

Хронический гепатит

Вирусные гепатиты- группа заболеваний с преимущественным поражением печени.

В настоящее время известны 8 типов гепатотропных вирусов:

A (HAV)- РНК, В (HBV)- ДНК,

С (HCV) - РНК, D (HDV) - РНК,

Е (HEV) -РНК, G (HGV)-РНК,

открыты в последнее время- **TTV, SEN**

1. По клиническим проявлениям:

- манифестные (желтушные, безжелтушные)
- латентные (субклинические, инаппарантные)

2. По течению:

- Острый циклический гепатит -до 3 месяцев
- Острый затяжной (прогредиентный)- до 6 месяцев
- Хронический –более 6 мес

- Вирусы **A (HAV)** и **E (HEV)** – вызывают в печени только острый воспалительный процесс, с циклическим течением.
- Встречаются преимущественно у лиц молодого возраста, а гепатит E и у беременных.
- Гепатиты A и E характеризуются фекально-оральным механизмом передачи, реализуемым водным, пищевым и контактно-бытовыми путями.
- После перенесенной инфекции формируется пожизненный иммунитет, который определяется наличием anti-HAV Yg G, anti-HEV Yg G
- Однако у 1% больных (чаще при HEV) развивается острый фульминантный гепатит

Особого внимания заслуживает фульминантный гепатит, вызываемый HEV, у женщин во 2 половине беременности (у 20-25% заболевание приобретает злокачественное течение по с развитием массивного некроза печени и острой печеночной недостаточности с энцефалопатией), а также развивается ДВС-синдром, гемолиз, сопровождающийся гемоглинурией, приводящей к ОПН.

Тяжелое течение часто ведет к самопроизвольному прерыванию беременности, однако даже при доношенной беременности более половины детей, родившихся живыми умирают в течении первого месяца жизни.

Хронизация процесса доказана для вирусов гепатита **B (HBV)**, **C (HCV)**, **D (HDV)**

- Роль вируса гепатита **G (HGV)**– изучается
- Для них характерны одинаковые пути передачи инфекции и длительное персистирование в организме

- **Хронический гепатит** – хроническое воспаление печени, продолжающееся без тенденции к улучшению не менее 6 мес. после первоначального выявления и/или возникновения болезни.

Современная классификация ХГ учитывает следующие 4 основных критерии оценки: этиологию, патогенез, степень активности и стадию хронизации заболевания.

Классификация ХГ

- Хронический вирусный гепатит В
- Хронический вирусный гепатит С
- Хронический вирусный гепатит D
- Хронический вирусный гепатит (не характеризуемый иным образом)
- Аутоиммунный гепатит
- Хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или аутоиммунный
- Хронический лекарственный гепатит

- К хроническим гепатитам также относят: первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, болезнь Вильсона-Коновалова, α 1-антитрипсиновая недостаточность печени, т.к. эти заболевания имеют хроническое течение, а морфологическая картина напоминает хронический вирусный гепатит.

- При определении степени активности следует учитывать:

1. **Биохимические показатели** (уровень сывороточных ферментов, выраженность гипергаммаглобулинемии, гипербилирубинемии)
2. **Данные гистологической активности:**
индекс гистологической активности Knodell, имеющий 3 компонента, каждый из которых оценивается по бальной системе.
На основании суммарного индекса, полученного при оценке всех трех компонентов выделяют:

Компоненты индекса	Баллы
<p>1. Некрозы (разрушение паренхимы воспалительным инфильтратом): — лобулярные</p> <p>2. — ступенчатые</p> <p>3. - мостовидные</p> <p>4. - мультилобулярные</p>	<p>1-4</p> <p>1-4</p> <p>5-6</p> <p>10</p>
<p>2. Интралобулярное воспаление и фокальные некрозы</p>	<p>0-4</p>
<p>3. Воспалительная инфильтрация портальных трактов: - слабая (1/3 портального тракта) - умеренная (1/3 - 2/3) — выраженная (> 2/3)</p>	<p>1</p> <p>3</p> <p>4</p>

- Минимальный хронический гепатит
(1-3 балла)
- Слабовыраженный хронический гепатит
(4-8 баллов)
- Умеренный хронический гепатит
(9-12 баллов)
- Тяжелый хронический гепатит
(13-18 баллов)

