Вирусные гепатиты

В.М. Антонов

Кафедра инфекционных болезней
СЗГМУ им И.И. Мечникова

ВИРУСЫ ГЕПАТИТОВ

Вирус гепатита	Семейство	Нуклеиновая кислота	Размер (nm)
A-HAV	*Picornaviridae*	РНК	27-30
B-HBV	*Hepadnaviridae*	ДНК	42
C-HCV	*Flavivirirdae*	РНК	30-60
D-HDV	Не классиф.	РНК	36
E-HEV	Не классиф.	РНК	27-34
G-GBV/HGV	*Flaviviridae*	РНК	150-250
TTV	*Paraciloviridae*	ДНК	30-50
SENV	*Paraciloviridae*	ДНК	30-50

Вирусный гепатит А

- Острое воспаление печени, вызываемое ВГА, передающееся преимущественно энтеральным путём
- Заканчивается самоизлечением
- Переход в хроническую форму отсутствует

Этиология гепатита А

- ВГА – РНК-вирус, не имеет внешней оболочки
- Не имеет наружной гликопротеиновой оболочки
- Не обладает прямым цитопатичеким действием
- Высоко иммуногенный
- Тропен к гепатоцитам и эпителию желчных протоков

Устойчивость ВГА

- Температура:
  - 70º- 20ºС устойчив в течение неск. лет
  +4ºС устойчив в течение неск. месяцев
  +100ºС инактивируется в течение 5 мин.
- Кислотность: устойчив при высоких значениях pH (pH 3) в течение 4 час и >
- Хлор: вирус инактивируется в конц. >1 мг/л в течение 30 мин.

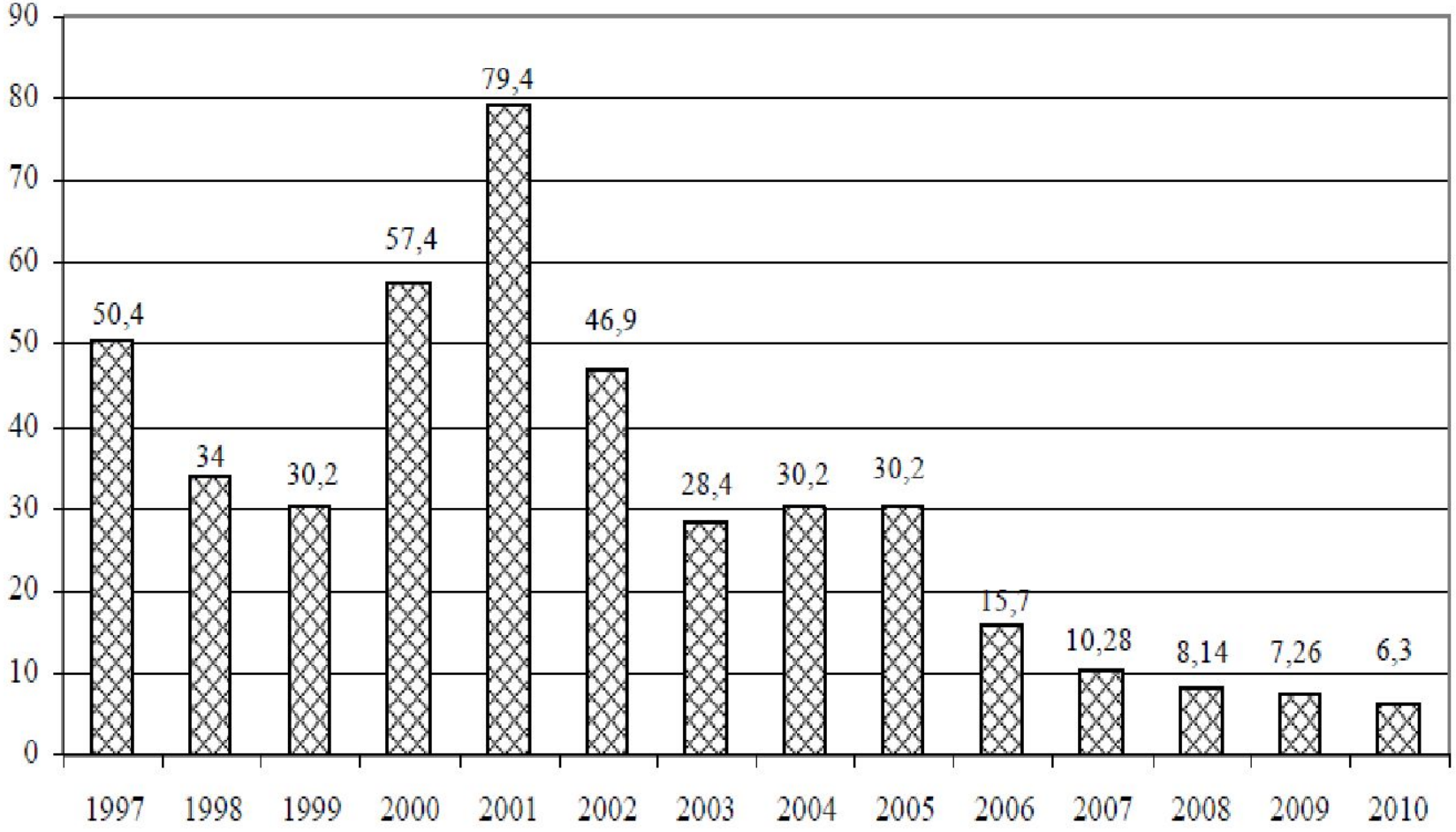
Современные особенности ГА

- Периодичность подъёмов заболеваемости
- Болеют все возрастные категории
- Тяжёлое течение с такой же частотой, как и при гепатите В
- Возможность повторных случаев заболевания

Эпидемиология ГА

- Сезон: осень – зима
- Заболеваемость населения коррелирует
  - с возрастом,
  - социально-экономическим статусом,
  - с гигиеническими условиями

Заболеваемость ГА в РФ
(на 100 населения)



Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 г.»

Механизмы заражения и пути передачи ГА

1. фекально- оральный

пути : - водный

- пищевой (заморож.овощи и фрукты, моллюски)

- контактно- бытовой

2. кровно-контактный

пути: - парентеральный в 5% (при переливаниях крови, плазмы, факторов свертывания)

- наркоманы 19%

- половой (у 32% гомосексуалистов)

Опасность для заражения окружающих

- Контактно-бытовым путем:

  конец преджелтушного – первые дни желтушного периода (через 14 дней после появления темной мочи выделение вируса прекращается)
- Парентеральным путем:

  на протяжение всего периода заболевания

Факторы риска инфицирования ВГА

1. Бытовые контакты с больными 26%
2. Гомосексуальные контакты 15%
3. Поездки в страны с высоким уровнем заболеваемости ГА 14%
4. Контакты с детьми детских учреждений 11%
5. в/в употребление наркотиков 10%

Частота распространения ГА у детей

- Дети до года – редко (могут иметь материнские антитела до 8-12 месяцев)
- Наиболее часто – 3-7 лет, в регионах с низкой заболеваемостью – 12-14 лет

(В.Ф.Учайкин и др. Вирусные гепатиты от А до TTV у детей.,2003г)

Из Государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2007г»

- Рост заболеваемости ОГА среди детей до 14 лет с 28,1% (2006г) до 35,4% (2007г) на 100 тыс населения данного возраста

Клиника ГА

- Клинически выраженный ГА у детей до 5 лет – 5-10%, у неиммунных взрослых до 75%
- Инкубационный период от 14 (21) до 42 дней
- Преджелтушный период 3-7 дней
- Острое начало
- Желтушный период 1-3 недели
- Ранняя реконвалесценция до 1,5 мес
- Затяжная реконвалесценция > 1,5 мес
- Поздняя реконвалесценция до 6-12 мес
- Клинические проявления от иннапарантной до фульминантной формы

Основные клинические симптомы

- Потемнение мочи 94%
- Потеря аппетита 90%
- Тошнота 87%
- Желтуха 85%
- Слабость 77%
- Лихорадка 75%
- Рвота 71%
- Зуд 42%
- Боли в суставах 21%
- Диарея 25%
- Запор 29%
- Боли в горле 10%
- Кашель 7%

Варианты течения ГА

- Холестатический – зуд, лихорадка, похудание
- Фульминантный от 1 до 8 случаев на 1000 больных ГА

  Преимущественно у лиц старше 40-50 лет, также у лиц, страдающих хронической патологией печени
- Дети – тяжелые желудочно-кишечные расстройства
- рецидивирующий гепатит - возраст от 20 до 40 лет, от 3 до 20% случаев между 4 и 15 неделями после первичной манифестации ГА
- Неврологические проявления : полиневрит, судороги, миелит

Диагностика гепатита

- Определение активности АлТ – индикаторный фермент, указывает на симптом цитолиза
- Определение активности билирубина – повышение общего билирубина
- Определение изменения осадочных реакций (тимоловая проба, сулемовый титр)

Показатели воспаления печени

- АЛТ измеряется в единицах (ед/л.);
- АЛТ является более специфичным маркером заболеваний печени, чем АСТ. В острых случаях активность фермента в сыворотке крови может превышать нормальные значения в 50-100 раз и более
- При вирусном гепатите активность фермента повышается в ранние сроки - в продромальный период (у 50% пациентов - за 5 дней, у 90% - за 2 дня до клинической манифестации заболевания).
- В динамике активность АЛТ медленно снижается до исходных значений в течение нескольких недель.

Показатели воспаления печени

- При токсических гепатитах значения АЛТ и АСТ сходны с инфекционными гепатитами.
- Умеренное повышение активности АЛТ наблюдается при алкогольных гепатитах
- При циррозах печени - уровни активности трансаминаз варьируют в зависимости от стадии цирротического процесса, от верхней границы нормы до 4-5-кратного повышения (уровень АСТ при этом выше, чем АЛТ).
- АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) в норме около 0,8-1, при острых вирусных и токсических гепатитах он может снижаться до 0,2-0,5, при ОПН повышается.

Показатели воспаления печени

Билирубин:

- образуется при разрушении эритроцитов;
- Связывается водится печенью.

