



АРХАНГЕЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

# Вирусные гепатиты

Агафонов В.М.

2017

# Вирусные гепатиты (лат. Hepatitis viruses)

группа вирусных инфекционных заболеваний, которые характеризуются воспалением ткани печени, общетоксическими проявлениями, желтухой, гепатоспленомегалией и рядом внепеченочных поражений.

# Вирусные гепатиты (лат. Hepatitis viruses)

группа инфекционных заболеваний, вызываемых гепатотропными вирусами, которые характеризуются различными путями передачи и многообразием клинических форм, от легких и латентных до тяжелых и фулминантных и от острых до хронических.

Вирус	Семейство	Нуклеиновая кислота	Оболочка
<b>ВГА</b>	Picornaviridae	+РНК	Нет
<b>ВГВ</b>	Herpadnaviridae	Неполная кольцевая -ДНК	Есть
<b>ВГС</b>	Flaviviridae	+РНК	Есть
<b>ВГD</b>	Неклассифицирован	-РНК	Есть
<b>ВГЕ</b>	Hepeviridae	+РНК	Нет
<b>ВГG</b>	Flaviviridae	+РНК	Есть
<b>ВГ TTV</b>	Genus Anellovirus	-ДНК	Нет
<b>ВГ SEN</b>	Genus Anellovirus	-ДНК	Нет

# Гепатит может быть

## вызван:

- вирусами желтой лихорадки;
- вирусами герпесвирусами;
- вирусами краснухи;
- вирусами Коксаки;
- вирусами лихорадки Ласса;
- вирусы лихорадок Марбург-Эбола и некоторыми другими вирусами.

# История вопроса

- 1888 – гипотеза проф. С.П.Боткина об инфекционной природе гепатита (вирусный гепатит А);
- 1937 - Дж. Финдлей и Ф. Мак Коллум (США) доказали вирусную этиологию ВГА;
- 1970 – открытие вируса гепатита В (ВГВ);
- 1966 – открытие вируса гепатита G;
- 1973 – С.Фейнстон - открытие вируса гепатита А (ВГА);

# История вопроса

- 1977 - М. Ризетто обнаружил вирус гепатита D в ядрах гепатоцитов во время необычно тяжёлой вспышки сывороточного гепатита в Южной Европе.
- 1983 – открытие вируса гепатита E М. С.Балаяном
- 1988 - открытие вируса гепатита C (ВГС).

# Классификация вирусных гепатитов по типу возбудителя

- Гепатит А (Болезнь Боткина)
- Гепатит В (сывороточный гепатит) – **болеет 340 млн. чел.**
- Гепатит С – **болеет 170 млн. чел.**
- Гепатит D (дельта-инфекция, гепатит δ)
- Гепатит E
- Гепатит G
- Гепатит TTV и SEN, а также другие не идентифицированные вирусы.

# Классификация ВГ по способу заражения

- **ЭНТЕРАЛЬНЫЕ ГЕПАТИТЫ:**

- (Имеют только острую форму заболевания)
- Гепатит А
- Гепатит Е

- **ПАРЭНТЕРАЛЬНЫЕ ГЕПАТИТЫ:**

- (Имеют острую и хроническую формы заболевания)
- Гепатит В (сывороточный гепатит) – болеет 350 млн. чел.
- Гепатит С – болеет 170 млн.чел.
- Гепатит D (дельта-инфекция, гепатит δ)
- Гепатит G
- Гепатит SEN, TTV и другие не идентифицированные вирусы.

# ПЕРИОДЫ У ЭНТЕРАЛЬНЫХ ГЕПАТИТОВ:

- **Гепатит А** –

- Продромальный - от 5 до 7 дней

- Инкубационный - от 7 дней до 7 недель;

- **Гепатит Е** –

- Продромальный - от 1 до 10 дней.

- Инкубационный – от 14 до 50 дней.

# ИММУНИТЕТ

- Иммунная система заболевшего вырабатывает антитела (IgG), дающие **пожизненный** иммунитет от последующих заболеваний.
- Возможна также вакцинация, предотвращающая возможность заболевания на период до 10 лет.