Балл	Степень фиброза	Характер фиброза
0	Изменения отсутствуют	-
1	Слабый	Портальный и перипортальный фиброз, расширение портальных трактов
2	Умеренный	Порто-портальные септы (одна и более)
3	Тяжелый	Порто-центральные септы (одна и более), мостовидные изменения и деформация
4	Цирроз	Цирроз

- **В 18.1 – Хронический вирусный гепатит В**
- **HBV - ежегодно 50 млн заболевших**
- **350 млн человек–хронические носители HBV (из них около 5 млн. проживают в России)**
- **Умирают около 2 млн человек,**
 - **100 000 – от фульминантных форм**
 - **700 000 – от цирроза печени**
 - **300 000 – от первичной гепатокарциномы**

Пути передачи HBV

1. Парентеральный (инъекции нестерильными иглами, оперативные вмешательства, стоматологические манипуляции, переливание крови, гемодиализ, татуировки, проколы ушей, маникюр)
2. Половой (гомо или гетеросексуальный)
3. Перинатальный
4. Внутрисемейный
Риск хронизации составляет 5-10% у взрослых и 90% у детей, рожденных от инфицированных матерей.

Группы риска

- Дети от матерей носителей вируса гепатита В
- Персонал медицинских и стоматологических учреждений, включая сотрудников клинических и серологических лабораторий
- Пациентам, которым проведено или запланировано переливание компонентов крови, выполнение хирургических вмешательств, инвазивных лечебных и диагностических процедур
- Наркоманы

Группы риска

- Лица с повышенным риском заболевания с связи с их сексуальным поведением (частая смена половых партнеров, коммерческие сексуальные услуги и др.)
- Лица, выезжающие в области с высокой заболеваемостью гепатитом В
- Дети, проживающие в областях с широким распространением гепатита В
- Больные хроническими заболеваниями и носители вируса гепатита С
- Сотрудники милиции, пожарные, военные
- Лица, контактирующие с больными или носителями вируса

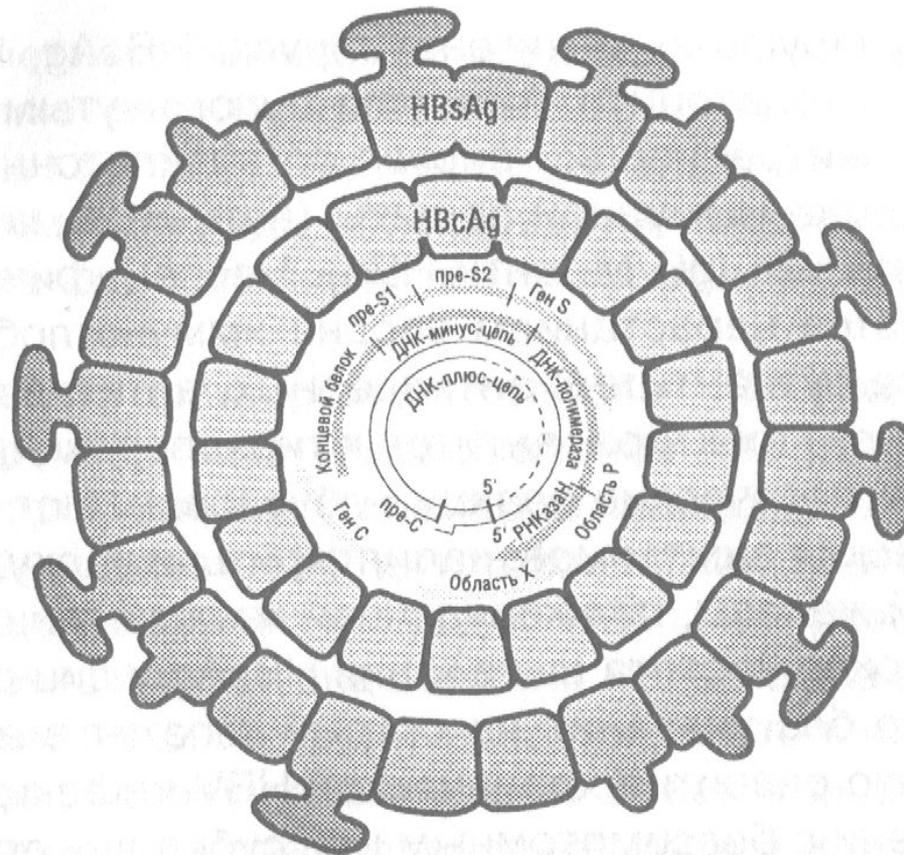


Рисунок 1
Структура вируса гепатита В (HBV).