Щелочная фосфатаза:

- образуется в печени
- Выделяется в желчные пути

γ-Глутамилтрансфераза:

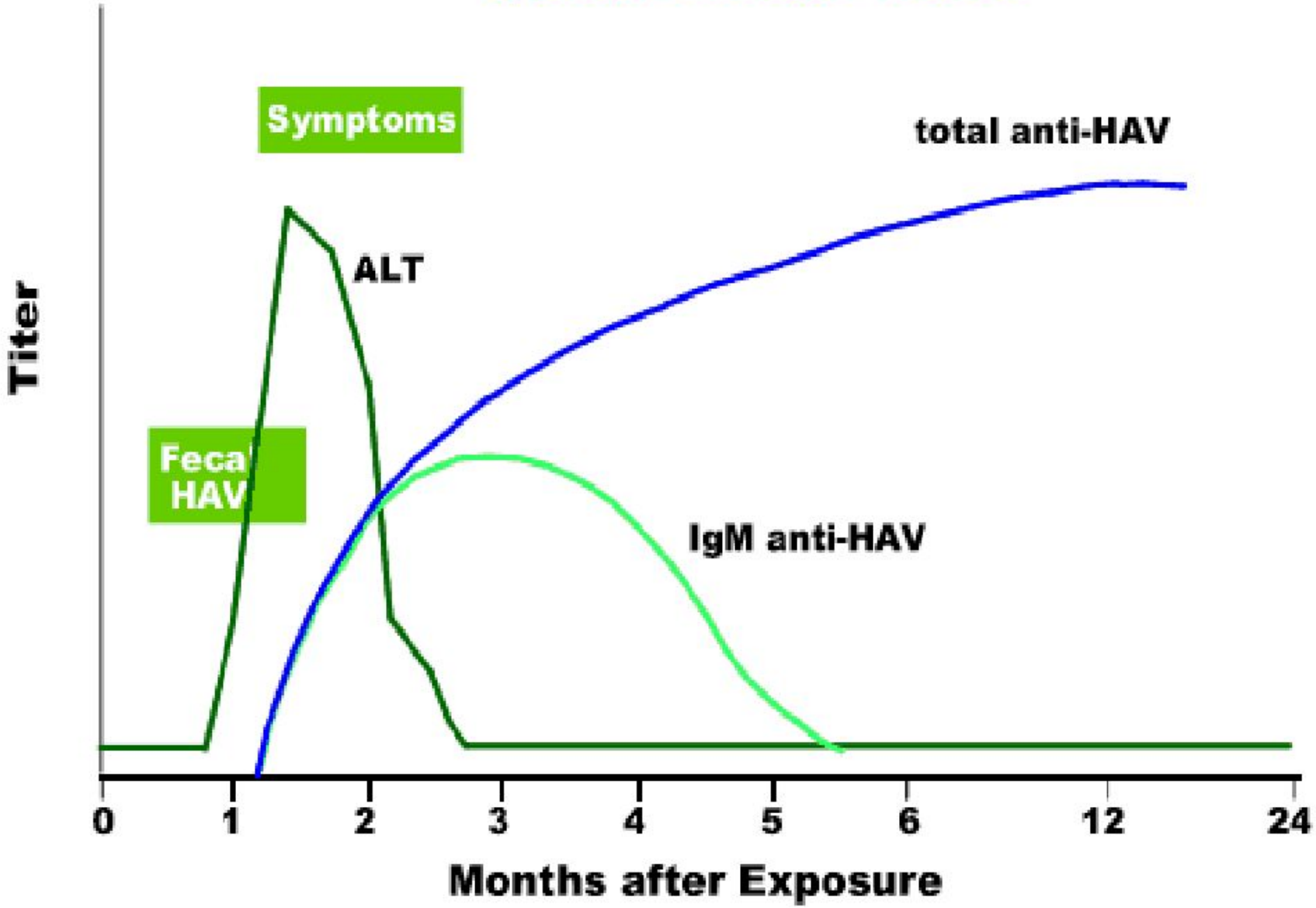
- ГГТ содержится в мембране клеток
- Токсическое воздействие на печень сопровождаются умеренным увеличением активности ГГТ

  При устранении холестаза активность ГГТ нормализуется быстрее, чем других ферментов.

Специфическая диагностика

- Определение анти-HAV IgM – появляются в преджелтушном периоде, могут сохраняться до 1,5 года
- анти-HAV IgG – показатель перенесённой инфекции, определяют иммунитет
- HA-Ag – антиген ГА, обнаруживается в кале в конце инкубационного периода и на начальной стадии острого процесса

Hepatitis A Virus Infection
Typical Serologic Course



Профилактика ГА

- Неспецифическая: направлена на предотвращение путей инфицирования
- Специфическая:
  - иммуноглобулинопрофилактика
  - вакцинопрофилактика

Профилактика ГА

- Активная вакцинация - вакцины: ГЕП-А-ин-ВАК (с 3х лет), Аваксим (с 2х лет), ВАКТА (с 2х лет), Хаврикс –720 ед.(с 1года), 1440 ед.- взрослые.
- Базисная вакцинация – 2 инъекции (0 и 6 -12й месяцы)

Диспансеризация реконвалесцентов ГА

- Дети подлежат диспансерному наблюдению в течение 6 мес. после выздоровления
- Взрослые подлежат диспансерному наблюдению в течение 3 мес. после выздоровления

Лечение ГА

- Диета – исключение спиртных напитков
- Дезинтоксикационная терапия при наличии признаков интоксикации
- Лекарственные препараты в острой фазе любого гепатита назначают по строгим показаниям

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Дезинтоксикация

При легкой и среднетяжелой форме:

- - щелочная минеральная вода, раствор Бурже (состав: натрия тиосульфат 4г, натрия фосфат 8г, натрия бикарбонат 16г, воды до 1л) по 100 мл за 20-30 мин. до еды - энтеросорбенты – энтеродез по 5г в 100мл воды 3 р/сут.
- При наличии интоксикации – в/в введение глюкозы 5-10%, альвезина, реополиглюкина, полиионных буферных р-ров, аминокислотных р-ров (аминостерил, гепасол А (гепастерил)). Объем р-ров от 1,5 до 2,0 литров

Лечение холестаза
энтеросорбция

- полифепан 30-45г/сут, МКЦ 3-4 табл. 3 р/сут.
- фильтрум 2-3 таб., лактофильтрум 1-2 таб. - 3-4 р/сут.
- Урсодезоксихолевая кислота, (урсосан 10-15 мг/кг однократно на ночь), терапия в среднем - 3 недели
- Адеметионин (гептрал)
- 1 схема 800 мг/сут однократно в/в кап. или медленно струйно - 14 дней
- 2 схема 500 мг ежедневно в/мышечно
- Далее возможен переход на пероральный прием по 800 мг 2 р/сут. в течение 2 – 4 недель

Антибактериальная терапия

- Метронидазол (метрагил) 100 мл в/в кап, трихопол 0.25 г 3 р/сут или тиберал 0.5 г 2р/сут - 10 дней
- Цефалоспорины 3-го поколения

При одновременном токсическом поражении (алкоголь, наркотики и др.)

- Эссенциале,Эссенциале-Н 10-20 мл/сут в/в кап 10 дн далее переход на 2-3 капс. 3 р/сут. Курс - 3нед. – 1 мес.
- Силимарин (гепабене) 70 - 140 мг 3 р/сут перорально
- Адеметионин (гептрал)

Вирусный гепатит Е

Острое инфекционное заболевание, протекающее по типу гепатита А

Вызывается РНК-содержащим вирусом

Не переходит в хроническую форму

Пути передачи

- Фекально-оральный
- Возможен вертикальный

  (предполагается, что при инфицировании в I или II триместрах беременности может наступать внутриматочная смерть плода и выкидыш)
- Половой путь

Заражение ВГЕ людей от животных

- Вспышка, описанная S.Tei и соавт. 2003г. 7 человек съели сырую печень оленя на Севере Японии (о.Хоккайдо). Заболели 5 человек. Показана идентичность ВГЕ у больных и оленя
- Вспышки ГЕ у людей после употребления в пищу сырой печени или плохо прожаренного мяса инфицированных ВГЕ свиней

Клиника гепатита Е

- Наибольшая частота отмечается в возрасте 30-40 лет
- Пожизненный иммунитет вероятно отсутствует
- Инкубационный период от 17 до 75 дней, в среднем 42 дня
- Вирус может обнаруживаться в кале в течение 2х недель с момента появления симптомов заболевания

Клиника

- Чаще болеют взрослые
- Соотношение манифестных и латентных форм у взрослого населения - 1 : 2,9;

  у детей - 1 : 13
- Безжелтушных форм в 5 раз больше, чем желтушных
- Появляется и прогрессирует слабость

Течение ГЕ у беременных

- Летальность регистрировалась исключительно у беременных (10.5-28.2%)
- Особая опасность ГЕ в поздние сроки беременности
- Летальность в I-триместре 1.5%

  во II-триместре 8.5%

  в III-триместре 21%
- Летальность ГЕ сохраняется и в раннем послеродовом периоде (особенно в 1 неделю после родов)

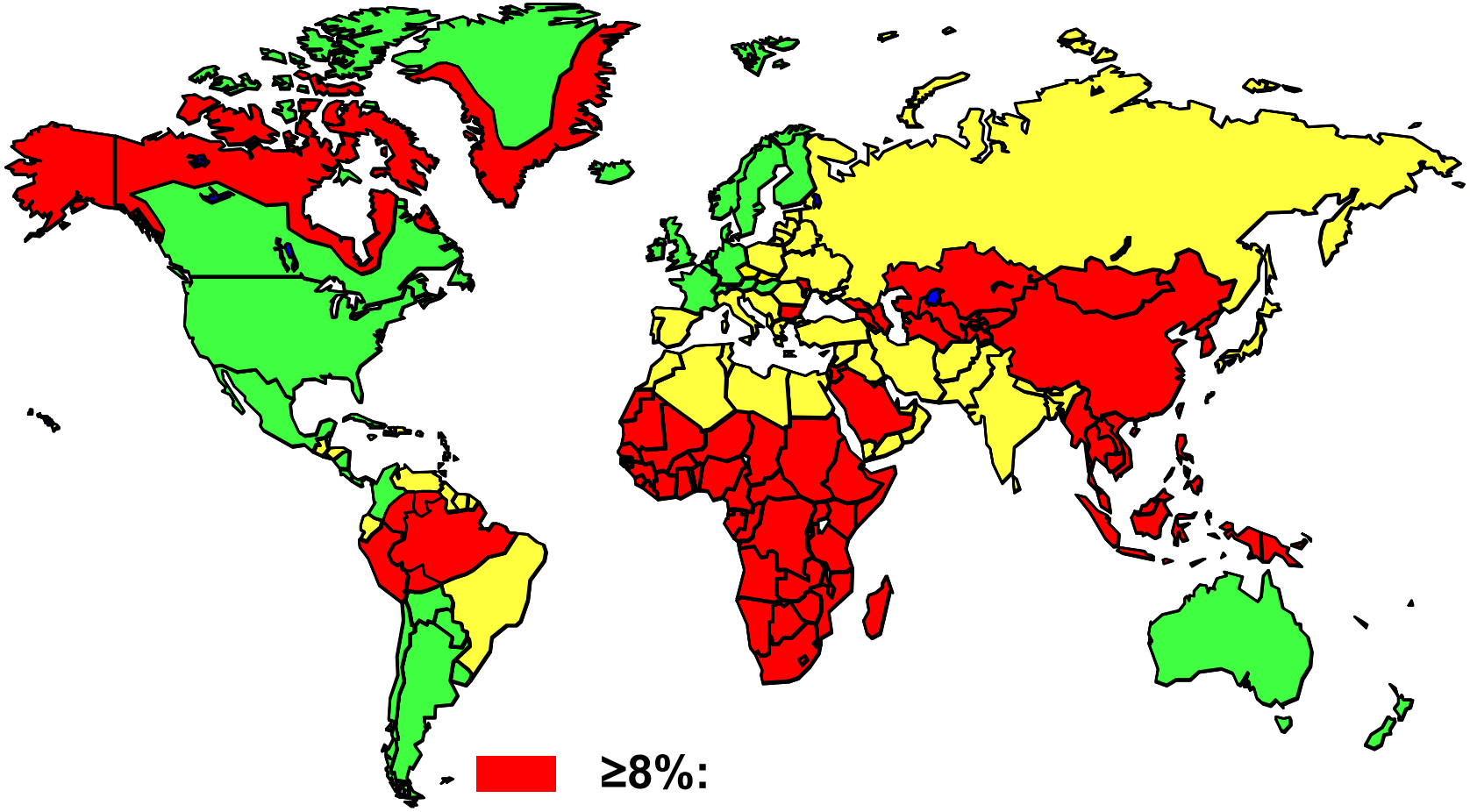
Диагностика

- Пребывание в недавнем прошлом в эпидемически неблагополучных регионах
- Информация об источниках водоснабжения
- Клиническое течение
- Методы специфической диагностики

