в настоящее время отечественным и международным Рекомендациям, а также отражение вопросов диагностики ХВГ в программах последипломного обучения специалистов различных направлений терапевтического профиля.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, подходы серологической оценки

A.I. Salonikidi, E.A. Chebalina, A.E. Bagriy, M.V. Khomenko, Yu.A. Sotnik

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

SUCCESSION IN TEACHING OF CHRONIC VIRUS HEPATITIS DIAGNOSTIC APPROACHES ENSURING: INFECTOLOGIST'S AND INTERNIST'S POSITIONS

The review is devoted to clinical aspects of chronic virus hepatitis with focusing on serologic diagnostic approaches in different patient's categories according to clinical peculiarities and extrahepatic manifestations. Diagnostic approaches presented according to cur-

rent Guidelines and necessity of postgraduated education programs for different internal profiles specialist's coordination are discussed.

Key words: chronic virus hepatitis, serologic diagnostic approaches.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO global hepatitis report 2017. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. Papatheodoridis G., Buti M., Cornberg M., Janssen H.L., Mutimer D., Pol S., Raimondo G., Dusheiko G., Lok A., Marcellin P. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2012; 57 (1): 167-185. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010
3. Лок А.С.Ф., МакМахон Б.Дж. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотерапия.* 2007; 9 (4): 292-328. URL: http://resistance.ru/cmasc/pdf/9_4_292.pdf
4. Brook G., Brockmeyer N., van de Laar Th., Schellberg S., Winter A. 2017 European Guideline for screening, prevention and initial management of hepatitis B and C infection in sexual health settings. URL: <https://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2017/IUSTIEuropeHepatitis2017.pdf>
5. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Климова Е.А., Маевская М.В., Знойко О.О., Максимов С.Л., Маев И.В., Павлов Ч.С., Малышев Н.А., Блохина Н.П., Никитин И. Г., Михайлов М.И., Кожевникова Г.М., Лобзин Ю.В., Рахманова А.Г., Жданов К.В., Чуланов В.П., Шахгильдян И.В., Богомолов П.В., Мойсюк Я.Г., Чжао А.В., Андрейцева О.И. Диагностика больных вирусным гепатитом С. Клинические рекомендации. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2013; 2: 40-44. URL: <https://arvt.ru/sites/default/files/rf-recom-gep-C-2014.pdf>
6. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В., Знойко О.О., Дудина К.Р., Кареткина Г.Н., Климова Е.А., Максимов С.Л., Мартынов Ю.В., Маев И.В., Павлов Ч.С., Федосина Е.А., Буверов А.О., Абдурахманов Д.Т., Малышев Н.А., Никитин И.Г., Мойсюк Я.Г., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Кожевникова Г.М., Жданов К.В., Рахманова А.Г., Чуланов В.П., Шахгильдян И.В., Сюткин В.Е., Богомолов П.О. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2014; 3: 58-88. URL: http://www.gastro-j.ru/files/_2014_3_s8_1406993670.pdf
7. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.-M., Hwang J.P., Jonas M.M., Brown R.S. Jr., Bzowej N.H., Wong J.B. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67 (4): 1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800

REFERENCES

1. WHO global hepatitis report 2017. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. Papatheodoridis G., Buti M., Cornberg M., Janssen H.L., Mutimer D., Pol S., Raimondo G., Dusheiko G., Lok A., Marcellin P. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2012; 57 (1): 167-185. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010
3. Lok A.S.F., MakMakhon B.Dzh. Khronicheskii gepatit V: prakticheskie rekomendatsii Amerikanskoi assotsiatsii po izucheniyu zabolevanii pecheniya. *Klin. mikrobiol. antimikrob. khimioterapiya.* 2007; 9 (4): 292-328. URL: http://resistance.ru/cmasc/pdf/9_4_292.pdf
4. Brook G., Brockmeyer N., van de Laar Th., Schellberg S., Winter A. 2017 European Guideline for screening, prevention and initial management of hepatitis B and C infection in sexual health settings. URL: <https://www.iusti.org/regions/europe/pdf/2017/IUSTIEuropeHepatitis2017.pdf>
5. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Klimova E.A., Maevskaya M.V., Znoiko O.O., Maksimov S.L., Maev I.V., Pavlov Ch.S., Malyshev N.A., Blokhina N.P., Nikitin I. G., Mikhailov M.I., Kozhevnikova G.M., Lobzin Yu.V., Rakhmanova A.G., Zhdanov K.V., Chulanov V.P., Shakhgil'dyan I.V., Bogomolov P.V., Moisyuk Ya.G., Chzhao A.V., Andreitseva O.I. Diagnostika bol'nykh virusnym gepatitom S. Klinicheskie rekomendatsii. *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* 2013; 2: 40-44. URL: <https://arvt.ru/sites/default/files/rf-recom-gep-C-2014.pdf> (in Russian).
6. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maevskaya M.V., Znoiko O.O., Dudina K.R., Karetkina G.N., Klimova E.A., Maksimov S.L., Martynov Yu.V., Maev I.V., Pavlov Ch.S., Fedosina E.A., Bueverov A.O., Abdurakhmanov D.T., Malyshev N.A., Nikitin I.G., Moisyuk Ya.G., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kozhevnikova G.M., Zhdanov K.V., Rakhmanova A.G., Chulanov V.P., Shakhgil'dyan I.V., Syutkin V.E., Bogomolov P.O. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii i Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po diagnostike i lecheniyu vzroslykh bol'nykh gepatitom V. *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.* 2014; 3: 58-88. URL: http://www.gastro-j.ru/files/_2014_3_s8_1406993670.pdf (in Russian)
7. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., Chang K.-M., Hwang J.P., Jonas M.M., Brown R.S. Jr., Bzowej N.H., Wong J.B. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018; 67 (4): 1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800