- **Гепатит Е - острая вирусная инфекция, которая самостоятельно разрешается, не оставляя каких-либо последствий.**
- **Особенностью острой инфекции являются высокие показатели летальности у беременных, особенно в III триместре, которая колеблется от 5 до 25%.**  
**Механизмы разрушающего действия вирус гепатита Е на гепатоциты не ясны.**
- **После выздоровления развивается стойкий иммунитет.**

# Вірус гепатита В

## (Hepatitis B virus, HBV)

- Царство – віруси.
- Семейство - *Hepadnaviridae*
- (гепаднавіруси)
- Род: *Orthohepadnavirus*
- (ортогепаднавірус)
- Вид: *Hepatitis B virus*
- (Вірус гепатита В)
- Виділяють 8 генотипів вірусу: А, В, С, D, Е, G, SEN, TTV (А і D розпространені повсемістно).

# Семейство *Herpesviridae*. Вирус гепатита В

Вирион сферической формы, сложный, 42-45 нм, в центре 2 нитчатая циркулярно-замкнутая **ДНК**.

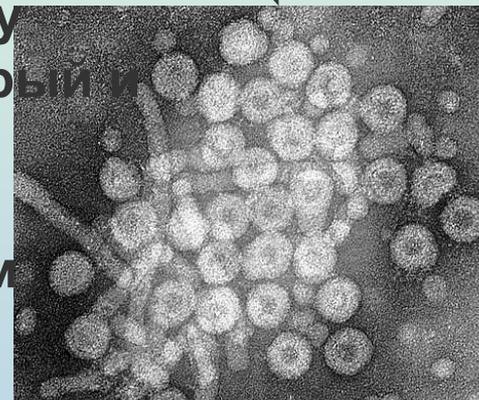
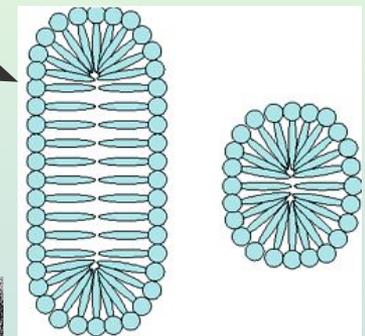
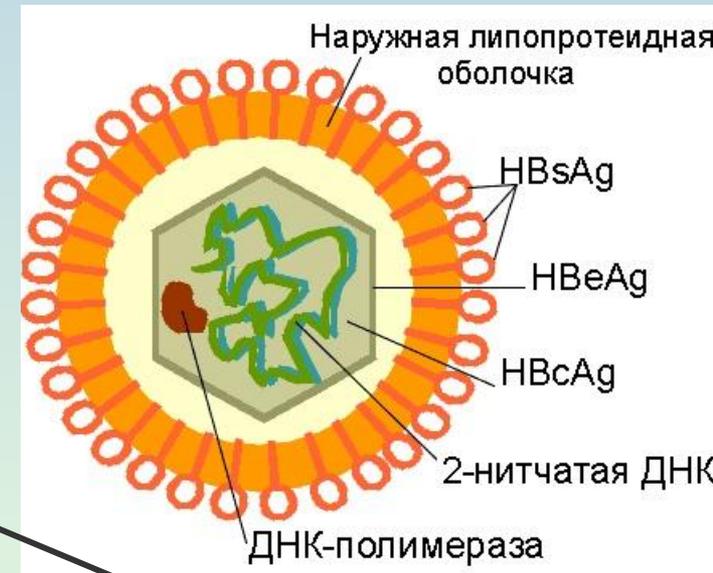
– нить полная, + нить дефектна на 15-60% по длине.

Капсид кубической симметрии.

**АГ- HB<sub>s</sub>**, синтезируется в большом количестве, часть циркулирует в крови в виде полых образований d – 22 нм, а длина 22 – 700 нм.

**АГ- HB<sub>c</sub>**, находится в составе вириона в ядрах гепатоцитов и в кровь не поступает, но при прохождении через мембрану клетки от него отделяется **HB<sub>e</sub>**, который и обнаруживается в крови.