Диагностика ВГЕ

- Обнаружение анти-ВГЕ - IgM
- Обнаружение анти-ВГЕ - IgG на 41й день, сохраняются более 2х лет
- РНК ВГЕ обнаруживается на 22 й день

Распространенность HBV в мире



≥8%: высокая

2-7%: умеренная

<2%: низкая

Структура путей передачи вируса ГВ
(2006г , 65 регионов РФ)

- Сексуальные контакты – около 64%
- Медицинские манипуляции – 7,1 – 9,8 %

  - 30,6% стоматологические
  - 25,8 % единичные
  - 21,9 % множественные
  - 1,9% гемотрансфузии
  - 16,3% вмешательства в стационарах
  - 3,5% медицинские работники

Амбулаторно-поликлинические

Л.И. Шляхтенко и соавт., 2008г.

Группы риска по вирусным гепатитам В и С

- Группа риска по ИППП
- Члены семей где есть носитель вируса
- Дети, рожденные от матерей носителей вируса
- Часто болеющие
- Наркоманы и заключенные
- Больные на гемодиализе
- Дети закрытых медицинских учреждений
- Медицинские работники

Характеристика вируса гепатита В

- В организме человека может существовать в двух состояниях – интеграции или репликации
- Скорость репликации 10^9, скорость накопления в крови 1000 вирионов в день, период полу-жизни 26,4 ч., в 1мл крови может быть около 10^{12} вирионов, минимальное количество крови 0,0001 мл
- В сыворотке крови больного при хронической HBV-инфекции содержится вплоть до 200 млрд вирионов
- Период полу-жизни инфицированного гепатоцита от 10 до 100 дней
- В 100 раз по контагиозности превосходит ВИЧ

Методы диагностики HBV

- **Определение антигенов и антител в сыворотке крови методом ИФА**
- **Определение наличия и сывороточной концентрации ДНК HBV методами молекулярной биологии**
- **Определение антигенов HBV в ткани печени методами иммунногистохимии**
- **Определение ДНК HBV и репликативных форм HBV в ткани печени методами молекулярной биологии**

HBsAg - поверхностный антиген HBV

Отрицательный результат на HBsAg не исключает полностью диагноз инфекции HBV :

- пациент может находиться на серонегативной стадии инкубационного периода
- близких к очищению от ВГВ инфекции
- инфекция может быть латентной
- не секретирует в кровоток носителей поверхностного антигена мутантного ВГВ;
- чувствительность тест-системы может быть недостаточной.

HBeAg-антиген инфекционности

Секретируется в кровь при репликации вируса.
При ОГВ исчезать через 1,5 –2 месяца

HBeAg выявляется в крови, если есть HBsAg
Предполагают, что HBeAg
* связывает ЦТЛ
* является причиной развития персистирующей инфекции у детей от HBeAg-позитивных матерей

Анти-HBe - антитела к «антигену инфекционности», маркер, свидетельствующий о возможно завершенной репликации « дикого» штамма вируса.

Анти-HBe у больных хроническим гепатитом В и «носителей» HBsAg при положительной реакции ПЦР на ДНК ВГВ следует считать косвенным признаком инфекции pre-core-мутантом вируса.

При бессимптомном «носительстве» HBsAg и отсутствии ДНК ВГВ в крови анти-HBe могут рассматриваться как дополнительный показатель неактивной инфекции вирусом дикого типа.

ДНК вируса (HBV DNA)

Выявление HBV DNA свидетельствует о высокой репликативной активности вируса.

При остром гепатите В содержание HBV DNA в крови быстро возрастает в течение инкубационного периода и становится максимальным в начале периода разгара.

Циркуляция ДНК вируса более 5—6 месяцев является неблагоприятным прогностическим признаком и часто свидетельствует о хронизации гепатита В.

Анти-HBs -антитела к поверхностному антигену

Являются показателем иммунитета, определяются в крови через 3-4 месяца после исчезновения HBsAg

При остром гепатите В у 15% реконвалесцентов не развиваются;

В течение 6 лет после острого гепатита исчезают у 20% переболевших;

Иногда являются единственными маркерами латентной формы инфекции

Анти-HBcIgM

Появляются в период разгара клинических симптомов, указывают на репликацию вируса.

Диагностическое значение имеют :

* когда диагностика гепатита В производится поздно,
* при остром гепатите у больного хроническим гепатитом В

Анти-HBc (антиHBc IgG) маркер перенесённой или латентной формы инфекции

*анти-HBc могут быть в фазе «серонегативного окна»

* в эндемичных по гепатиту В районах у 20% населения могут обнаруживаться изолированно при отсутствии других маркеров инфекции

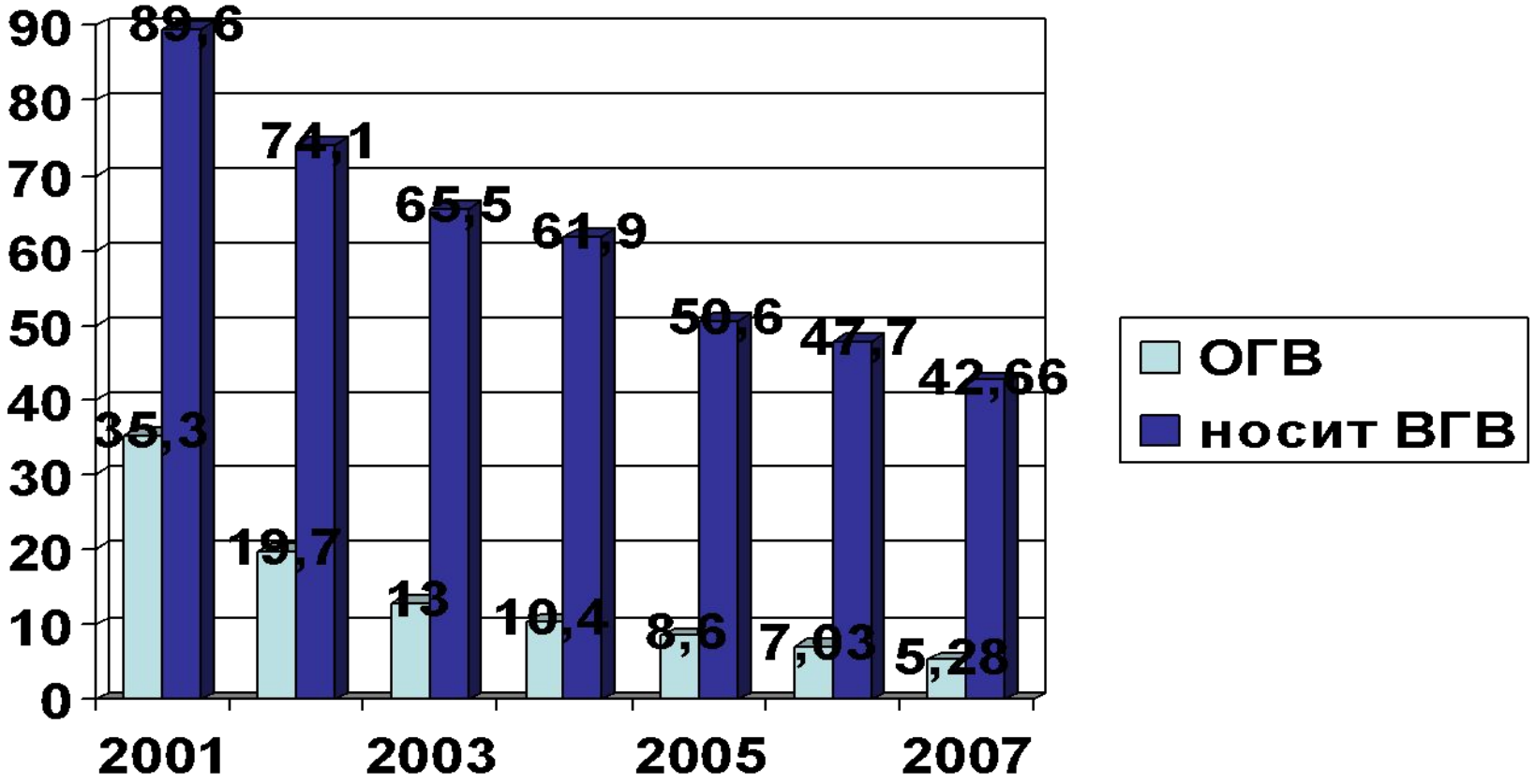
Наиболее диагностически значимые ИФА маркеры гепатита В