- Возбудитель гепатита В- крупный ДНК содержащий вирус, имеет ядро, окруженное оболочкой
- Ядро содержит: частично сдвоенную циркулярную ДНК (ДНК-НВV), ДНК-полимеразу, обеспечивающую воспроизведение вирусного генома и высокоспецифичный полипептид – ядерный антиген (НВсAg), НВеAg.
- На наружной поверхности вируса содержится поверхностный НВsAg.

- Антигены HBV (HBsAg, HBcAg, HBeAg)
- Антитела к ним (анти-HBs, анти-HBc, анти-Hbe)
- ДНК-HBV
- ДНК-полимераза- являются специфическими маркерами данной инфекции

Клиническое значение маркеров **HBV**-инфекции

Маркер	Клиническая интерпретация
HBsAg	Свидетельствует о присутствии HBV в организме
Anti-HBs	Нейтрализующие антитела- стадия реконвалесценции ОВГ В, успешная вакцинация против гепатита В. свидетельствуют об иммунитете к HBV-инфекции
HBcAg	В периферической крови не определяется, присутствует в ткани печени в фазу репликации

Маркер	Клиническая интерпретация
Anti-HBc IgM	Фаза репликации, присутствуя в крови больных ОВГ, могут выявляться у части больных ХВГ В
Anti-HBcIgG	Интегративная фаза: в фазу репликации выявляются в низких титрах. Присутствуют у переболевших ОВГ В многие годы. Не являются нейтрализующими антителами и не свидетельствуют о разрешившейся вирусной инфекции

Маркер	Клиническая интерпретация
HBsAg	Фаза репликации. Свидетельство высокой контагиозности крови.
Anti-Hbe	Фаза интеграции.
ДНК-HBV	Фаза репликации. Свидетельство высокой контагиозности крови.
ДНК-р	Фаза репликации.

- Описанные маркеры HBV – инфекции характерны для «диких» штаммов вируса гепатита В.
- В настоящее время установлено наличие новых подтипов- **вирусов-мутантов** с вариациями в pre-cor и pre-S областях генома. Pre-cor-мутанты не способны синтезировать HBeAg

Постгепатитное носительство HBsAg

- При циклическом течении ОГВ длительность антигенемии не превышает 3-6 мес
- Длительное (более 3 мес) обнаружение в крови HBsAg в стабильно высокой концентрации при отсутствии клиники является косвенным критерием затяжного течения болезни
- Выявление HBsAg в стабильном высоком титре на протяжении 6 мес и более от начала ОГВ при нормальных клинико-лабораторных показателях свидетельствует о хронизации процесса
- Элиминация HBsAg из организма после заболевания затягивается на несколько месяцев (HBsAg не должен определяться в сыворотке через 1 год)

Клиника

- Астеновегетативный синдром
- Диспептический
- Болевой
- Суставной
- Лихорадки
- Кожно-желтушный
- Геморрагический

Клиника ХВГ

- ХГВ- клиника может варьировать от бессимптомной формы до фульминантной.
- Астеновегетативный синдром- слабость, утомляемость, нервозность, снижение трудоспособности.
- Диспепсия – тошнота, горечь во рту, отрыжка, вздутие живота, флатуленция, неустойчивый стул, потеря массы тела.
- Болевой- проявляется тупыми, ноющими болями в правом боку (гепатомегалия).

Клиника ХВГ

- Желтуха может отсутствовать и проявляться только при высокой степени активности.
- Суставной, лихорадочный, геморрагический синдром (носовые кровотечения, подкожные кровоизлияния) также появляются только при высокой активности.
- Заболевание может манифестироваться уже при наличии декомпенсированного ЦП.

