

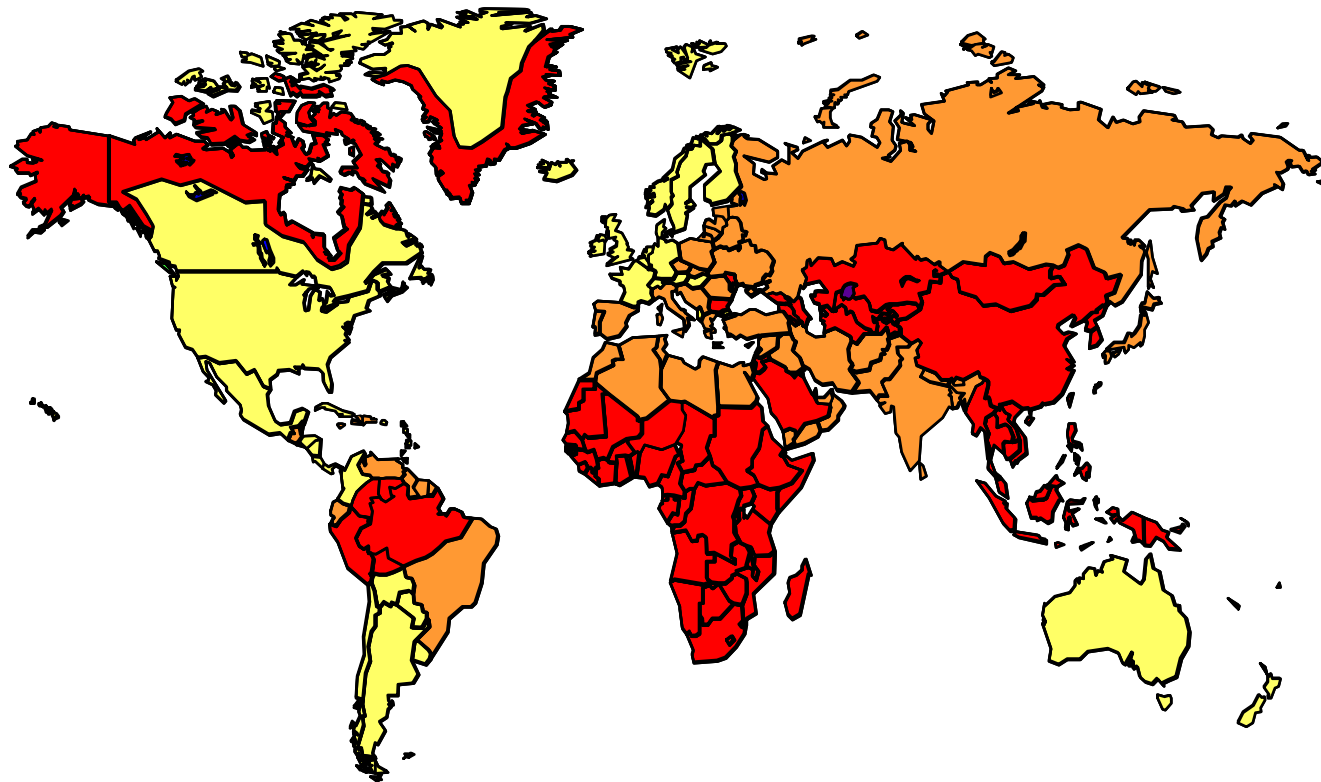
# HBV вирусная инфекция

Кузнецов Николай Ильич

СПб МАПО

2011г.

# Распространение HBV инфекции



Преобладание  
хронической  
инфекции

Сохранение риска  
инфекции HBV

Основные возрастные группы

■ ≥8% – Высокое

>60%

Перинатальный и ранний подростковый период

■ 2–7% – Среднее

20–60%

Ранний подростковый период

■ <2% – Низкое

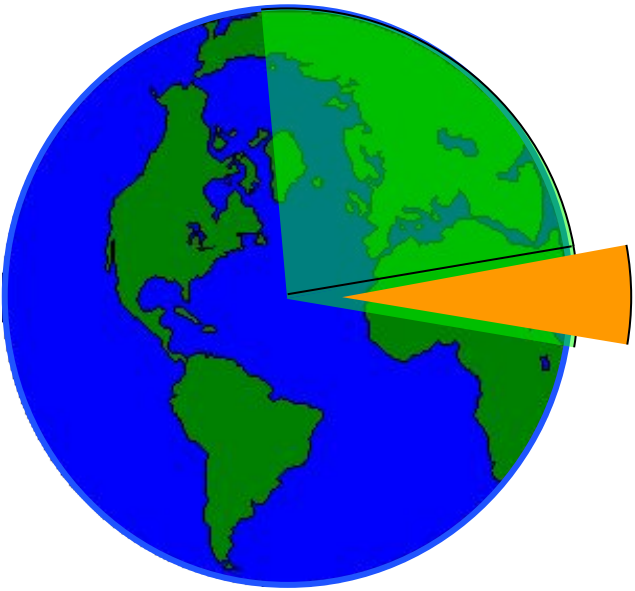
<15%

Взрослые

# Распространение HBV-инфекции и ее последствия

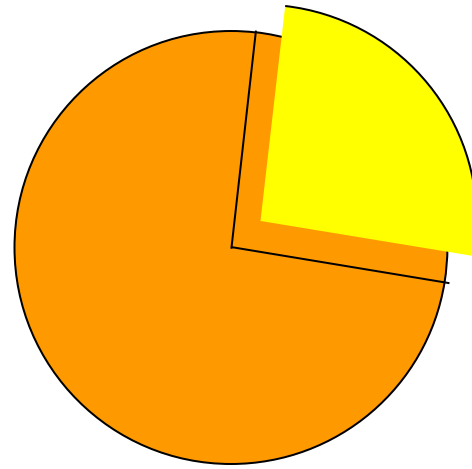
Среди всех причин смерти - HBV занимает 9 место в мире

2 миллиарда инфицированы HBV



Население мира  
6 миллиардов

25% умирают от ЦП или ГЦК



300–400 млн. - хроническая  
HBV-  
инфекция

# Распространенность HBV-инфекции в зависимости от возраста инфицирования

- Высокая - инфицирование в перинатальном периоде или раннем детском возрасте- 8% населения, у 70-90% серологические признаки перенесенной HBV-инфекции
- Средняя распространенность HBV-инфекции - смешанные пути передачи вируса (новорожденные, маленькие дети и взрослые)- 1-7%, серологические признаки перенесенной HBV-инфекции у 10-60% людей.
- Низкая распространенность HBV-инфекции - заражение взрослых, относящихся к группам высокого риска. Распространенность менее 1%, признаки перенесенной HBV-инфекции 5-7% людей.

# Эпидемиология HBV инфекции

- В России распространенность HBV колеблется от 2 до 7%; Европейская часть – до 2%, восток РФ (Тува, Якутия) до 8-10%
- Число инфицированных в России - **> 15 млн.**

# Передача HBV

## Вертикальная (перинатальная) передача

## Горизонтальная передача

90% инфицированных новорожденных детей становятся хроническими больными

**Мать**

**Норожденный**

**Носитель инфекции**

6% людей, инфицированных в возрасте старше 5 лет, становятся хроническими больными

**Реципиент**

От ребенка к ребенку  
Зараженные иглы  
Сексуальные контакты  
Медицинские работники  
Переливание крови