- HBsAg
- Anti-HBcor IgM
- Anti-HBcor IgG
- ДНК ВГВ

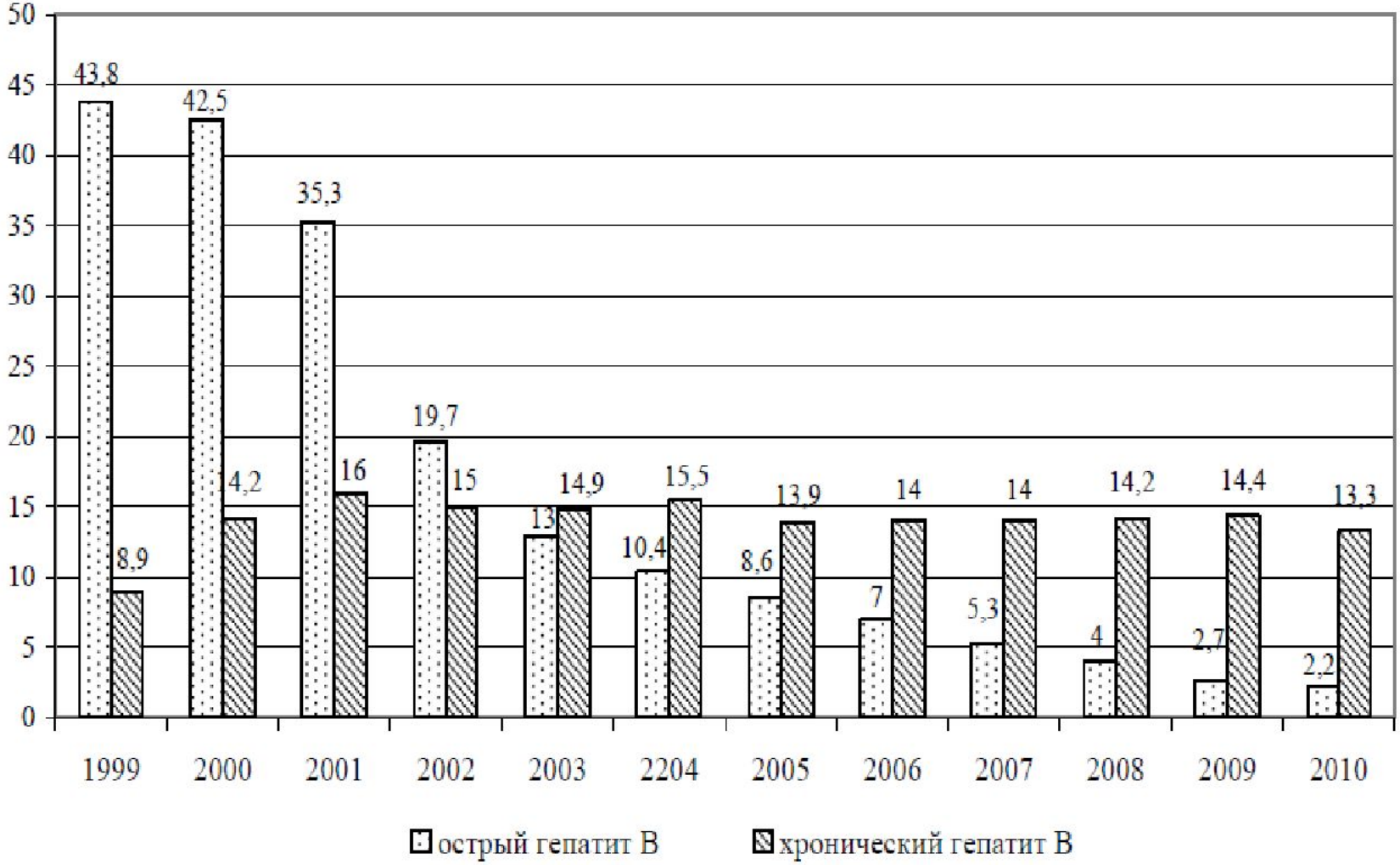
Инфекция, вызванная вирусом гепатита В

- Острая форма -ОГВ
- Хроническая форма
- Внепеченочные проявления

Заболеваемость ОГВ в РФ



Заболеваемость ВГВ в РФ
(на 100 тыс.населения)

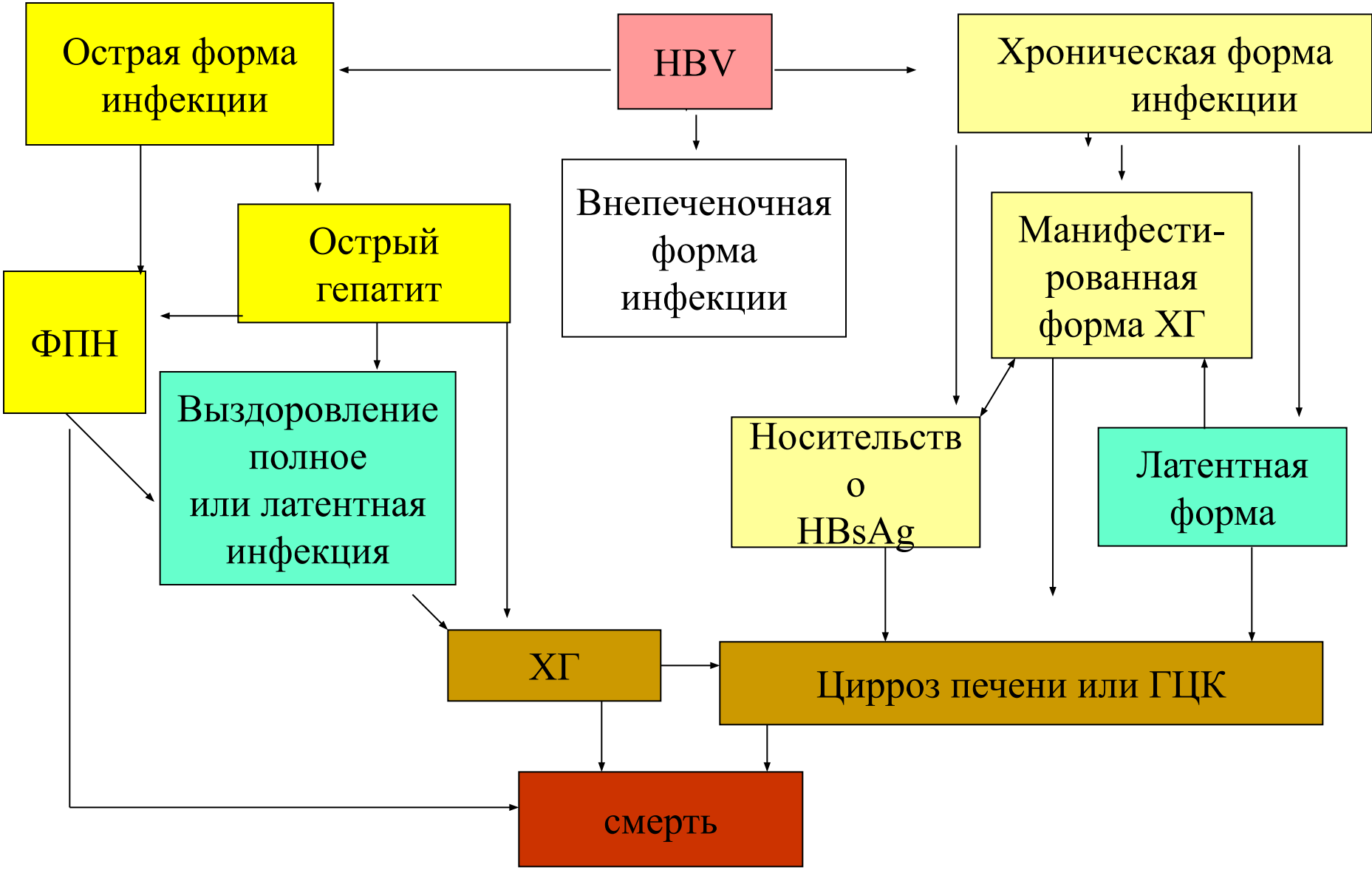


Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 г.»

Из Государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2007г»

- Заболеваемость ОГВ в Ленинградской области 9,6 на 100 тыс. населения
- По РФ – 97% взрослые
- Среди детей наибольший процент 57% возраст от 15 до 17 лет
- Соотношение желтушных форм к безжелтушным (регистрация как «носителей ВГВ») по РФ 1:8

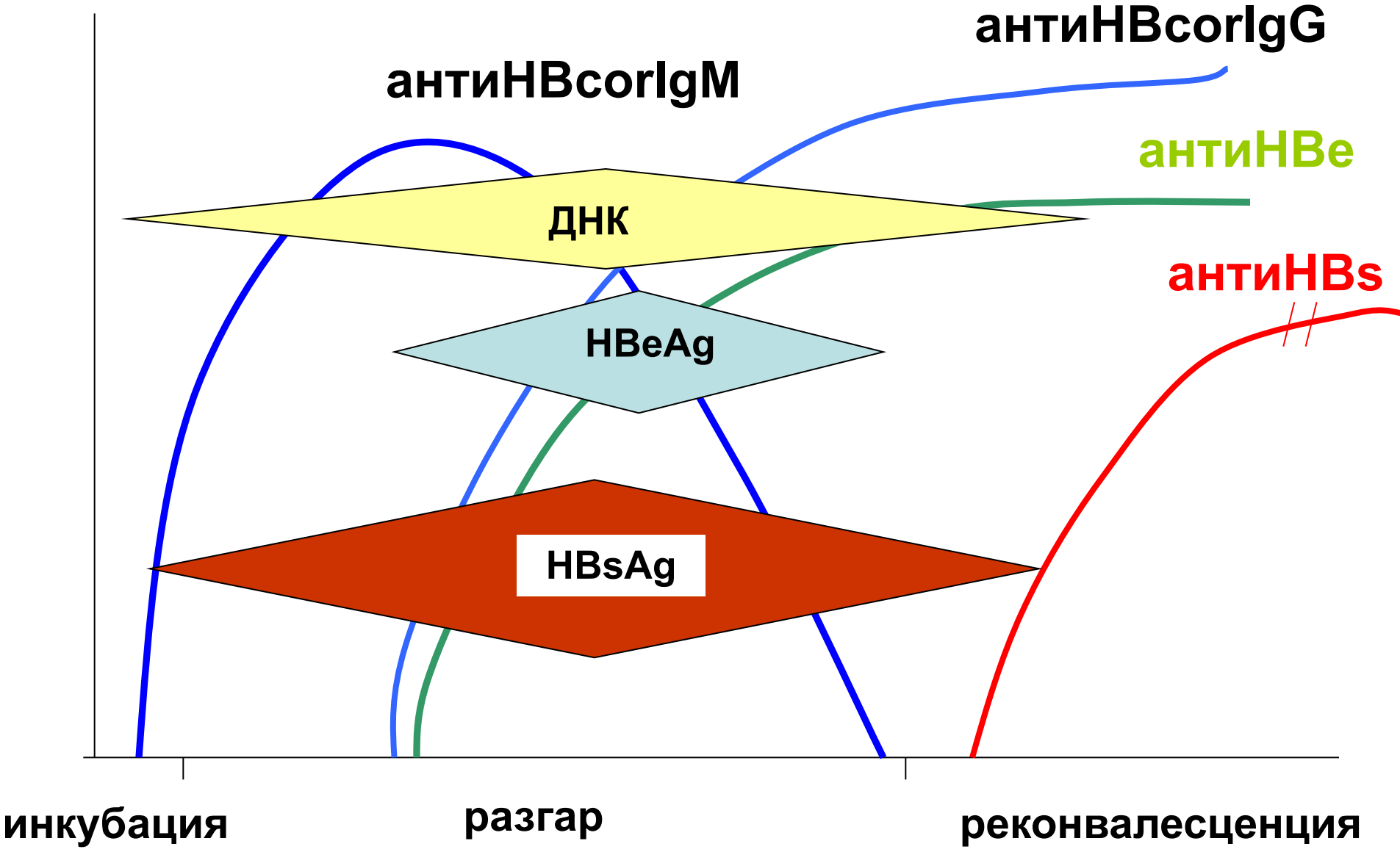
Возможная схема развития HBV инфекции



Клиника острого гепатита В

- Инкубационный период от 2 до 6 месяцев
- Соотношение клинически выраженного ОГВ к бессимптомному ОГВ – 1:5
- Ни в продромальную фазу, ни на клинической стадии практически не отличается от гепатита А
- В отличии от гепатита А лихорадка не характерна