Внепечёночные проявления хронической HBV-инфекции

Встречаются у 10-20% больных – вызывают иммунные комплексы

- Сывооточная болезнь
 - Лихорадка, артралгии, артриты, кожная сыпь
- Нодозный периартериит
 - поражаются крупные, средние и мелкие сосуды ССС
(перикардит, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность)
 - почек (гематурия, протеинурия),
 - ЖКТ, костно-мышечной системы, нервной системы, КОЖИ

Внепечёночные проявления хронической HBV-инфекции

- Гломерулонефрит (чаще у детей)
- Эссенциальная смешанная криоглобулинемия
 - поражаются мелкие сосуды (гломерулонефрит, артрит, пурпура)
- Болезнь Джанотти (папулёзный акродерматит)
 - симметричная макулопапулёзная эритематозная сыпь на ногах, ягодицах, предплечьях
- Апластическая анемия

Морфологические признаки хронического гепатита В

- Гидропическая дистрофия гепатоцитов
- «Ацидофильные» тельца (тельца Каунсильмена)
- Очаги некроза гепатоцитов
- Лимфогистиоцитарная инфильтрация
- Фиброз портальных трактов
- «Матовостекловидные» гепатоциты - маркёр HBsAg
- «Песочные» ядра – маркёр HBeAg

Биохимические показатели

1. Повышение уровня сывороточных трансаминаз (в 2-5 раз выше нормы)
2. При высокой активности процесса-
 - Гипербилирубинемия
 - Повышение ЩФ, ГГТ
 - Гипоальбуминемия
 - Гипергаммаглобулинемия
 - Гипопротромбинемия
 - Повышение СОЭ
 - Лимфопения

3. Репликация при инфицировании «диким» штаммом

4. Репликация при инфицировании prescore-мутантами

Прогноз

У 5-15% больных ежегодно происходит спонтанная сероконверсия HBeAg, однако HBsAg может циркулировать в сыворотке годами (частота его спонтанной элиминации всего 1-2% в год). В фазе ремиссии ХВГ В HBsAg и ДНК-HBV могут полностью исчезать из сыворотки, при этом повреждение печени уменьшается вследствие высокой репаративной способности печени.

Клиническая интерпретация возможных серологических профилей больных ХВГ В

Профили сывороточных маркеров	Трактовка результатов
<p>HBsAg+, anti-HBs-, HBeAg+, anti-HBe-, anti-HBc IgM+, ДНК-HBV+</p>	<p>Репликация при инфицировании «диким» штамом вируса</p>
<p>HBsAg+, antiHBs-, HBeAg-, anti-HBe+ \-anti-HBcIgM+, ДНК-HBV+</p>	<p>Репликация при инфицировании пресорес-мутантами</p>
<p>HBsAg+, antiHBs-, HBeAg-, anti-HBe+, anti-HBcIgM-, anti-HBcIgG+, ДНК-HBV-</p>	<p>Интегративная фаза</p>
<p>HBsAg-, anti-HBs+, anti-HBc IgG+, HBeAg-, anti-HBe+, ДНК-HBV-</p>	<p>Признаки иммунитета после перенесенной HBV-инфекции</p>

Иммунизация против HBV-инфекции

- Перед проведением вакцинации необходимо исследовать сывороточные маркеры вирусного гепатита
- Вакцину для профилактики HBV взрослым и детям с 16 лет вводят в дозе 20 мкг HBsAg (1 мл), новорожденным и детям до 15 лет – 10 мкг HBsAg (0,5 мл)
- Взрослым и детям старшего возраста инъекцию делают в область дельтовидной мышцы, детям до 2-х лет – в передне-боковую поверхность бедра

Иммунизация против HBV-инфекции

- Схема иммунизации:
 - 1 доза – в выбранную дату
 - 2 доза – через 1 месяц
 - 3 доза – через 6 месяцев
- Ревакцинацию следует проводить спустя 1 год после 3 дозы первичной иммунизации

Иммунизация против HBV-инфекции

- Новорожденным от матерей носителей HBV – инфекции, а также лицам случайно инфицированным гепатитом В вводят вакцину в сочетании с иммуноглобулином против гепатита В (содержит повышенный титр анти-HBs).
- Инъекцию иммуноглобулина делают как можно раньше, по возможности в течение 24-48 часов после заражения.

Иммунизация против HBV-инфекции

- Взрослым инъекцию делают в дельтовидную мышцу в дозе 0,04 -0,07 мг/кг, новорожденным -0,5 мл в передне-боковую часть бедра. Контрлатерально вводят вакцину для профилактики вирусного гепатита по рекомендованной схеме.

Принципы лечения хронического вирусного гепатита В

Показанием к назначению ПВТ являются признаки репликации вируса гепатита В и повышение уровня АлАт, морфологическое подтверждение хронического гепатита.