# Структура путей передачи вируса ГВ

- 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

# Вирусный гепатит В

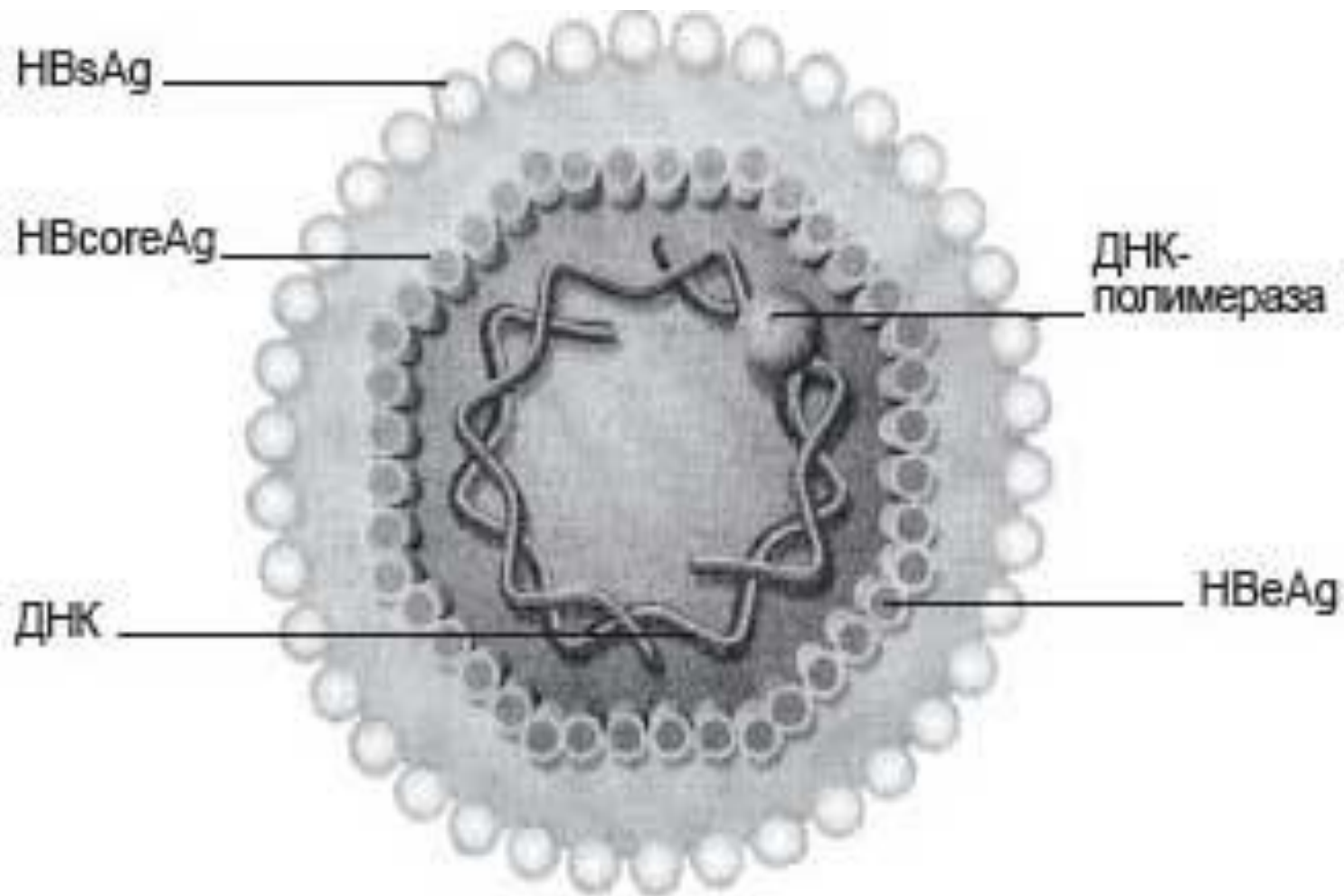
- ВГВ – вирусная антропонозная инфекция. Семейство гепаднавирусов, ДНК-содержащий вирус. Вирион ВГВ имеет наружную липопротеидную оболочку и нуклеокапсид, содержащий двунитчатую ДНК и РНК-зависимую ДНК-полимеразу.



# Антигенная структура вируса

- Выделяют следующие антигенные системы:
- поверхностный (австралийский) антиген HBsAg
- ядерный антиген (core) HBcAg (обнаруживается в составе нуклеокапсида вириона)
- HBeAg – входит в состав ядра ВГВ
- HBxAg – расположен вблизи оболочки вириона, его роль в генезе инфекции изучается

# Структура вируса гепатита В.



# Структура HBV

- **Геном – ДНК**
  - **Гены ДНК:**
    - s-ген – HBsAg**
    - c-ген - HBcorAg**  
**HBеAg**
    - р-ген – ДНК-полимераза**
    - х-ген – HBхAg**
- Мутации - s-ген, c-ген, х-ген**

# Генотипы HBV

- **Современная классификация включает 8 генотипов**  
**А, В, С, D, Е, F, G, H.**
- **Генотипы В и С преобладают в Азии**
- **генотип А – в Северной Америке и Западной Европе**
- **Генотип D – в Средиземномье и Юге Европе, а также в России**
- **генотип Е в Африке**
- **генотип F в Центральной и Южной Америке**

# География распространения генотипов ВГВ (А - Н)

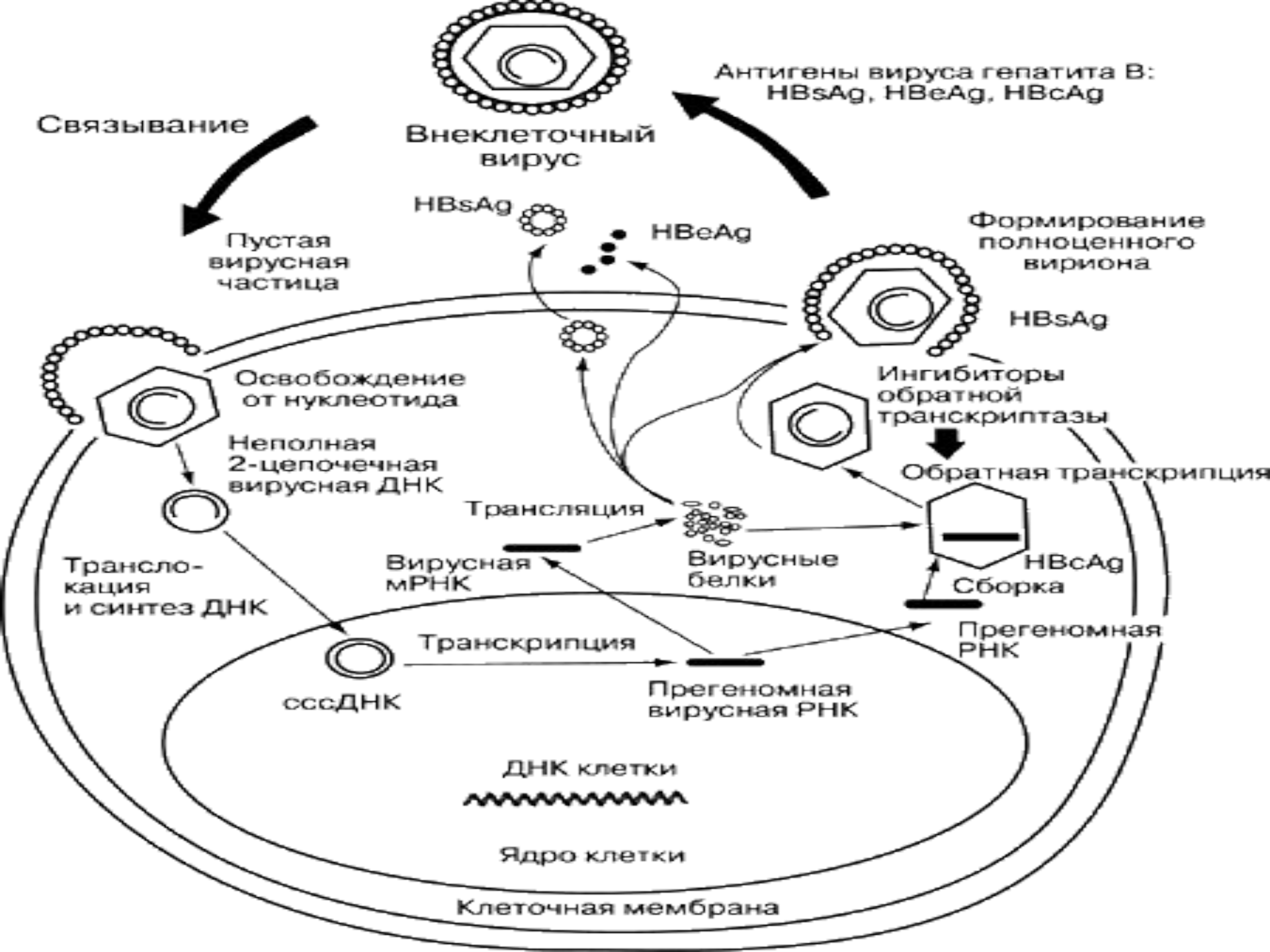


# Характеристика вируса гепатита В

- Устойчив к различным физическим и химическим факторам: низким и высоким температурам, многократному замораживанию и оттаиванию, длительному воздействию кислой среды.
- Инактивируется при 180°С в течении 1 ч, при комнатной температуре сохраняется в течение 3 мес., в замороженном виде – 15–20 лет.