Динамика маркеров ОГВ (циклическое течение)

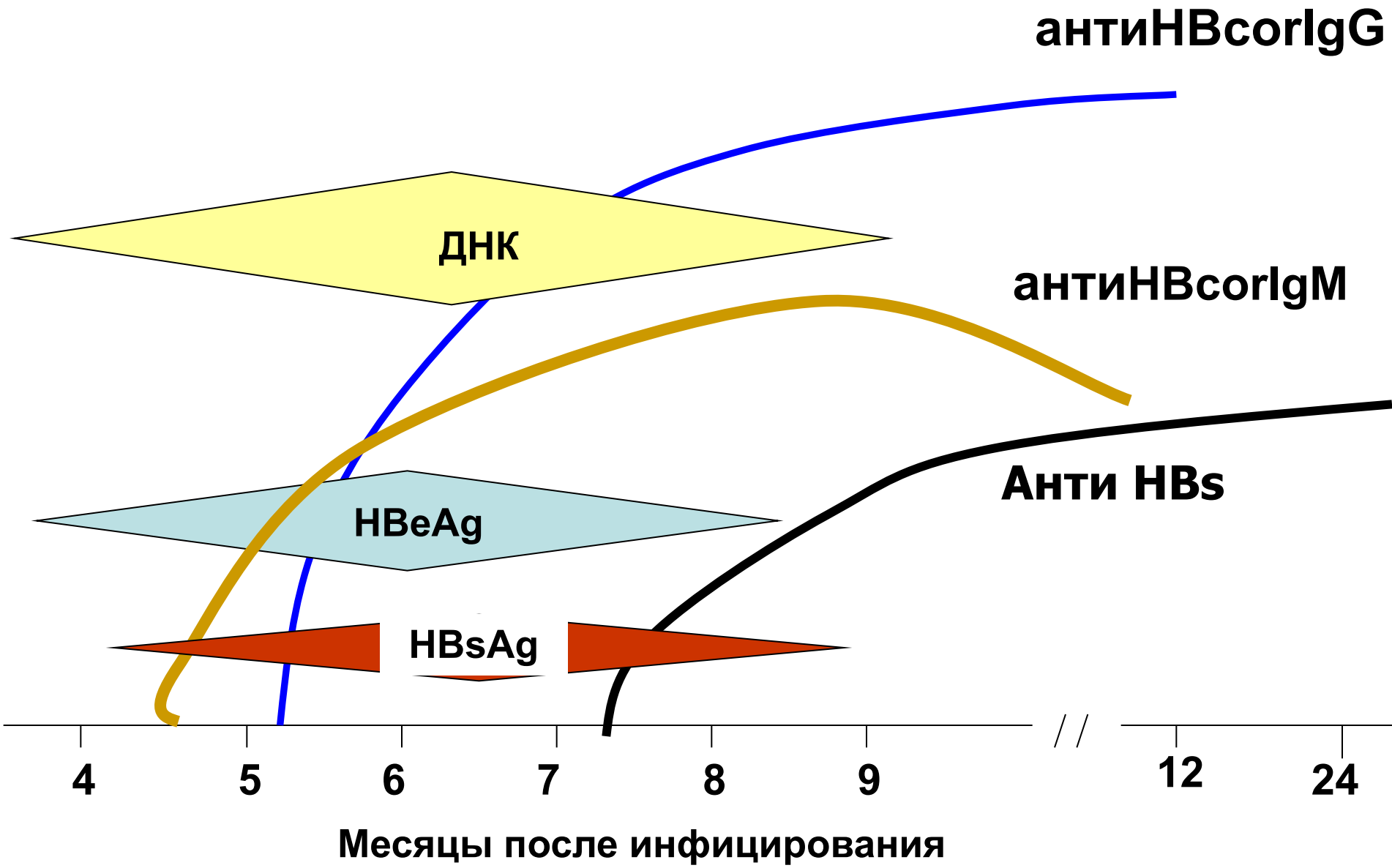


Течение и прогноз ОГВ

- **Более тяжелое по сравнению с ГА и его трудно предсказать в начале заболевания**
- **Самоограничивающийся ОГВ – наиболее частая форма**
- **ОГВ с переходом в хроническую форму, около 6%**
- **Острый бессимптомный ГВ (появление анти-HBs, анти- HBc через 3 месяца после начала гепатита)**
- **Острый гепатит с развитием фульминантной формы (до 1%)**
- **Персистирующий HBsAg (-) гепатит**

  (АлТ > n), анти-HBs и анти-HBc (+), ПЦР +ДНК

Динамика маркеров ОГВ
(Персистирующий ОГВ)



Диагностика ОГВ

- Анамнестические данные
- Определение активности АлТ
- Определение уровня билирубина
- Определение HBsAg
- Определение анти-HBc-IgM

Приказ МЗ РФ от 27.06.2001 № 229 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям»

Все новорожденные в первые 12 часов жизни (до прививки БЦЖ).
Схема 0-1-6 (0 -3 – 6-)
По эпидемическим показаниям (дети от инфицированных матерей, группа риска).
Схема 0-1-2-12

Плановая вакцинация

- Все лица ранее не вакцинированные до 55 лет (по приказу)
- Старше 55 лет по желанию
- Схема 0-1-6 или О-1-12
- Защитный титр не менее 10МЕ/мл
- Курс вакцинации не более 6 доз
- Пропущенные дозы вакцины, необходимые для завершения курса, можно вводить в течение последующих 4 лет без необходимости вновь начинать полный курс (европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем, 2006г).

Экстренная вакцинация

- Осуществляется в первые 24-48 часов
- Вакцинация через 7 дней от контакта не эффективна
- По эпидемическим показаниям

  Схема 0-1-2-12- месяцы

  Схема 0-1-7-21 день – 12 месяцев

  Желательно введение HBJg в дозе 0,05-0,07 мг/кг внутримышечно и повторное введение через 30 дней

Нежелательные эффекты от вакцинации

- Местные – болезненность, зуд, эритема, припухлость, образование уплотнений
- Общие реакции – головная боль, субфебрилитет, потливость, лимфоаденопатия, гипотония, головокружение, бессонница, ринит, кашель, боли в мышцах и суставах

Противопоказания к вакцинации

- Лихорадочные состояния
- Повышенная чувствительность к дрожжам или к компонентам вакцины
- Местная реакция на введение вакцины – гиперемия более 8 мм в диаметре и подъем температуры до 40°С

Не являются противопоказаниями

- Период лактации
- Низкий вес новорожденного
- Физиологическая желтуха новорожденного

Вакцины, используемые при ВГВ

- **Энджерикс В** - вакцина бельгийского производства (по 10 и 20 мкг). Взрослая дозировка с 19 лет и взрослых.
- **Эувакс В** - (Южная Корея +Франция). Детская доза применяется до 15 лет включительно.
- **HB-Vax-II ("Эйч-Би-Вакс-2")** – (США-Голландия). Дозировки - по 2,5 (дети до 11 лет), 5 (дети и подростки до 19 лет), 10 (взрослые) и 40 (для пациентов на гемодиализе) мкг.
- **Вакцина против гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая** - российская вакцина .
- **Эбер-Биовак** - производство Института Эбер (Куба) и российского НПО "Вирион".
- **Шанвак В** - вакцина производства (Индия).
- **Бубо-М** - комбинированная (АДС-М+ГепВ) для профилактики у подростков.
- **Бубо-Кок** - комбинированная (АКДС+ГепВ) вакцина для сочетанной профилактики дифтерии, столбняка, коклюша и гепатита В у детей в возрасте от 3 мес. до 6 лет.
- Все дрожжевые вакцины против гепатита В **взаимозаменяемы** .

Вакцинация против ГВ в РФ

В 2010 г. вакцинировано **1 672 417 детей и 5 468 790 взрослых,**

из них трёхкратно 855 677 человек

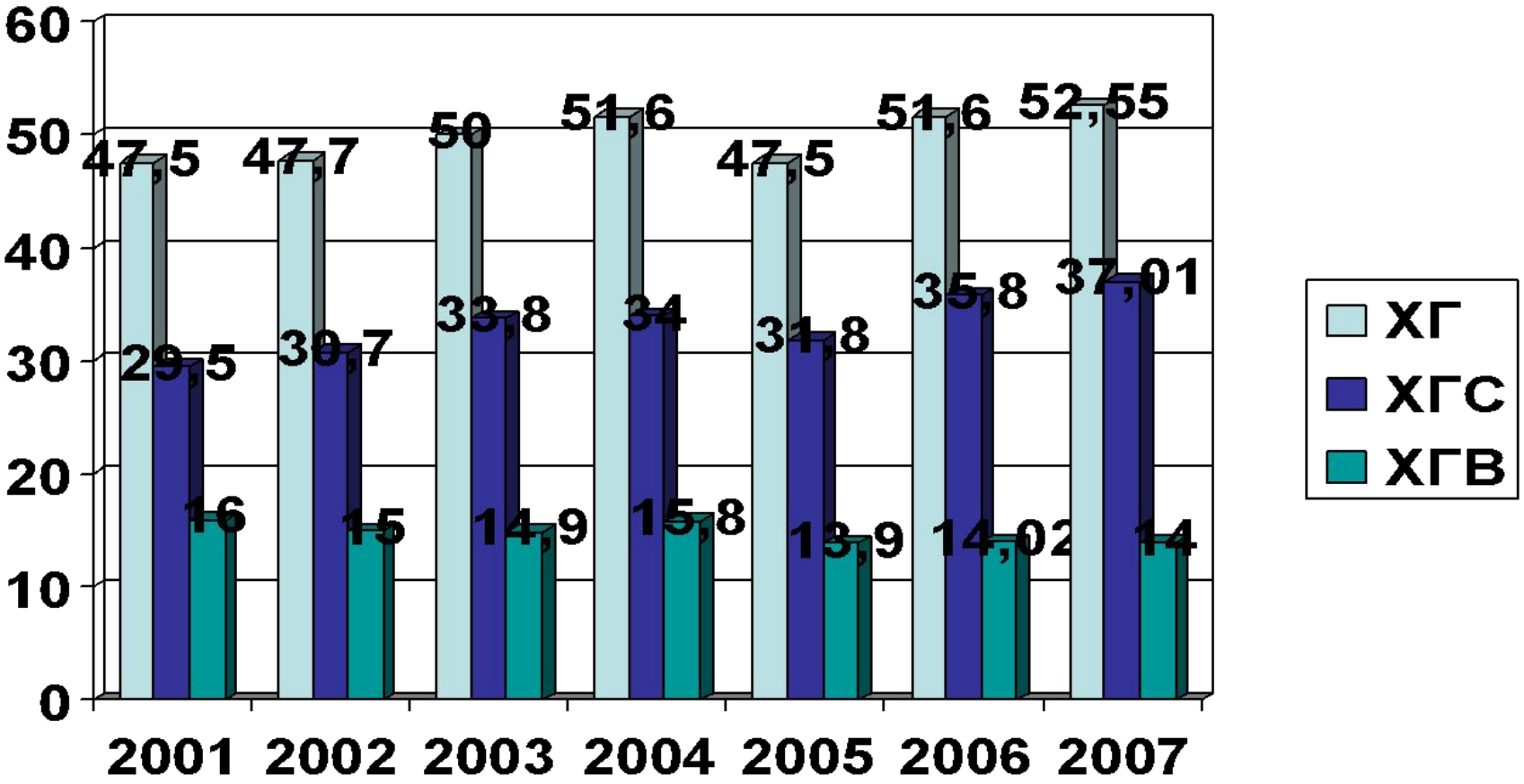
За период с 1996 г. по 2010 г. в стране против гепатита В иммунизировано

46 млн человек

в возрасте до 55 лет

Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 г.»