При инфицировании HBeAg позитивным вирусом применяют интерферон –альфа (Роферон-А, Реальдирон) в дозе 5-6 млн МЕ е/дневно или 10 млн МЕ – 3 раза в неделю в/м или п/к – 24 недели, при инфицировании HBe Ag-негативным вариантом - интерферон –альфа по той же схеме – 48 недель

1. ПегИФН- α – 2b: - 1,5 мкг/кг - еженедельно
2. ПегИФН- α – 2a- Пегасис по 180 мкг/нед – 48 нед.
3. Ламивудин (аналог нуклеозида) 100 мг однократно в сутки- 52 недели.
4. ИФН- α + Ламивудин в стандартных дозах
5. Энтекавир (0,5 мг/сутки, внутрь, для пациентов-резистентных к ламивудину – 1 мг/сутки) – до сероконверсии по HBe Ag
6. Телбивудин (себиво) – 600 мг - 1 раз в сутки (новейший аналог нуклеозида)

Основные критерии эффективности:

1. Нормализация уровня АлТ
2. HBV DNA < 20.000 копий

Дополнительные:

1. Элиминация HBsAg
2. Появление anti-HBs
3. HBV DNA < 400 копий

НСV– более 150 млн – носителей ХГС

Предстоящие 10-20 лет хр.гепатит С
увеличит число больных:

- Циррозом печени – на 60%
- Гепатокарциномой – на 68%
- Печёночной декомпенсацией – на 280%

Смертность от заболеваний печени
возрастёт в 2 раза

Хронический гепатит С

- Развивается у 80-85% больных после острого гепатита, вызванного HCV
- Стертая клиническая симптоматика острого гепатита С
- Повышение уровня АлАТ, обнаружение суммарных анти-HCV, HCV РНК
- Установление гепатита HCV

Хронический гепатит С

- Инфицирование через кровь
- Через другие биологические жидкости (РНК вируса обнаруживается в слюне, моче, семенной и асцитической жидкости)
- Фактор риска заражения HCV является наркомания (инфицированность наркоманов достигает 80%)

Хронический гепатит С

- Известны 6 генотипов
- В России доминирует 1b генотип
- Этот генотип сочетается высокой вирусемией и плохим ответом на лечение α -интерфероном
- Способность вируса постоянно изменяться обеспечивает ему «квазивариабельность», что позволяет HCV ускользать от иммунного надзора

Клиника HCV

- В отличие от острого гепатита А и В, симптоматика которых сходна, ОГС протекает с менее тяжелым поражением печени, мягко или бессимптомно.
- У небольшой части пациентов имеются продромальные явления (лихорадка), слабость, тошнота, дискомфорт в животе, потемнение мочи и желтуха.

Внепеченочные проявления хронической **НСV-**инфекции

Эндокринные	Гипертиреоз, гипотиреоз, тиреоидит Хашимото, сахарный диабет
Гематологические	Смешанная криоглобулинемия, идиопатическая тромбоцитопения, неходжкинская В-лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, апластическая анемия
Почечные Нейромышечные и суставные	Гломерулонефрит Миопатический синдром, периферическая полинейропатия, синдром Гийена-Барре, артриты, артралгии

Поражение слюнных желез и глаз	Лимфоцитарный сиалоаденит, язвы роговицы, увеит
Кожные	Кожный некротизирующий васкулит, поздняя кожная порфирия, красный плоский лишай, мультиформная эритема, узловатая эритема, крапивница
Аутоиммунные и другие	Узелковый периартериит, интерстициальный легочный фиброз, легочный васкулит, гипертрофическая кардиомиопатия, CRST-синдром, антифосфолипидный синдром, аутоиммунный

Диагностика хронического гепатита С

- В острую фазу выявляются anti-HCV core Ig M и G, Отсутствие антител к NS4-белкам
- В латентную фазу anti-HCV IgM практически не улавливаются, определяется anti-HCV core IgG и антитела к NS4 и NS5

Наиболее частыми морфологическими признаками ХГС являются:

- мягкий хронический гепатит
- лимфоидные фолликулы
- лобулярные некрозы и лимфоидные инфильтраты, жировая дистрофия, ацидофильные тельца
- HCV-антиген в ткани печени (гистохимическое свечение)
- HCV РНК (ПЦР)

Прогноз

- Течение гепатита С медленно прогрессирует
- Цирроз печени развивается у 20-30% больных через 20-25 лет
- Формирование цирроза ускоряется при высоком уровне вирусемии, употреблении алкоголя, перегрузке железом, дисфункции иммунной системы, ВИЧ, приеме гепатотоксичных препаратов, инфицировании в возрасте 50 лет