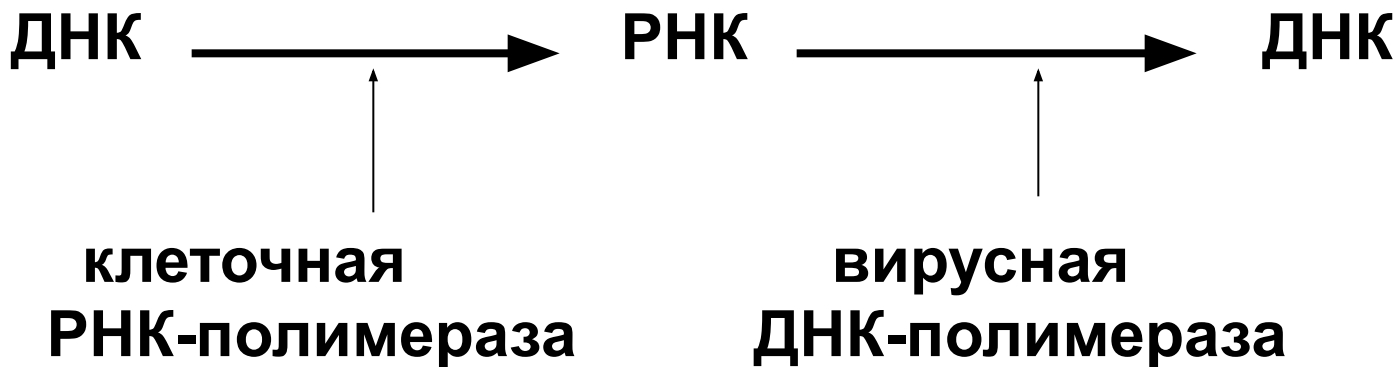
# Характеристика вируса гепатита В

- В организме человека взаимодействие с клеткой реализуется двумя путями –репликативным или интегративным
- Обладает высокой вариабельностью
- 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





# Репликация HBV



**Фазы:** Репликация  
Интеграция

**ковалентно замкнутая циркулярная ДНК вируса (сссДНК) – матрица для синтеза вирусной РНК, которая определяет синтез белков**

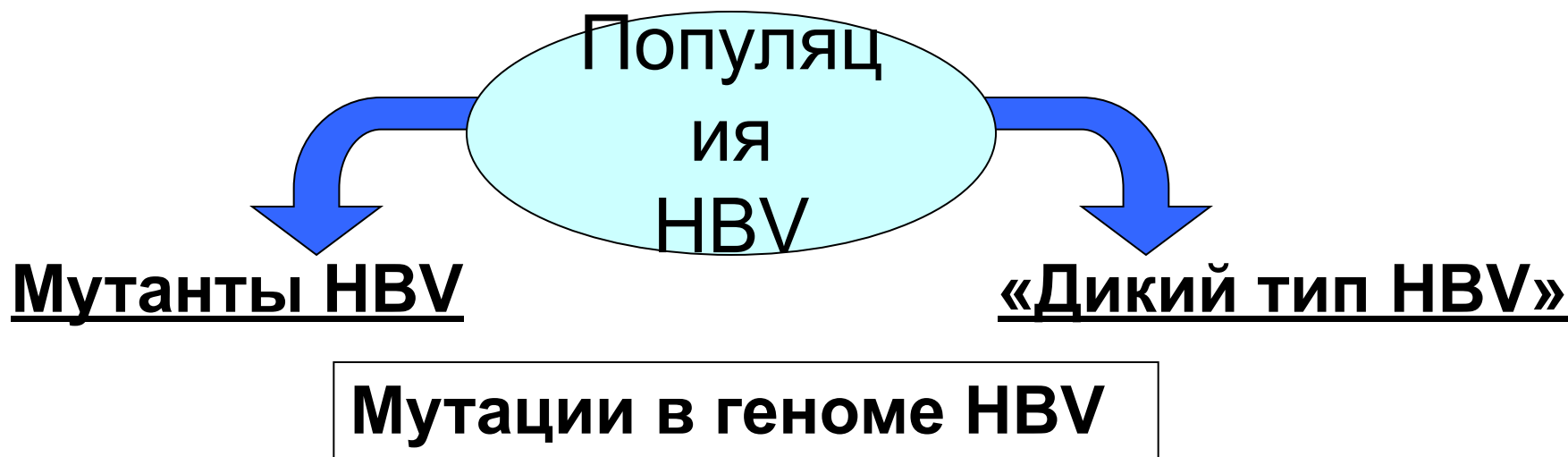
# Мутации генома HBV

- По частоте развития мутаций HBV занимает промежуточное положение между ДНК- и РНК- вирусами
- Число мутаций составляет приблизительно  $2 \times 10^4$

# Мутации генома HBV

- мутации могут затрагивать любой участок генома вируса
- не все мутации могут закрепляться, выживают лишь те штаммы вирусов, которые сохраняют способность эффективно реплицироваться

# Генетическая изменчивость HBV



# Клиническое значение мутаций S-гена

- Развитие HВV-инфекции, несмотря на выработку вакцин-индуцированных антител («вакцин-ускользающий» штамм вируса)
- Отсутствие эффекта от введения HВIg для профилактики реинфицирования в посттрансплантационном периоде

# Клиническое значение мутаций S-гена

- Уменьшение синтеза HBsAg приводит к снижению его концентрации в крови до неопределяемого уровня
- Нарушение секреции HBsAg в кровь и его накопление в гепатоцитах может привести к развитию фульминантного гепатита
- Один из возможных механизмов онкогенеза при хронической HBV-инфекции

# Клиническое значение мутаций С-гена

- Развитие HBeAg-негативной хронической HBV-инфекции
- Развитие иммунологической толерантности и хронизации процесса вследствие ускользания вируса от иммунного надзора организма.

# Клиническое значение мутаций С-гена

- Развитие более активных и фульминантных форм хронической HCV-инфекции
- Развитие устойчивости к противовирусной терапии. После отмены терапии отмечается очень высокий процент рецидивов (60-90%)

**Pre-core штамм ВГВ обнаруживается повсеместно, однако наиболее часто он встречается в Средиземноморском регионе (от 40 до 80%) и в Юго-Восточной Азии (от 40 до 50%)**