Из Государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2007г» заболеваемость ХГ



Классификация хронических гепатитов
(МКБ-10)

По этиологии и патогенезу:

- **Хронический вирусный гепатит В (ХВГ)**
- **Хронический вирусный гепатит D (ХВD)**
- **Хронический вирусный гепатит С (ХВС)**
- **Неопределенный хронический вирусный гепатит (F, G, TTV)**
- **Аутоиммунный гепатит (тип 1, тип 2, тип 3)**
- **Лекарственно-индуцированный хронический гепатит**
- **Токсический гепатит**
- **Алкогольный гепатит**
- **Криптогенный гепатит**

Классификация хронических гепатитов

По клинико-биохимическим и гистологическим критериям:

- Степень активности, определяющаяся тяжестью некровоспалительного процесса:
  - а) минимальная;
  - б) умеренная;
  - в) выраженная
- Стадия, определяющаяся распространенностью фиброза и развитием цирроза печени:
  - 0 - фиброз отсутствует;
  - 1 - слабо выраженный перипортальный фиброз;
  - 2 - умеренно выраженный фиброз с порто-портальными септами;
  - 3 - выраженный фиброз с порто-центральными септами;
  - 4 - цирроз печени.

Предрасположенность к хронической HBV

- Возраст: новорожденные 90-100%
  взрослые – около 5%
- Пол:женский пол – 1-3%
  мужской пол – 5-10%
  дети – 20-30%
- Иммунный статус: нормальный- 5-10%
  сниженный – 30-80%

Клиника ХГВ

В 2/3 случаев заболевание начинается незаметно и проявляется многообразной симптоматикой:

- утомляемость – 67%
- неопределенные боли в верхней половине живота – 65%
- «ревматические» жалобы

Физикальные данные ХГ у 2/3 больных могут отсутствовать

Лабораторные данные

- Определение уровня активности АлТ
- Исследование белков сыворотки:

  гипоальбуминемия,

  гипергаммаглобулинемия
- Определение уровня билирубина
- УЗИ брюшной полости

Серологические варианты хронического В гепатита

- При перинатальном инфицировании: активность АлТ в норме, высокое содержание в крови ДНК и HBeAg
- При горизонтальном заражении в детском возрасте: в крови повышенный уровень АлТ, сероконверсия HBeAg в анти- HBe происходит в пубертатном периоде
- При инфицировании во взрослом возрасте: в крови высокий уровень ДНК, повышенная активность АлТ

Хроническая HBV-инфекции HBsAg носительство

Нормальные биохимические показатели

- Отсутствие активности морфологического процесса
- В крови – HBsAg, анти-HBeAb, анти–HBcor, могут быть анти-HBsAb
- Уровень HBV DNA в сыворотке крови менее 1000 копий/мл

Хроническая HBV-инфекции латентная форма

Низкий уровень репликации HBV «глухой гепатит», снижение выработки маркеров.

ДНК (не всеми методами), редко анти-HBcor, отсутствие HBsAg

Значение латентной HBV-инфекции для клинической практики

- Пересмотр роли HBsAg как главного маркера хронической инфекции
- Анти-HBs – не является абсолютным признаком освобождения от вируса
- Источник вируса при посттрансфузионном гепатите и поражении печени у реципиентов донорских органов. Для безопасности донорства необходимые маркеры:

  HBsAg, анти-HBcor, ДНК

Значение латентной HBV-инфекции для клинической практики

- Ухудшение течения хр. диффузных заболеваний печени, вызванных другими причинами (алкоголь, ВГС)

- Длительная иммуносупрессивная терапия, ВИЧ-инфекция могут привести к активации латентной инфекции вплоть до фульминантного гепатита и летального исхода. Контроль виремии.

Факторы, влияющие на прогноз хронической HBV-инфекции

- Суперинфицирование вирусом гепатита дельта (HDV)
- Коинфекция с вирусом гепатита С (HCV)
- Коинфекция вирусом иммунодефицита человека (HIV)
- Злоупотребление алкоголем
- Длительная иммуносупрессия (лечение стероидами, цитостатиками)

Частота формирования цирроза при хроническом гепатите В

- Хронический гепатит низкой или умеренной активности (АЛТ/АСТ – 2-5N)

в течении 15-20 лет у 30%

- Хронический гепатит высокой активности (АЛТ/АСТ>5-10N, мостовидные некрозы)

в течение 5-10 лет у 50%

Ohlen J. et al. // Leber Magen Darm.-1995.-Vol.25,N5.-p.205-210.

Влияние HCV-инфекции на здоровье общества

Вирус гепатита С - причина:

- 20% случаев острого гепатита
- 80% случаев хронического гепатита
- 40% случаев терминального цирроза печени
- 60% случаев гепатоцеллюлярной карциномы
- 30% случаев трансплантации печени

EASL Consensus Conference on Hepatitis C, Paris, 26-28 Feb, 1999

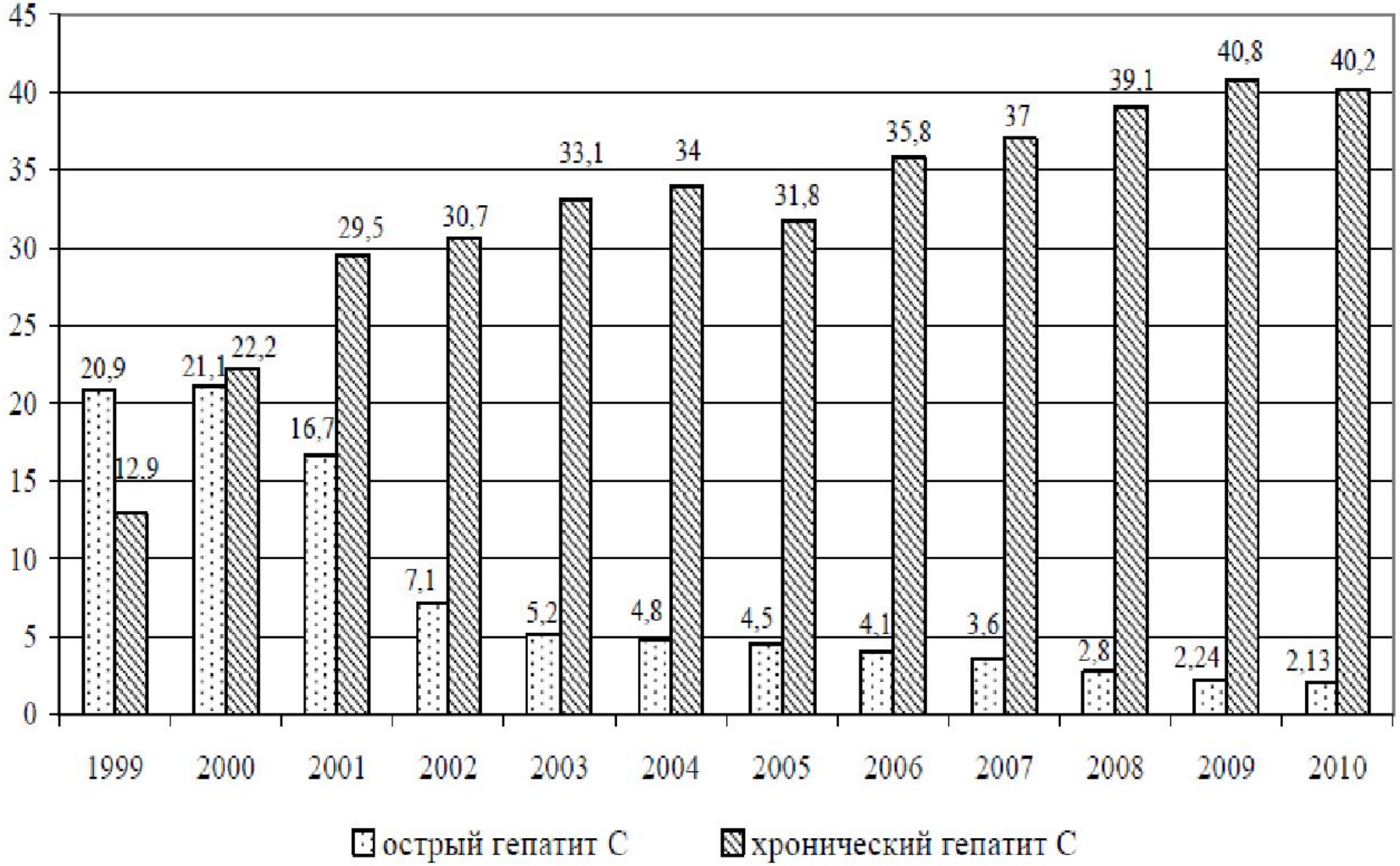
Эпидемиология гепатита С

- Около 200 млн. человек в мире инфицированы
- 1,5-12% среди доноров Южной и Восточной Европы
- Основная возрастная группа инфицированных в России от 14 до 45 лет
- За 6 лет в стране «накопилось» 2 млн носителей вируса гепатита С

Пути передачи:

- парентеральный
- половой (от 5 до 25%)
- перинатальный (от 5 до10%)
- У 40% путь инфицирования установить не удаётся

Заболеваемость ГС в РФ
(на 100 тыс населения)



Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 г.»