**АГ- HB<sub>x</sub>** – трансактиватор вирусной транскрипции, участвует в вирусном канцерогенезе



# Антигенная структура ВГВ

- **HBsAg** – (австралийский антиген), может содержаться в цитоплазме гепатоцитов и в свободном состоянии в сыворотке крови больного. Обеспечивает постинфекционный и поствакцинальный иммунитет
- **HBcAg** – сердцевинный, обнаруживается только в биоптатах печени
- **HBeAg** – не связан с частицей Дейна, функция неизвестна
- **HBxAg** – способствует злокачественной трансформации печени

# РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- температуру – 20°C выдерживает до 10 лет.
- При температуре 100°C – погибает через 5 мин.
- Резистентность вируса повышается в присутствии белков сыворотки крови;
- Чувствителен к действию формалина, эфира, хлорамина.

# Интенсивность циркуляции ВГВ в мире



# Глобальные последствия распространения ХГВ

- **2 миллиарда жителей Земного шара имеют признаки HBV-инфекции**
- **В мире около 350 миллионов больных хроническим гепатитом В.**
- **Каждый год в Европе более 1 миллиона человек инфицируется и 36000 погибает от ВГВ.**
- **Гепатит В поражает вдвое больше людей, чем гепатит С.**
- **ГВ в 100 раз более контагиозен, чем ВИЧ-инфекция.**
- **25–40% - умирает от цирроза или рака печени**

- Среди россиян зарегистрировано 5 миллионов носителей HBsAg и более 7 миллионов больных ВГ, среди которых 5 миллионов богльных ХГВ
- От ХГ (включая цирроз и НСС) ежегодно погибает более 700 тысяч человек.

# Возраст инфицирования влияет на частоту хронизации гепатита В

Новорожденные → У **90%** развивается хроническая инфекция

Дошкольный возраст → У **30—50 %** развивается хроническая инфекция

Школьники, подростки, взрослые → У **1-5%** развивается хроническая инфекция

# Препараты для лечения хронического гепатита В

*В настоящее время одобрено шесть  
лекарственных препаратов :*

- *Интерферон альфа и гамма*
- *Пегилированный интерферон альфа2а*
- *Ламивудин (зефикс)*
- *Телбивудин (себиво)*
- **Энтекавир (бараклюд)**
- **Тенофовир (виреад)**

## Механизм передачи инфекции —

- кровоконтактный. Заражение происходит естественным (половой, вертикальный, бытовой) и искусственным (парентеральным) путями.
- Вирус присутствует в крови и различных биологических жидкостях — слюне, моче, сперме, влагалищном секрете, менструальной крови и др.

# Иммунитет

Обеспечивается антителами к HBsAg, которые появляются в сыворотке крови больного в остром периоде.

# Вакцины

- 1. Живая аттенуированная вакцина.
- 2. Культуральная концентрированная инактивированная для взрослых и детей (моновакцина и ассоциированная ВГА и ВГВ).

# Иммунитет



Обеспечивается антителами к HBsAg,  
которые появляются в сыворотке крови  
больного в остром периоде.

# ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В

(3-х кратное введение)

- ВАКЦИНА ПРОТИВ ГЕПАТИТА В РЕКОМБИНАНТНАЯ (Н-В-ВАХ II) MERCK SHARP & DOHME B.V., Нидерланды;
- Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная (Vaccinum hepatitis B DNA recombinant) Вектор-Фарм, Россия;
- ЭНДЖЕРИКС-В (ENGERIX-B) SMITHKLINE BEECHAM Biologicals, Великобритания-США.

# ДИАГНОСТИКА

- Обнаружение специфических антигенов в крови или их маркеров (HBsAg, анти-HBe, анти-HBc IgM антитела и HBc Ag – в пунктатах печени).
- При помощи ИФА или ПЦР методик.

# Вирус гепатита D

- Дефектный РНК-содержащий вирус рода *Deltavirus* семейства *Togaviridae*. Его выделяют только от пациентов, инфицированных вирусом гепатита В.
- **Дефектность вируса гепатита D** проявляется в полной зависимости от наличия вируса гепатита В. Соответственно, моноинфекция вирусом гепатита D абсолютно невозможна.