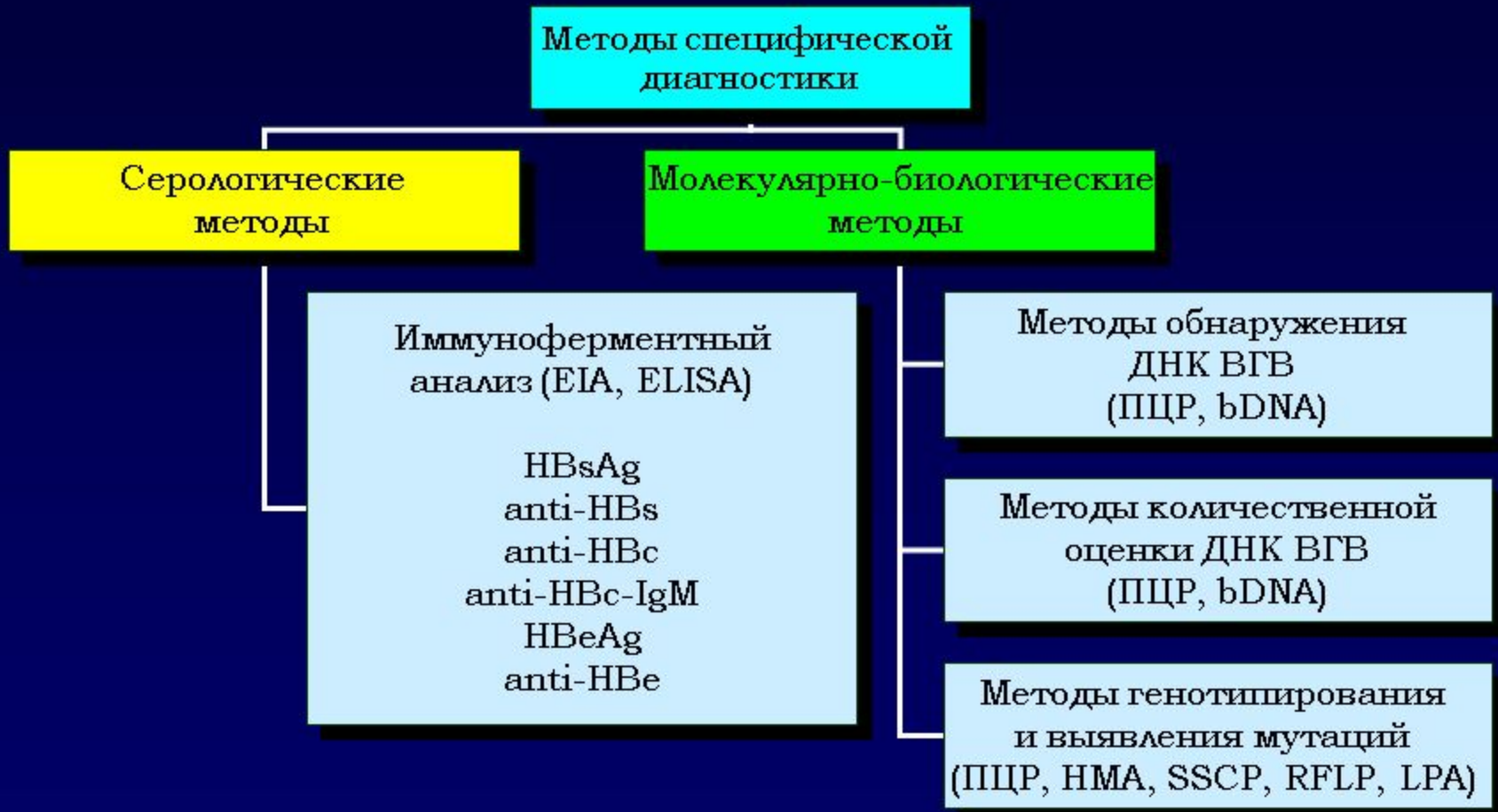
# Мутации в X-гене

- В настоящее время недостаточно изучены
- Могут изменять скорость репликации вируса
- Уменьшение репликации может приводит к состоянию латентной HBV-инфекции, без экспрессии в сыворотки крови основных антигенов вируса
- Связаны с процессами онкогенеза?

# Маркёры вируса гепатита В

- Вирусные антигены HBsAg и HBeAg
- антитела: анти-HBcoreIgM, анти-HBcore, анти-HBe, анти-HBs.
- антиген HBcoreAg – в биоптатах печени в ядрах гепатоцитов

# Методы специфической диагностики ВГВ-инфекции



# HBsAg

- При ОГ HBsAg может быть выявлен в крови - в инкубационный период ГВ и в первые 4–6 недель клинического периода.
- Присутствие HBsAg более 6 мес. - фактор перехода болезни в хроническую стадию.
- Ложноотрицательные результаты
  1. концентрация HBsAg в крови чрезвычайно мала, например, на ранней стадии инфекции или перед прекращением циркуляции HBsAg в крови, а также при микст-инфицировании вирусами гепатитов В и С или ВГВ и ВИЧ.
  2. применяемые диагностические наборы неспособны выявлять некоторые субтипы HBsAg,
  3. циркуляция «ускользающих» мутантов ВГВ, экспрессирующих HBsAg с атипичными серологическими свойствами
  4. инфекция может быть латентной( хронические больные с низким титром HBs антигена);

# HBsAg

- Концентрация HBsAg в крови больных варьирует в очень широком диапазоне – от 0,01 нг/мл до 500 мкг/мл.
- Синтезируется в цитоплазме гепатоцита.
- При репликации вируса образуется избыток HBsAg.
- На 1 вирусную частицу – от 1000 до 1 000000 сферических частиц HBsAg

# анти-НВs

- Сроки появления анти-НВs зависят от особенностей иммунологического статуса больного.  
Продолжительность фазы «окна» чаще составляет 3–4 мес. с колебаниями до года
- Раннее появление в острую стадию ГВ, сразу после исчезновения НВsAg прогностически неблагоприятный фактор - угроза фульминантного течения ГВ.
- При ХГВ НВsAg и анти-НВs иногда обнаруживаются одновременно.
- Анти-НВs могут сохраняться пожизненно.
- Анти-НВs обладают защитными свойствами.
- При ОГВ у 15% реконвалесцентов не развиваются;
- В течение 6 лет после ОГ исчезают у 20% переболевших

# HBsAg

- При ОГ обнаруживается в крови при первых проявлениях болезни.
- Выявление в крови HBsAg характеризует высокую репликативную активность ВГВ.
- HBsAg считают маркёром высокой инфекционности крови
- У беременных указывает на высокую опасность инфицирования новорожденного ВГВ.
- При ХГВ HBsAg-позитивном - концентрация в сыворотке крови вирусной ДНК выше, чем при HBsAg-негативном, а вероятность волнообразного течения заболевания ниже.
- Наличие в крови HBsAg у больных ХГВ относится к прогностическим факторам развития цирроза печени.

# Анти-НВе

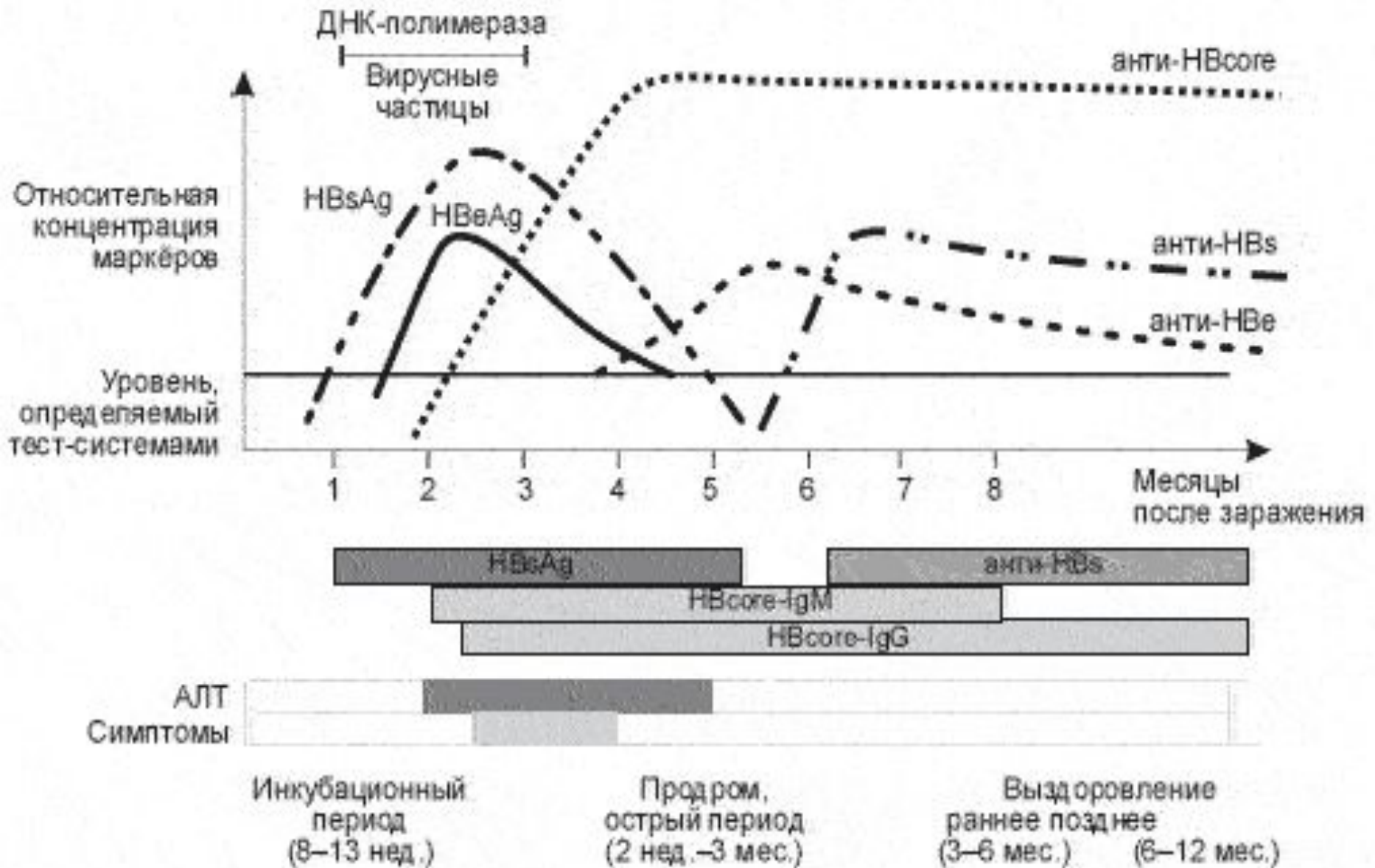
- Свидетельствуют о возможно завершённой репликации «дикого» штамма вируса.
- Анти-НВе у больных хроническим гепатитом В и «носителей» НВsАg при положительной реакции ПЦР на ДНК ВГВ следует считать косвенным признаком инфекции рге-соре-мутантом вируса.
- При бессимптомном «носительстве» НВsАg и отсутствии ДНК ВГВ в крови анти-НВе могут рассматриваться как дополнительный показатель неактивной инфекции вирусом дикого типа.
- Установлено, что после перенесенного гепатита В анти-НВе могут сохраняться в крови человека от 5 мес. до 3–5 лет.