Из Государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2007г»

- 95,1% взрослое население
- До 17 лет – 4,9%
- До года – 3,43%
- Уровень носителей вируса гепатита С среди детей до 14 лет за 10 лет возрос 4,3 раза
- Соотношение ОГС к носителям ВГС 1: 29,4

Характеристика вируса гепатита С

- ВГС инактивируется при температуре +60°С – 30 минут, +100 °С – за 2 минуты
- Строение вируса: структурные Кор-белок, два оболочечных Е1 и Е2

неструктурные белки – NS2, NS3,NS4a,NS5a,NS5b (р56 – РНК -зависимая РНК – полимераза)

Характеристика вируса гепатита С

- Высокая генетическая гетерогенность
- 6 генотипов и около 100 субтипов
- Выраженные мутационные способности
- Циркуляция у одного больного нескольких мутантных штаммов
- Возможность репликации вне печени
- Тканевой тропизм
- Высокий процент развития хронической формы заболевания (85-100%)
- Отсутствие защитного иммунитета
- Отсутствие профилактики

Генотипы ВГС

- Известно 6 генотипов, > 100 субтипов

- В мире 1а, 1в, 2а, 2в, 3а – 90%
- Генотип 4 – Египет
- Генотипы 5, 6 – Ю.Африка, Ю-В Азия

Особенности репликации вируса гепатита С

- Скорость репликации 10^{11}-10^{12} копий/мл
- Период полу-жизни вируса 2,7-7,2 часа
- Низкая концентрация в периферической крови
- Наибольший уровень репликации в печени
- Низкий при репликации вне печени
- Корреляции между активностью репликации и активностью гепатита НЕТ
- Низкий уровень репликации менее 10^4 копий/мл, высокий – более 10^5 копий/мл.

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С

- Острый вирусный гепатит С
- Хронический гепатит С
- Внепеченочные формы инфекции

Клиника гепатита С

- Инкубационный период – 4-20 недель
- Острый гепатит – течение легкое, часто бессимптомное. Клинические симптомы не более, чем у 20% больных
- У 35% с нормальным уровнем сывороточной аминотрансферазы может быть клинически выраженное заболевание печени
- Хронический гепатит – ведущий симптом – общая утомляемость, гепато- и спленомегалия.

Схема течения HCV инфекции

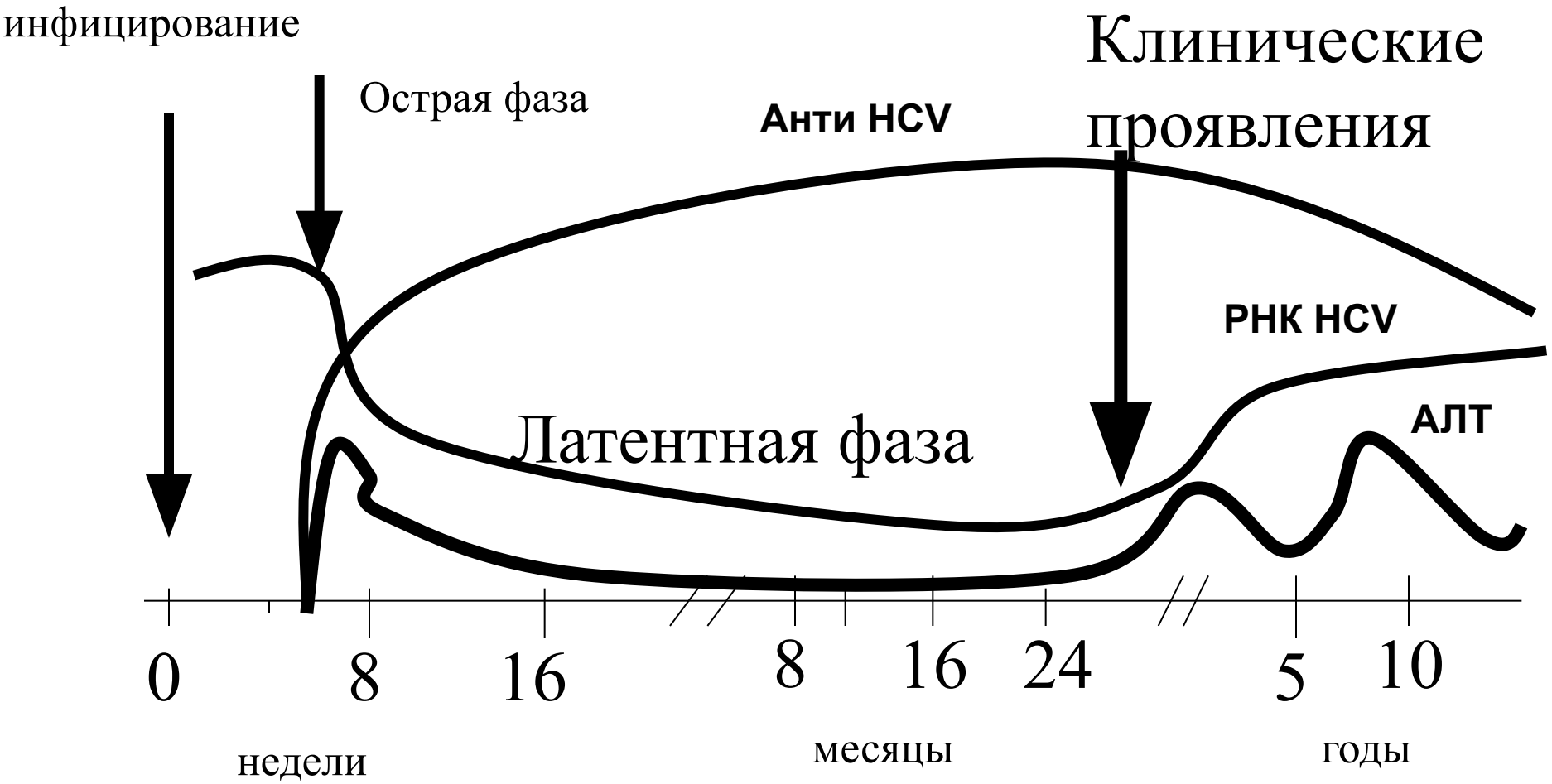
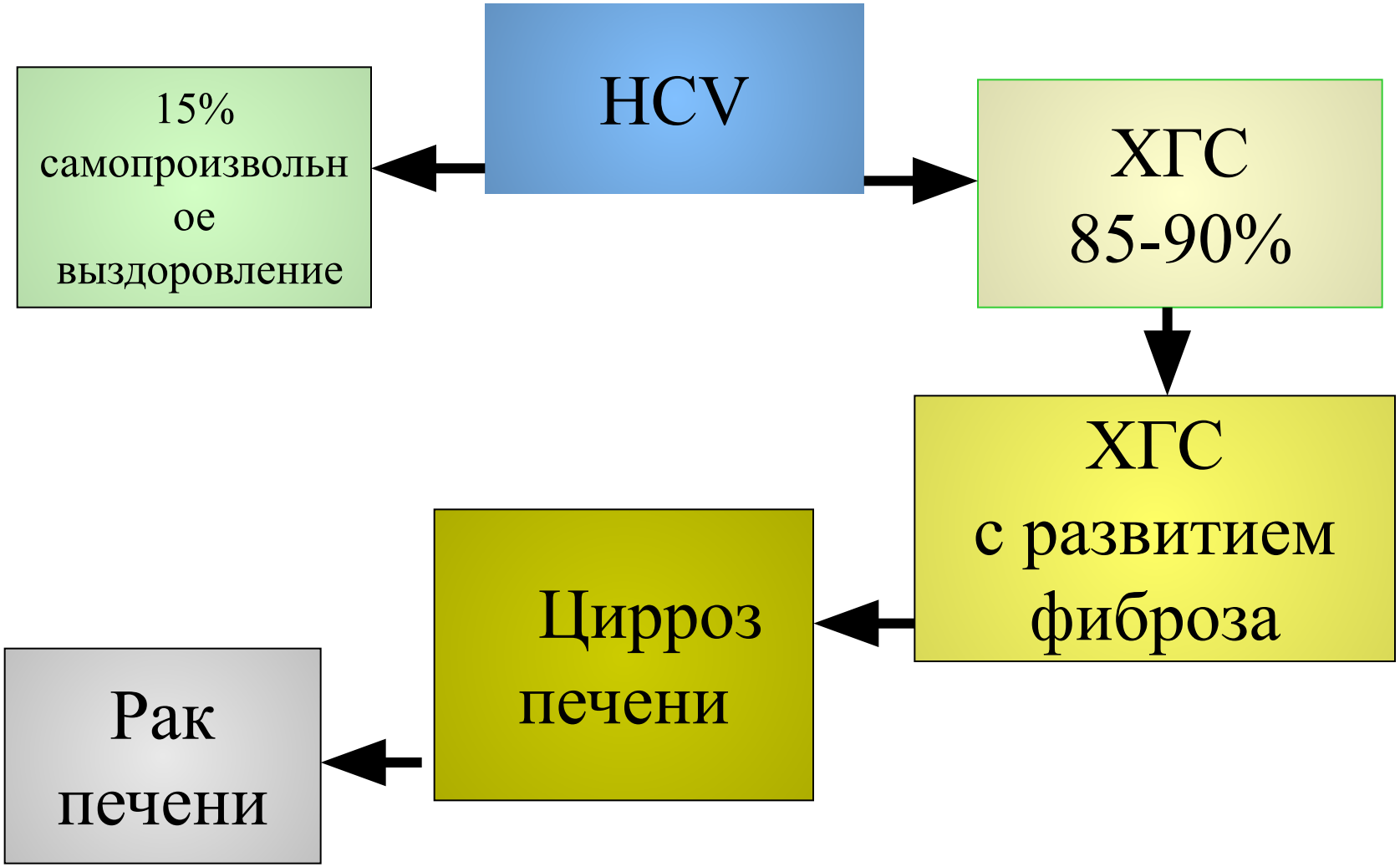


Схема естественного течения гепатита С



Факторы, определяющие хронизацию инфекции HCV

- **Вирус**
  - генотип
  - квазивиды
- **Хозяин**
  - возраст
  - пол
  - ожирение
  - генетические факторы
- **Среда**
  - алкоголь
  - Наркомания
  - лекарства
- **Другие факторы**
  - коинфекция ВГВ
  - коинфекция ВИЧ

Факторы, осложняющие течение ХГ вирусной этиологии

- **Лекарственная непереносимость**
- **Физиотерапия, бальнеотерапия**
- **Инсоляция**
- **Алкоголь, наркотики**
- **Оперативные вмешательства**
- **Аборты, беременность ?**

Диагностика гепатита С

- Скрининговый тест определение антител к поверхностным протеинам ВГС – появляются на 20-150 (90 – 270)день после инфицирования (анти-Core и NS5- раньше при ОГС?, NS4- при ХГС,анти- JgM). При положительном результате для подтверждения второй тест - рекомбинантный иммуноблоттинг (РИБ)
- ИФА-3 чувствительность и специфичность 95% и РИБ можно не делать
- Если ИФА-3 положительные 2х случаях с интервалом 6 месяцев, то можно говорить о хронической инфекции

Диагностика гепатита С

- Показанием к тестированию на РНК ВГС являются пограничные значения положительного теста на антитела и другие сомнительные случаи.
- РНК ВГС определяется на 7-21 день инфицирования
- АлТ- повышается на 45-50 день
- Результаты тестов могут варьировать в зависимости от лаборатории, в которой проводилось тестирование (европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем, 2006г).

Диагностика гепатита С

- Острый ГС – сывороточные аминотрансферазы (АЛТ или АСТ) повышены редко до **> 1000 ме/л,** сывороточный билирубин не более 300 мкмоль/л, протромбиновое время не менее 5 секунд
- Если реакция на антитела отрицательная повтор через 3 и 9 месяцев после начала желтухи или сразу же ПЦР.