- Вирус гепатита D встречается исключительно в виде суперинфекции или коинфекции с вирусом гепатита В:
- Коинфекция гепатита D - одновременное заражение вирусами гепатитов В и D
- Суперинфекция гепатита D - заражение вирусом гепатита D человека, инфицированного вирусом гепатита В.

# Гепатит D

- Диагностика. В основном базируется на лабораторных исследованиях периферической крови.
- Широко применяется серологический метод.
- Лечение. Интерферонотерапия.

# Гепатит С

— антропонозное вирусное заболевание с парентеральным механизмом заражения, наиболее часто протекающее в виде посттрансфузионного гепатита с преобладанием безжелтушных и легких форм и склонное к хронизации.

# Источник инфекции – инфицированный человек:

- больные гепатитом С,
- латентные носители вируса.

## Пути передачи:

- при переливании инфицированной крови и её компонентов, пользование общими шприцами;
- половой и вертикальный пути передачи имеют второстепенное значение

# Инкубационный период:

- От момента заражения до клинических проявлений проходит от 2-х до 26-и недель.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ:

- В случае острого начала болезни начальный период длится 2-3 недели, и как при гепатите В, сопровождается суставными болями, слабостью, расстройством пищеварения.
- В отличие от гепатита В, подъём температуры отмечается редко.
- Желтуха так же малохарактерна для гепатита С.
- Психическая депрессия является единственным проявлением хронических вирусных гепатитов ещё до постановки диагноза и одним из внепечёночных проявлений ВГС.

# ОСЛОЖНЕНИЯ:

- Наибольшую опасность представляет собой хроническая форма болезни, которая нередко переходит в цирроз и рак печени.
- Хроническое течение развивается примерно у 70-80 % больных.

# ДИАГНОСТИКА

- Обнаружение РНК возбудителя при помощи ПЦР.
- Обнаружение вирусспецифических антител классов IgM и IgG.

# ЛЕЧЕНИЕ

- Этиотропное лечение при помощи рекомбинантного интерферона в комбинации с рибавирином.

# ИММУНИТЕТ

- Возможны повторные заболевания и реинфекция (наркоманы, больные гемофилией или находящиеся на гемодиализе).

# Вирус гепатита G

- Таксономическое положение **вируса гепатита G** остаётся невыясненным. Его условно относят к семейству Flaviviridae.
- Геном образован несегментированной молекулой +РНК. Нуклеокапсид организован по типу кубической симметрии.
- Имеет суперкапсид.

- Особую группу риска гепатита G составляют наркоманы (среди лиц, вводящих наркотики внутривенно, частота выявления РНК вируса гепатита G достигает 33-35%).
- Доказана возможность вертикального пути передачи вируса гепатита G от инфицированной матери к плоду.
- Гепатит G в большинстве случаев протекает как микст-инфекция с вирусным гепатитом С

## Лекарственная терапия:

**Острые вирусные гепатиты:** лечение преимущественно симптоматическое – дезинтоксикационная инфузионная терапия, энтеросорбенты, урсодезоксихолевая кислота при выраженном холестазае, в тяжёлых случаях – ГКС.

Специфическая противовирусная терапия показана при ОВГС. Обычно применяют интерферон альфа по 3 млн МЕ подкожно в течение 12-24 нед в комбинации с рибавирином, что позволяет существенно снизить риск развития ХГС.