# Анти-НВscore

- **Анти-НВсJgM**  
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-НВс (АнтиНВс IgG) маркер перенесенной или латентной формы инфекции**
  - \* анти-НВс могут быть в фазе «серонегативного окна»
  - \* в эндемичных по гепатиту В районах у 20% населения
- могут обнаруживаться изолированно при отсутствии других маркеров инфекции
- при анализе сывороток крови, содержащих ревматоидный фактор класса М и НВscore-IgG, возможны ложноположительные результаты;

# Динамика серологических маркёров при остром гепатите В.



# HBcor Ag- ядерный антиген

Секреция в кровь отсутствует, является сильным иммуногеном, представленным на мембране гепатоцита.

Концевая часть антигена является рецептором для ЦТЛ

При цитолизе инфицированных гепатоцитов в кровотоки попадают молекулы антигена, что способствует образованию анти-НВс

# **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.**

# Клиническое значение качественных методов молекулярной диагностики

1. Выявление скрытых форм инфекции
2. Выявление мутантных штаммов вирусов
3. Выявление ведущего агента при сочетанных формах вирусных гепатитов

# Клиническое значение количественных методов молекулярной диагностики

1. Прогноз течения и исходов заболевания
2. Критерий постановки диагноза
3. Прогноз и мониторинг эффективности противовирусного лечения

# Вирусная нагрузка

- 1. Определение вирусной нагрузки в динамике должно проводиться с использованием одной и той же тест-системы и, предпочтительно, в одной и той же лаборатории.**
- 2. Предпочтение следует отдавать тестам с высокой аналитической чувствительностью и широким линейным диапазоном измерений**

# Варианты развития HBV инфекции

- Гепатит В – острый или хронический  
клинико-морфологические варианты:  
от бессимптомных форм до  
злокачественных (цирроз печени,  
гепатоцеллюлярная карцинома).  
Безжелтушные, субклинические формы  
инфекции (до 95% случаев)
- Внепеченочные проявления инфекции  
(редко)



# Рекомендации по обследованию лиц , инфицированных HBV

- Сбор анамнеза с акцентом на наследственность (ГЦК)
- Анализ крови – тромбоциты, протромбиновое время, показатели функции печени
- Оценка репликации – HBeAg, anti-HBe, HBV DNA
- Исключение коинфекции - HCV, HDV, HIV
- Скрининг ГЦК – УЗИ печени, альфа-фетопротеин
- Биопсия печени – определение степени фиброза и ИГА

# Патогенез острой HBV-инфекции

HBV не обладает прямым  
цитопатическим действием, поражение  
печени обусловлено  
иммуноопосредованным лизисом  
инфицированных гепатоцитов

# Механизмы элиминации HBV

- Цитолитический
  - апоптоз инфицированных гепатоцитов
  - некроз инфицированных гепатоцитов
- Нецитолитический
  - внутриклеточная инактивация и
  - уничтожение вируса без гибели клетки

# Механизм элиминации HBV

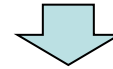
Взаимодействие  
инфицированной  
клетки с Т-лимфоцитом



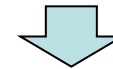
Апоптоз  
гепатоцитов

Некроз  
гепатоцитов

IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1

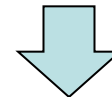


Активация внутриклеточных  
механизмов элиминации вируса



Распад mRNA HBV  
в ядре гепатоцита

Разрушение капсида  
и репликативных  
форм HBV в  
цитоплазме



Поражение  
печени

Элиминация вируса без гибели  
клеток печени

# Классификация ОГВ

- По выраженности клинических проявлений

Клинические варианты:

- желтушный

- безжелтушный

Субклинический (инаппарантный) вариант

- По длительности и цикличности течения

Острое (до 3 мес)

Затяжное (более 3 мес)

С рецидивами, обострениями (клинические, ферментативные)

# Классификация ОГВ

- Формы по тяжести

Легкая

Среднетяжелая

Тяжелая

Фульминантная (молниеносная)

- Осложнения

Острая и подострая дистрофия печени с развитием печёночной энцефалопатии и печёночной комы

- Исходы

Выздоровление, ХГВ, летальный исход

# 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 отличие от гепатита А лихорадка не характерна

# 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-НВs, анти- НВс через 3 месяца после начала гепатита)
- Острый гепатит с развитием фульминантной формы (до 1%)
- Персистирующий НВsAg (-) гепатит  
(АлТ<sub>▲</sub>), анти- НВs и анти- НВс (+), ПЦР +ДНК



Приказ МЗ РФ от 31.01.2011 № 51н «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

- Схема 0-1-6 или 0-1-2-12
- 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).

# Рекомендации ВОЗ по вакцинации ослабленных новорожденных

- Рекомендуется введение специфического иммуноглобулина в дозе 0,06 мг/кг массы тела в течение 12 часов (Гепатект)
- Вакцинация по схеме 0-1-2-12
- Схема 0- и одновременно 0,13мг/кг HBVg -1-6-12 (месяцы) (рекомендации ССД)

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

# Поствакцинальный скрининг

- Спустя 4-12 недель после окончания вакцинации:
- Анти-HBs кол-во:
  - - если титр Анти-HBs -  $> 10$  МЕ/л, в идеале  $> 100$  МЕ/л
- Иммунокомпетентные взрослые и дети ревакцинация не требуется в течение 15 лет
- Со сниженным иммунитетом или почечной недостаточностью ревакцинация необходима при уровне антител к HBsAg ниже 10 МЕ/л

# Нежелательные эффекты от вакцинации

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

**Не доказана связь вакцинации с  
развитием:**

**Периферической невропатии**

**Синдромом Гийена-Барре**

**Рассеянным склерозом**

**Энцефалитом**

# Противопоказания к вакцинации

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



# Не являются противопоказаниями

- Период лактации
- Низкий вес новорожденного
- Физиологическая желтуха новорожденного

# Правила введения вакцины

- Нельзя замораживать вакцину  
(возможна агглютинация HBsAg)
- Вакцина вводится только  
внутримышечно

Взрослые – в дельтовидную мышцу

Дети – в мышцы бедра

## 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.
- **НВ-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.
- **Эбер-Биовак** - производство Института Эбер (Куба) и российского НПО "Вирион".
- **Шанвак В** - вакцина производства (Индия).

Серотип вируса В «adw» - иммунитет хороший, но не оптимальный

- **Комбиотех** - Россия –генотип D, серотип вируса В «ay» (75,7-90%)
- **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** .

# определение

- Хронический гепатит - диффузный полиэтиологический воспалительный процесс в печени, обусловленный поражением клеток печени, который не завершился на протяжении 6 мес. или не эволюционировал в цирроз печени.