HCV у беременных

- Частота анти- HCV у беременных от 0,5 до 2,4%
- У 60% беременных с анти- HCV выявляется РНК HCV
- Риск инфицирования 1,7%, если только анти-HCV
- Риск инфицирования 5,6%, если определяется РНК HCV
- Внутриутробное инфицирование, если HCV инфицирует лимфоциты

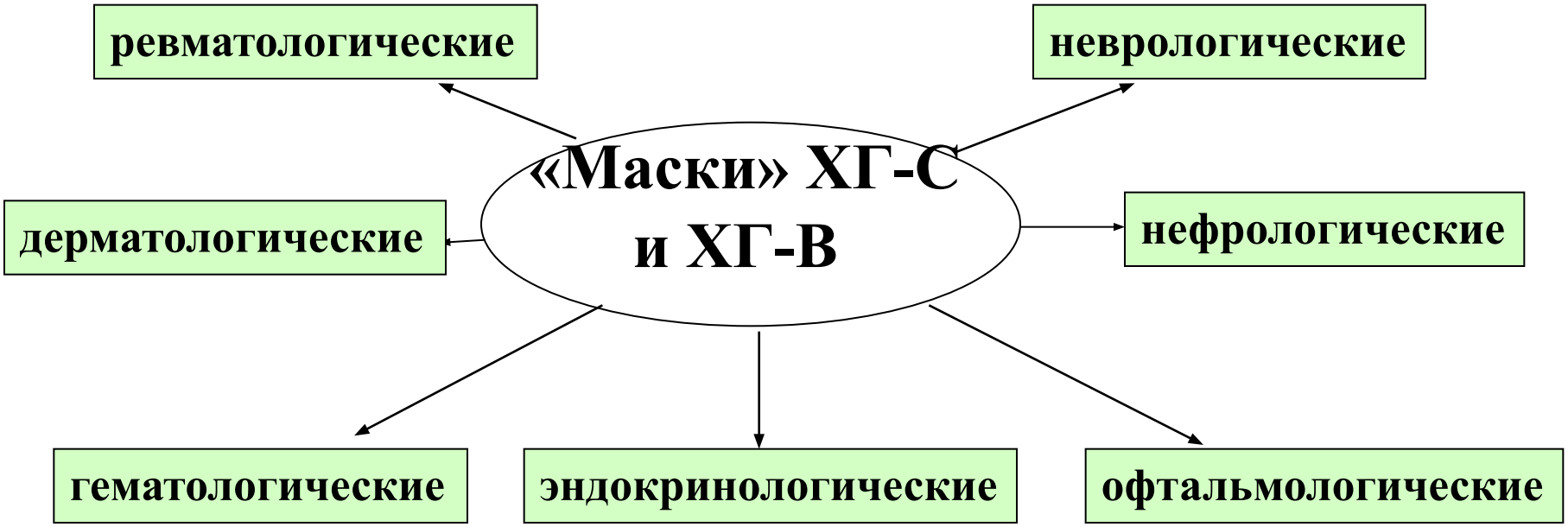
Неонатальная HCV инфекция

- У неинфицированных детей анти-HCV сохраняются до 18 месяцев
- У 90% инфицированных детей HCV РНК обнаруживается в 1-3 месяца, 10% - к 1 году жизни
- Может быть транзиторная виремия до 6 месячного возраста

Значение внепеченочных поражений

(Лопаткина Т.Н., 2006)

Могут приобретать ведущее значение в клинической картине болезни и быть причиной позднего распознавания хронического вирусного гепатита



Внепеченочные проявления хронической HBV инфекции

Эндокринные	**Аутоиммунный тиреоидит** **Гипертиреоз** **Гипотиреоз** **Сахарный диабет**
Экзокринные	**Синдром Шегрена** **Острый и хронический панкреатит** **Хронический гастрит**

Внепеченочные проявления хронической HBV инфекции

Гематологические	**Иммунные цитопении** **Аутоиммунная гемолитическая анемия** **Парциальная клеточная аплазия** **Моноклональная иммуноглобулинопатия** **Лимфосаркома** **Смешанная криоглобулинемия**
Кожные	**Папулярный акродерматит детей** **Пурпура типа Шенлейна-Геноха** **Витилиго** **Крапивница** **Язвенно-некротический васкулит**

Внепеченочные проявления хронической HBV инфекции

Нейромышечные и суставные	Полимиозит, дерматомиозит Артриты, артралгии Ревматоидный артрит Синдром Гийена-Барре; полинейропатия Узелковый полиартериит (до 54%)
Почечные	Гломерулонефрит (до 14%) Интерстициальный нефрит

Внепеченочные проявления HCV-инфекции

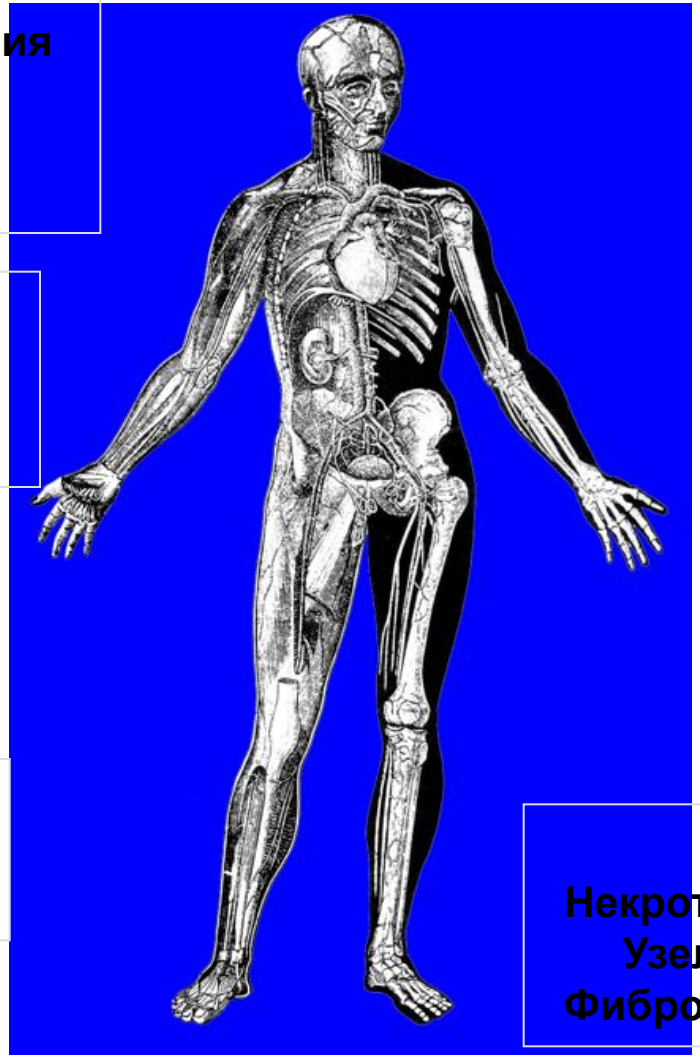
Гематологические
Смешанная криоглобулинемия
Апластическая анемия
Тромбоцитопения
В-клеточная лимфома

Кожные
Поздняя кожная порфирия
Красный плоский лишай
Кожная пурпура

Почечные
Гломерулонефрит
Нефротический синдром

Эндокринные
Аутоиммунный тиреоидит
Сахарный диабет

Экзокринные
Сиалоаденит



Глазные
Язвы роговицы
Увеит

Нейромышечные
Миалгии
Полинейропатия
Артриты/артралгии

Аутоиммунные нарушения
CREST синдром
Гранулематоз
Аутоантитела

Сосудистые
Некротизирующий васкулит
Узелковый полиартериит
Фиброзирующий альвеолит

Hadziyannis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998.

Диагностический минимум перед назначении противовирусных препаратов

- Клинический анализ крови с тромбоцитами
- Биохимический анализ крови (N = АлАТ -30е/л (м), 19е/л (ж))
- Вирусологический анализ крови
- Гормоны щитовидной железы
- Анализ мочи
- Биопсия печени
- Тест на беременность
- Артериальное давление и пульс
- ЭКГ
- Рентгенография грудной клетки
- Иммунологический анализ крови

Рекомендации по лечению ХГ В

(Американская ассоциация по изучению болезней печени 2007г)

Режим дозирования противовирусных средств

- **Препараты интерферона** – подкожно

  стандартный – 5млн МЕ ежедневно или по 10 млн МЕ 3 раза в неделю, ПЕГ альфа 2а – 180мкг/нед

  длительность – 48 недель при HBeAg+

- **Аналоги нуклеозидов** –

  Ламивудин – 100мг/сут,
  Энтекавир – 0,5 мг/сут или 1мг/сут,
  Телбивудин – 600 мг/сут

  длительность – при **HBeAg (+)** отмена через 6 месяцев после появления anti-HBe,

  при **HBeAg (-)** до исчезновения HBsAg

Лечение хронического гепатита С

Эффект противо-вирусной терапии	1990-е годы	2006 год
	6% →	71%

Кого лечить?

• ОВГ-С	Да !
• ХГ-С низкой степени активности (с нормальным уровнем АЛТ)	Да !
• ХГ-С умеренной степени активности	Да !
• ХГ-С высокой степени активности	Да !
• Компенсированный ЦП-С	Да !
• Декомпенсированный ЦП-С	Да !

Все больные ХГС являются кандидатами для ПВТ !

Хронический гепатит С, генотип 1
Этапы противовирусной терапии

Исходные характеристики оказывают влияние на частоту УВО ХГС. На какие из них мы можем воздействовать?

ХГС: основные правила ПВТ

- **<u>Комбинированное лечение, подобранное по весу:</u>**
  - **ПегИнтрон (α2-β) 1,5 мкг/кг; Пегасис (α 2-α) 180мкг/нед**
  - **Рибавирин от 10,6 мг/кг до13 мг/кг**
- **<u>Длительность лечения</u>**
  - **в зависимости ВО, от генотипа HCV и вирусной нагрузки**
- **<u>Повторное лечение</u>**
  - **При отсутствии или кратковременном УВО**
    - **Генотипы 1,4 – 12 мес**
    - **Генотипы 2,3 – 6 мес**
- **<u>Приверженность лечению</u>**
- **<u>Отказ от стандартных схем лечения</u>**

Антонов Всеволод Михайлович

Кафедра инфекционных болезней
СЗГМУ им. И. И. Мечникова
Минздравсоцразвития России

Ассистент, врач-инфекционист высшей квалификационной категории, к.м.н.
E-mail: avsevolod@yahoo.com
Тел.раб.:88127176051
Тел.моб. +79219604453

Антонов Всеволод Михайлович

Кафедра инфекционных болезней
СЗГМУ им. И. И. Мечникова
Минздравсоцразвития России

Ассистент, врач-инфекционист высшей квалификационной категории, к.м.н.
E-mail: avsevolod@yahoo.com
Тел.раб.:88127176051
Тел.моб. +79219604453