# Арсенал противовирусных препаратов для лечения ХГВ

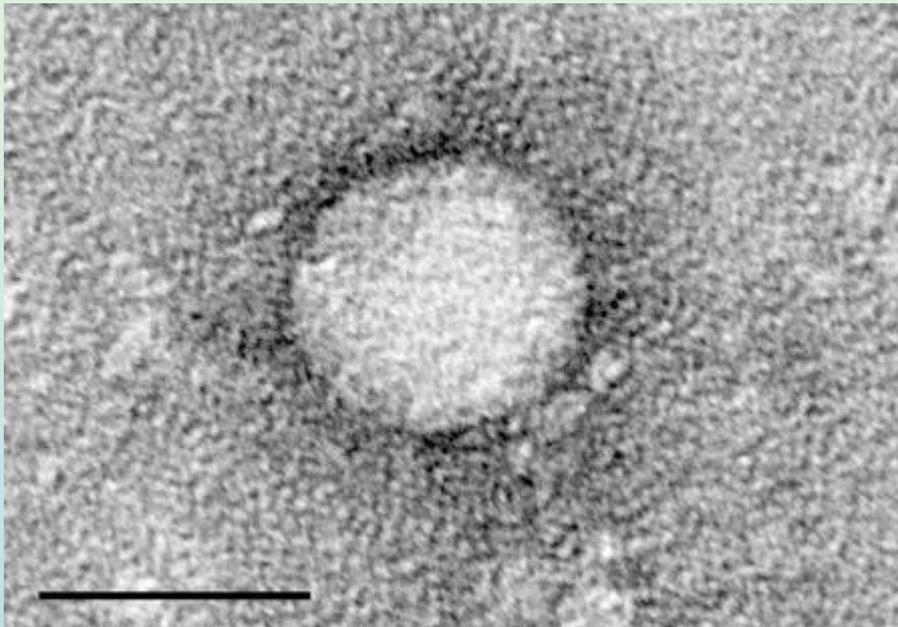


# Рекомендации по лечению ХГС (EASL.2009)

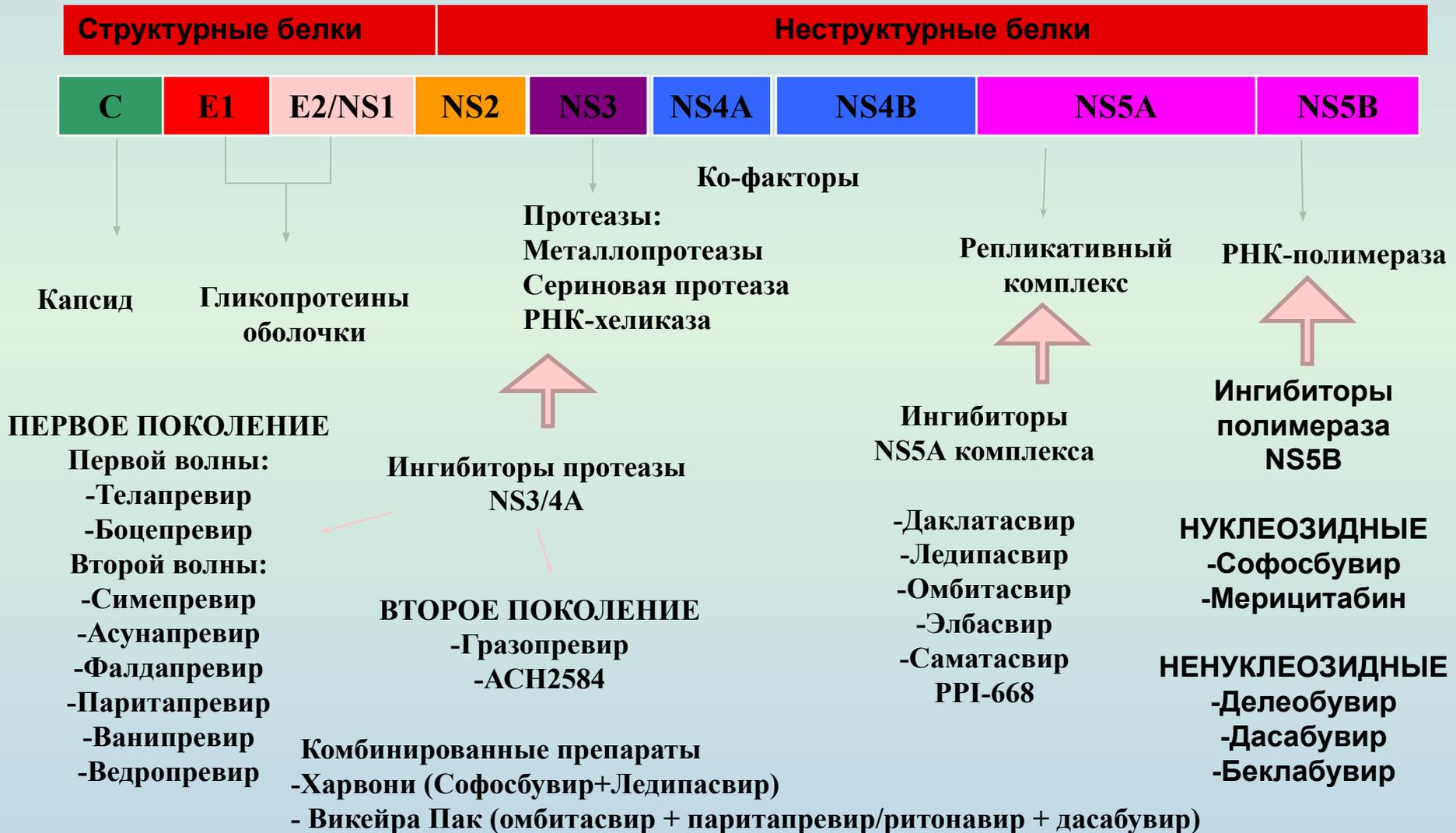
## Стандартная терапия

- Стандартные Интерфероны I типа (ИФН- $\alpha$ 2а, ИФН-  $\alpha$ 2в) + Ненуклеозидные аналоги (Рибавирин)
- Пег-ИФН-  $\alpha$  + Ненуклеозидные аналоги (Рибавирин)

# Перспективы противовирусной терапии ХГС



# Препараты с прямым противовирусным действием



## 3DAA – комбинация трех агентов прямого действия

**Ингибитор  
протеазы**

**Паритапревир**  
ABT-450/r

**Ингибитор  
NS5A**

**Омбитасвир**  
ABT-267

**Дасабувир**  
ABT-333

**Ингибитор полимеразы**

# Суточный режим приема препаратов в схеме

Утр Вечер

0 AM

PM



**Дасабувир**

1 таблетка x 2 раза в сутки

**Паритапревир/r +  
+ Омбитасвир**

2 таблетки x 1 раз в сутки

Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir, 150мг/100мг/25мг; dasabuvir, 250 mg BID

# Заключение

- Тройная терапия ХГС 1 генотипа с использованием ИП 1 поколения характеризуется высокой эффективностью и удовлетворительной переносимостью. Она показана как первичным больным, так и пациентам с отсутствием ответа на двойную терапию.
- Если пациент с ХГС 1 генотипа не ответил на тройную терапию с ингибиторами протеазы 1 поколения – следует дождаться регистрации новых препаратов с прямым противовирусным действием.
- У пациентов со 2 и 3 генотипом ВГС и отсутствием ответа на двойную терапию также целесообразно по возможности отсрочить лечение до регистрации новых схем ПВТ.