# определение

- С морфологических позиций - диффузное воспалительно-дистрофическое поражение печени, которое характеризуется умеренным фиброзом и дистрофией гепатоцитов некрозами паренхимы при сохранении цитоархитектоники долек печени.

## Морфологические проявления цитопатического эффекта ВГВ

- «Матово-стекловидные гепатоциты»-  
вследствие неэффективной секреции  
HBsAg
- «Песочно-ядерные» гепатоциты –  
морфологический показатель наличия  
HBcAg, отражающим активную  
вирусную репликацию

# **Предрасположенность к хронической HBV**

- Развитие хронической HBV-инфекции зависит от возраста пациента на момент заражения.
- 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%

# **Механизмы персистенции HIV**

- **Подавление иммунной системы  
инфицирование клеток  
периферической иммунной системы с  
их последующей гибелью путем  
апоптоза**
- **Индукция толерантности иммунной  
системы  
HIVAg угнетает цитотоксический T-  
клеточный ответ, направленный на  
элиминацию вируса**



# **Механизмы персистенции HBV**

- **Индукция толерантности иммунной системы**
  - **синтез повышенного количества секретируемых в кровь антигенов (HBsAg, HBeAg) приводит к истощению иммунной системы;**
  - **подавление синтеза и секреции провоспалительных цитокинов**

# **Механизмы персистенции HBV**

- **Уход от иммунного надзора организма**
  - **мутации в С-гене изменяют структуру эпитопов, ответственных за стимуляцию Т- и В-клеточного ответа;**
  - **подавление процесса обработки и презентации антигена на поверхности гепатоцита;**
  - **инфицирование «иммунонедоступных» зон (лимфоузлов, селезенки и др.)**

# хроническая HBV - инфекция

- При переходе у взрослых в персистирующую инфекцию в печени продолжается вирусная репликация и существует постоянная виремия, хотя титры вируса в печени и крови непостоянны.
- Персистентная HBV-инфекция может быть симптоматической или бессимптомной

# 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**

- ХГВ — динамический процесс. Согласно клиническому руководству Европейской гепатологической ассоциации (EASL — European Association For The Study Of The Liver) по лечению хронического гепатита В течение ХГВ схематично делят на пять стадий, которые не обязательно могут быть последовательными

**ИММУНОТОЛЕ-  
рантность**

**ИММУНОРЕАК-  
тивность**

**ИММУННЫЙ  
КОНТРОЛЬ**

**фаза  
реактивации**

**HBsAg+**

**65-95%**

**HBsAg-**

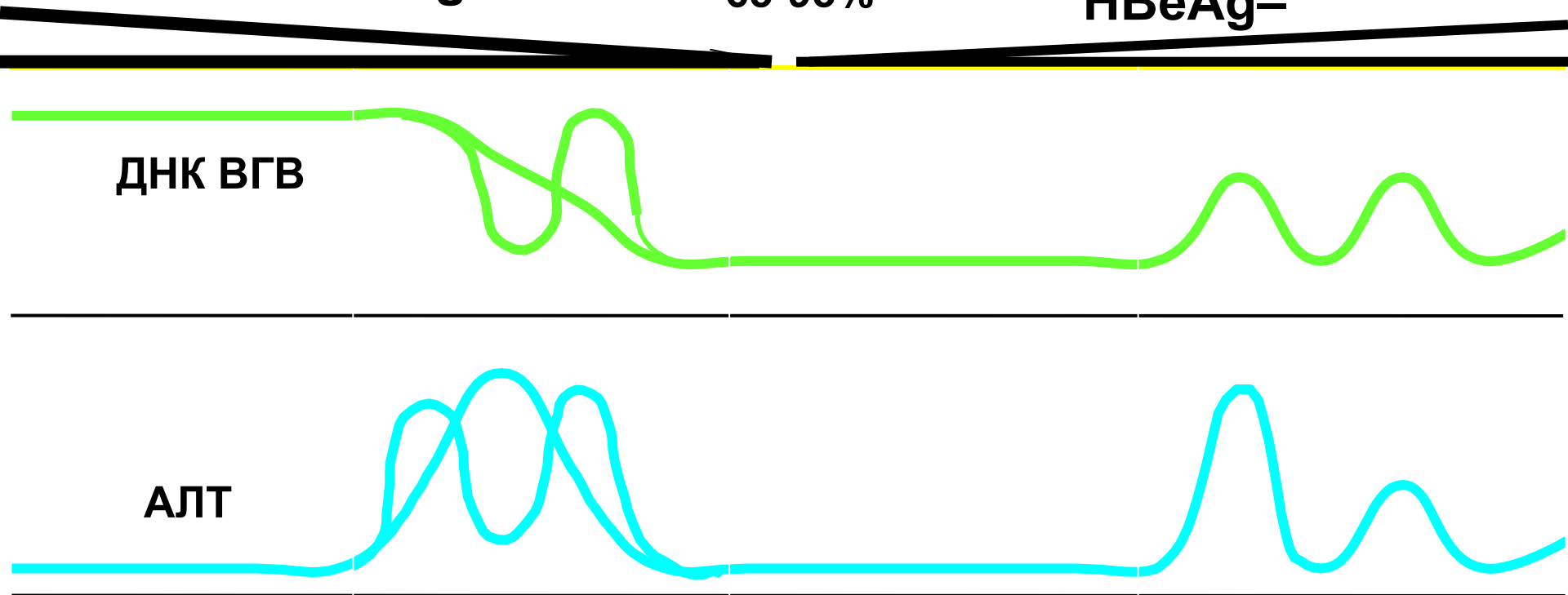
**ДНК ВГВ**

**АЛТ**

**HBsAg +  
ХГВ**

**Неактивное  
«носительство»**

**HBsAg -  
ХГВ**



# Стадия иммунной толерантности I

- HBeAg-позитивная,
- высокий уровень репликации HBV,
- нормальный или низкий уровень аминотрансфераз,
- отсутствие или умеренные воспалительно-некротические изменения в печени
- отсутствие или медленно прогрессирующий фиброз.
- Частота спонтанной утраты HBeAg очень низкая.
- Выявляется у лиц, инфицированных перинатально или в первые годы жизни.
- Вследствие высокого уровня вирусемии эти пациенты очень контагиозны.