Хронический вирусный гепатит D

- Вирус гепатита D (дельта-вирус) классифицируется как субвирусный сателлит (спутник) вируса гепатита B
- Репликация HDV возможна только в присутствии вируса гепатита B
- Пути заражения гепатитами B и D одинаковы (за исключением перинатальной передачи)
- Инфицирование HDV возможно только в присутствии HBV (суперинфекция) или при одновременном инфицировании HBV и HDV (коинфекция)

Эпидемиология хронического гепатита

Д

- Дельта-вирусом инфицировано 5% носителей HBsAg (17 млн. человек)
- В случае коинфекции большинство пациентов выздоравливает, у 2% развивается фульминантный гепатит и лишь у 1-3% формируется ХВГ
- Суперинфекция HDV у инфицированных HBV проявляется ОВГ Д тяжелого течения (доля фульминантного гепатита выше, чем при коинфекции) с 70-80% прогрессированием в ХВГ Д

Диагностика хронического гепатита Д

- Определение в крови anti-HDV
- Маркером активности вирусной репликации являются anti-HDV IgM
- Ранний показатель репликации –HDV-РНК (появляется на 2-3 недели раньше, чем антитела к HDAg)
- ДНК-HBV одновременно с РНК-HDV могут выявляться только в течение короткого периода (при коинфекции 1-2 недели, а при суперинфекции 4-6 недель)
- В крови могут определяться HBsAg и anti-HBc Ig G

Прогноз **HDV**

1. Основным исходом является цирроз печени

- С медленным прогрессированием (10 лет и более)
- Быстрым (1-2 года)
- Относительно стабильным течением процесса (до 10 лет)

2. ГЦК развивается редко, т.к. больные погибают от хронической дельта-инфекции значительно раньше времени, необходимого для развития рака печени

Хронический гепатит D

- Основная особенность - преимущественная циррозогенность
- Отсутствие внепеченочной репликации HDV (отличие от гепатита В)
- Диспротеинемия, выраженная гиперферментемия, анти-HDV IgG
- Маркеры репликативной активности HBV (HBeAg, анти-HBc, IgM, ДНК HBV) отсутствуют или обнаруживаются в низких цифрах
- При ПЦР- наличие анти-HDV IgM, HDAg
- Обнаружение HBsAg

Принципы лечения хронического вирусного гепатита С

- Наиболее эффективными в лечении ВГ в настоящее время признаны интерфероны (ИФН)-**ПегИнтрон (пегИФН- α -2b)**
- Биомеханизм действия ИФН связан
 - противовирусным эффектом – активацией (депрессией) клеточных генов, в результате синтезируются белки, ингибирующие синтез вирусной ДНК (РНК)
 - иммуномодулирующим эффектом - усилением экспрессии антигенов HLA на клеточных мембранах и увеличением активности цитотоксических Т-клеток

Противовирусная терапия (ПВТ) у пациентов с нормальным уровнем трансаминаз обсуждается при:

- ❖ 1 b генотипе HCV
- ❖ Наличии фиброза в печени
- ❖ Настрое больного на ПВТ
- ❖ Наличии симптомов заболевания
- ❖ Молодом возрасте больного

1. ПегИФН- α -2b (Пегасис, ПегИнтрон) - 180 мкг/нед + Рибавирин (Копегус) – 800-1000-1200 мг – 24-48 недель
2. При компенсированном циррозе - 48 недель (даже если нет УВО, терапия приводит стабилизации биохимических показаний, уменьшение формирования фиброза, профилактика гепатоцеллюлярной карциномы)
3. У пациентов с 1 генотипом и высокой вирусной нагрузкой + ИМТ > 25 – 72 недели

«Трудные» пациенты:

1. Генотип 1 + высокая вирусная нагрузка
2. Ко-инфекция
3. Не ответившие на стандартную терапию
4. С N уровнем АлТ
5. Компенсированный цирроз
6. Декомпенсированный цирроз
7. Рецидив HCV после трансплантации

Хронический гепатит С: обсуждаемые проблемы ПВТ

- Кого лечить?
- Как лечить: препараты, дозы, длительность ПВТ?
- Прогнозирование УВО
- Лечение ХГС с отсутствием или кратковременных УВО
- Лечение ЦП в исходе ХГС
- Лечение коинфекции HCV – HBV /ВИЧ
- Сопутствующая терапия

Благодарю за внимание!