**Хронический вирусный гепатит D:** лечение хронического гепатита D до настоящего времени остается нерешенной проблемой. Рекомендуется использовать интерферон альфа в высоких дозах (9-10 млн МЕ подкожно через день в течение не менее 48 нед), однако эффективность такой терапии довольно низкая.

На долю вирусных гепатитов В, С и D приходится 70% больных хроническими гепатитами.

# Предложения

- Создание регистра больных с хроническими вирусными гепатитам
- Создание постоянно действующей рабочей группы, занимающейся проблемами вирусных гепатитов, в т. ч. подготовительным этапом в создание регистра
- Обеспечить необходимое обследование медицинских работников за счёт средств ЛПУ

# Для предотвращения неблагоприятных исходов ХГС необходимо:

- **Назначение в максимально ранние сроки заболевания адекватной противовирусной терапии**
- **Комплексность терапии с включением третьего препарата с иммуномодулирующей и противовирусной направленностью**
- **Индивидуализация терапии**
- **Использование препаратов сопровождения с учетом патогенеза заболевания**

# Патогенетическая терапия заболеваний печени

- Длительное время –  
    **основная и единственная**
- С проявлением противовирусной  
    терапии –  
    **не утрачивает значения**
- **Есть состояния, при которых**  
    **проводится только патогенетическая**  
    **терапия:**
  - ✓ **тяжелые формы острого ВГ**
  - ✓ **острая печеночная недостаточность**
  - ✓ **цирротическая стадия ХВГ в фазе**  
    **декомпенсации**

Благодарю за внимание