ИММУНОТОЛЕ-  
рантность

**ИММУНОРЕАК-  
ТИВНОСТЬ**

ИММУННЫЙ  
контроль

фаза  
реактивации

HBsAg+

65-95%

HBsAg-

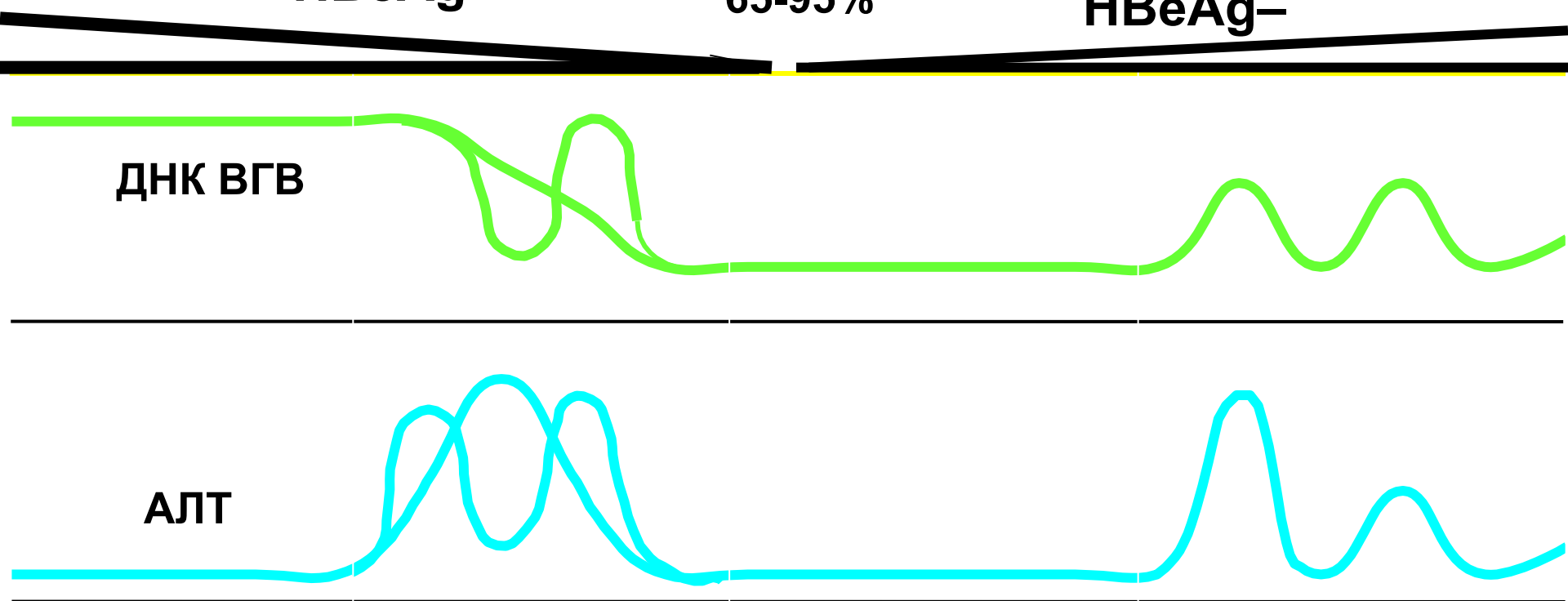
ДНК ВГВ

АЛТ

HBsAg +  
ХГВ

Неактивное  
«носительство»

HBsAg -  
ХГВ





# Стадия иммунной реактивности II

- HBeAg-позитивная,
- более низкий уровень репликации
- Повышенный или колеблющийся уровень аминотрансфераз
- Умеренные или выраженные воспалительно-некротические изменения в печени
- Более быстрое прогрессирование фиброза по сравнению с предыдущей стадией.
- Длительность этой стадии — от нескольких недель до нескольких лет.
- Может быть спонтанная утрата HBeAg.
- Может наступить после нескольких лет иммунной толерантности
- чаще у лиц, инфицированных во взрослом возрасте

# Стадии течения хронической HBV-инфекции

## Иммунный клиренс

### Варианты развития

- Активация HBeAg (+) → ЦИРРОЗ
- Формирование HBeAg (-) → ЦИРРОЗ
- Носительства HBsAg → ЦИРРОЗ
- Редко разрешение инфекции

ИММУНОТОЛЕ-  
рантность

иммунореак-  
тивность

ИММУННЫЙ  
КОНТРОЛЬ

фаза  
реактивации

HBsAg+

65-95%

HBsAg-

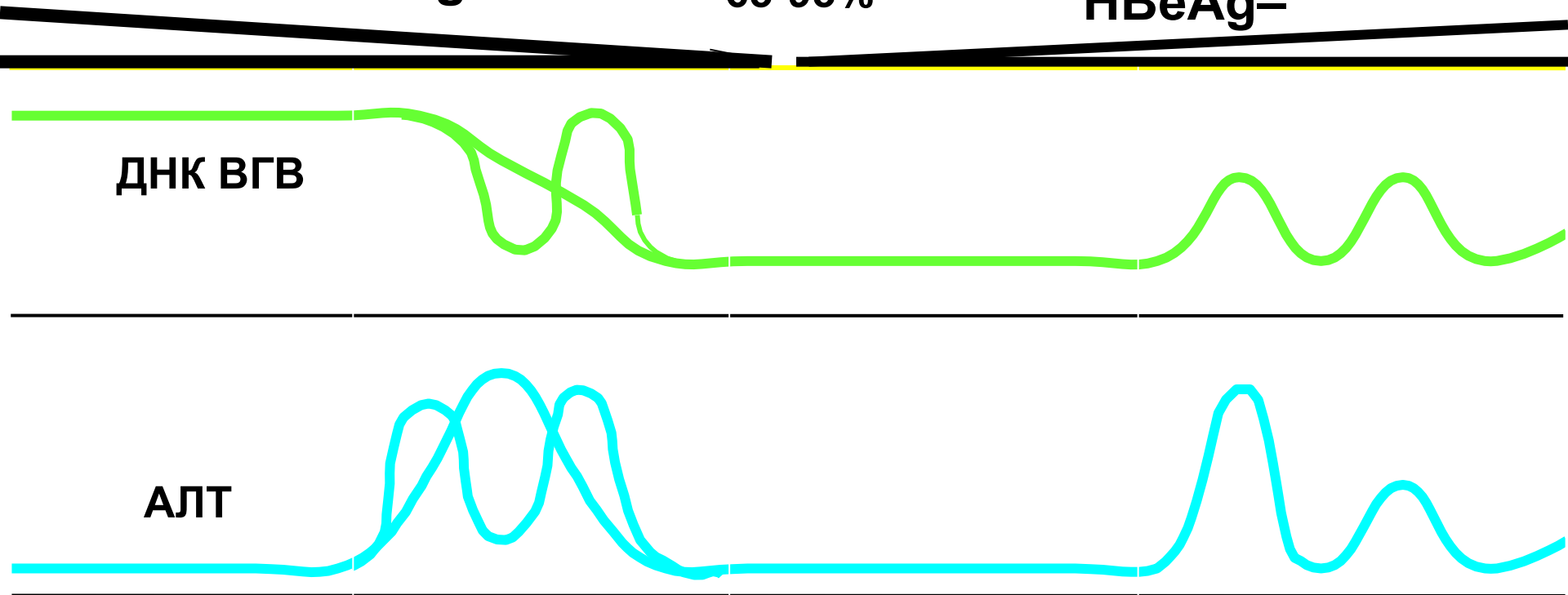
ДНК ВГВ

АЛТ

HBsAg +  
ХГВ

Неактивное  
«НОСИТЕЛЬСТВО»

HBsAg -  
ХГВ



# Состояние неактивного HBV-носительства III

- Может следовать за сероконверсией от HBeAg к анти-HBe.
- очень низкий уровень HBV ДНК в сыворотке крови
- нормальный уровень аминотрансфераз.
- За счет иммунологического контроля инфекции долгосрочный прогноз на этой стадии благоприятный с очень низким риском возникновения цирроза печени или ГЦК у большинства пациентов.
- Может происходить спонтанная утрата HBsAg и сероконверсия к анти-HBs-антителам с частотой 1–3% случаев в год, обычно после нескольких лет постоянно не определяющихся HBV ДНК.

# **Стадии течения хронической HBV-инфекции**

**Иммунологического контроля при развитии HBsAg носительства**

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

# **Стадии течения хронической HBV-инфекции**

**Иммунологического контроля при развитии HBeAg негативного гепатита**

- Селекция мутантных HBeAg негативных штаммов**
- Сохранение морфологической активности**

ИММУНОТОЛЕ-  
рантность

ИММУНОРЕАК-  
тивность

ИММУННЫЙ  
КОНТРОЛЬ

фаза  
реактивации

HBsAg+

65-95%

HBsAg-

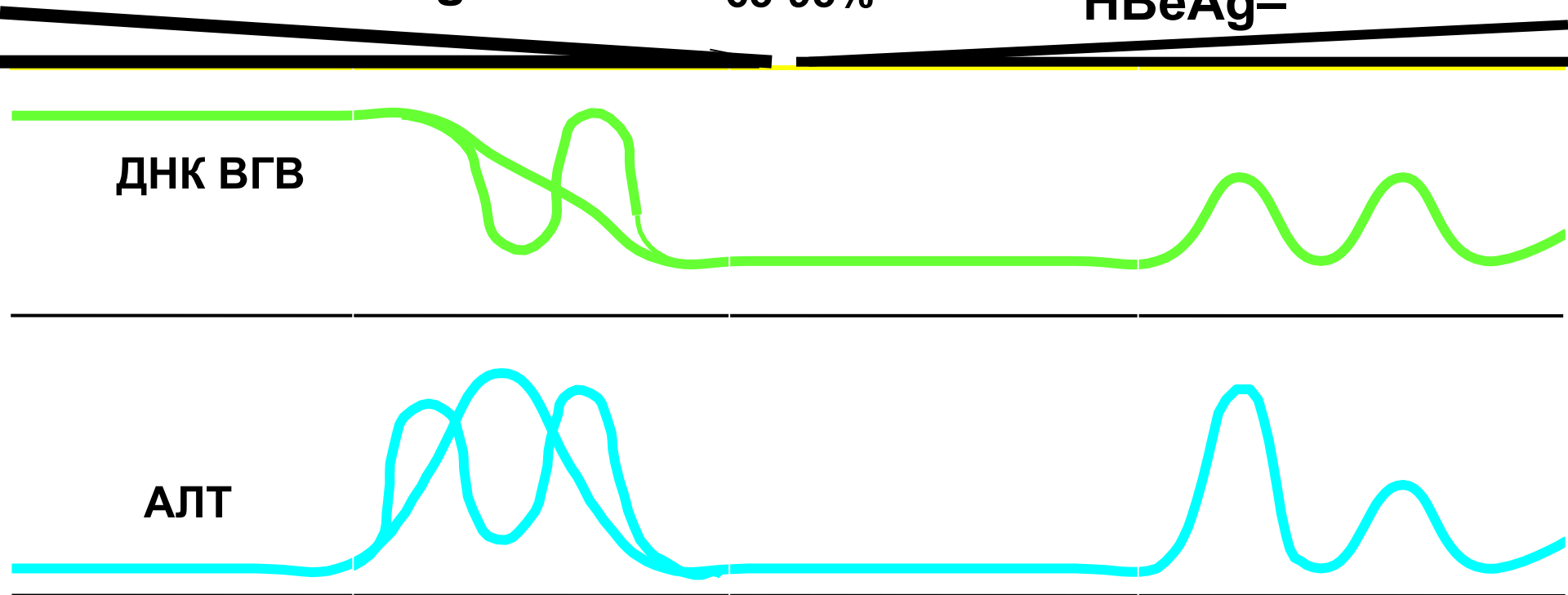
ДНК ВГВ

АЛТ

HBsAg +  
ХГВ

Неактивное  
«носительство»

HBsAg -  
ХГВ



# НВеАg-негативный ХГВ IV

- Поздняя стадия течения ХГВ. Характеризуется периодической реактивацией с колеблющимся уровнем НВV ДНК, аминотрансфераз и активным гепатитом.
- Пациенты в этой стадии НВеАg- негативны Трудно отличить истинных неактивных носителей НВV от пациентов с активным НВеАg- негативным ХГВ.
- У истинных неактивных носителей НВV - хороший прогноз.
- У пациентов с активным НВеАg- негативным ХГВ - высокий риск прогрессирования заболевания.
- Оценка состояния пациента и продолжение наблюдения как минимум в течение 1 года с измерением уровня АлАТ и НВV ДНК каждые 3 мес позволяет выявлять колебания активности у пациентов с активным НВеАg- негативным ХГВ.



# **Критерии диагностики HBeAg-негативного гепатита В**

- **Обнаружение HBsAg в сыворотке крови в течение 6 месяцев**
- **Отсутствие HBeAg, при наличии HBeAb**
- **Повышенная активность АлаТ**
- **Уровень HBV DNA в сыворотке крови >30000 копий/мл**
- **Индекс гистологической активности > 4баллов по шкале Кноделл**

**Look A.S. McMahon B., 2004**

# **Варианты течения хронической HBV-инфекции**

## **Стадия реактивации HBeAg-негативного гепатита**

- Первый вариант – стойкое повышение активности АлАт, АсаТ (выше нормы в 3-4 раза)**
- Интермиттирующий вариант**
- Виремия – более низкий уровень, чем при HBeAg-позитивном ( $10^5$ - $10^8$  копий/мл)**
- Течение – тяжелое, прогрессирующее**

# HBsAg-негативная стадия V

- После элиминации HBsAg может сохраняться низкий уровень репликации HBV с определяемой HBV ДНК в клетках печени.
- В сыворотке крови HBV ДНК не выявляют, в то время как присутствуют анти-HBc-антитела с/без анти-HBs.
- Элиминация HBsAg связана с улучшением клинического исхода и снижением риска развития цирроза печени, декомпенсации функций печени и ГЦК (European Association for the Study of the Liver, 2009).

# Зависимость течения ХГВ от возраста инфицирования

- Лица, инфицированные в подростковом или взрослом возрасте, после произошедшей HBeAg-сероконверсии имеют тенденцию к стабильному течению с нормальным уровнем АлАТ в сыворотке крови и уровнем HBV ДНК  $<10^5$  копий/ мл (20 000 МЕ/ мл).
- У пациентов, инфицированных перинатально либо в раннем детском возрасте, отмечают продолжительную фазу иммунной толерантности.
- У части этих пациентов выявляют прогрессирование заболевания после HBeAg-сероконверсии при уровне HBV ДНК  $<10^4$  копий/ мл ( $<2000$  МЕ/ мл) и АлАТ, превышающим верхнюю границу нормы в 0,5–2 раза (Lai C.L., Yuen M.F., 2007).

# Латентная HBV-инфекция

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

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

ДНК в ткани печени у HBsAg –отрицательных анти –Hbs+ могут иметь ДНК в сыворотке

# 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.

# Внепеченочная репликация HBV

- Мононуклеарные клетки крови
- Лимфоузлы, селезенка, костный мозг, почки, надпочечники
- Поджелудочная железа
- Кишечник
- Кожа, базальные кератиноциты
- Эпителиальные клетки экзокринных желез
- Стромальные фибробласты
- Нервные клетки



# **Внепеченочные проявления хронической HBV инфекции**

<b>Эндокринные</b>	<b>Аутоиммунный тиреоидит</b> <b>Гипертиреоз</b> <b>Гипотиреоз</b> <b>Сахарный диабет</b>
<b>Экзокринные</b>	<b>Синдром Шегрена</b> <b>Острый и хронический панкреатит</b> <b>Хронический гастрит</b>

# 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**

**Полиммиозит, дерматомиозит  
Артриты, артралгии  
Ревматоидный артрит  
Синдром Гийена-Барре;  
полинейропатия  
Узелковый полиартериит (до  
54%)**

**Почечные**

**Гломерулонефрит (до 14%)  
Интерстициальный нефрит**

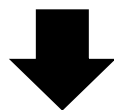
# **Факторы, влияющие на прогноз хронической HBV-инфекции**

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

- **Поражение печени вызвано HBV при сочетанной HCV и/или HDV, если уровень ДНК HBV больше  $10^4$  копий/мл**
- **При сочетанной HBV/HCV может быть более быстрое прогрессирование процесса в печени**  
**При сочетанной HBV/ВИЧ-инфекции характерно более высокое содержание ДНК HBV, более тяжелое течение, более низкая частота спонтанной сероконверсии HBeAg на анти-HBe**

# Естественное течение хронической HBV-инфекции при суперинфицировании HDV

HDV



Хроническая HBV-инфекция

5-10%



В течение 2 лет  
декомпенсация  
печеночного  
процесса

70-80%



В течение  
15-20 лет  
развивается  
цирроз печени

15%



Хронический  
гепатит  
стабильное  
течение

# Вирусный гепатит Д

Вирусный гепатит с контактным механизмом передачи возбудителя, вызываемый дефектным вирусом, репликация которого возможна только при наличии в организме HBsAg.

Заболевание характеризуется тяжёлым течением и неблагоприятным исходом

# Структура заболевания

- Формы - неотличимая от острого вирусного гепатита
- хронический гепатит и цирроз печени.
- бессимптомное носительство HDV.
- в мире около 18- 25 миллионов человек носителей HBsAg + вирус дельта



# Свойства вируса

- Состав РНК-НDV меняется на протяжении болезни у одного и того же больного.
- мутация вируса происходит с довольно значительной скоростью
- спонтанная эволюция вируса - одна из возможных причин реактивации дельта инфекции
- Изменения структуры вируса часто связаны с переходом от острой фазы к хронической, а также с обострениями ХГ- дельта.

# Клиника

- первичный контакт организма с дельта - вирусом: а) коинфекция, то есть одновременное заражение двумя вирусами HDV и HBV («первичная дельта инфекция»)
- б) суперинфекция, то есть заражение HDV хронических носителей HBsAg. К последним относятся как «здоровые» носители, так и больные ХГ и ЦП В- вирусной этиологии.

# Клиника

- Острый гепатит D - при внедрении в организм одновременно HBV и HDV.
- Течение от бессимптомного носительства вируса до фульминантного гепатита и цирроза печени.
- Мягкое течение преобладает в популяциях, где циркуляция HDV медленная. Тяжелое течение и эпидемические вспышки чаще встречаются в группах, подобных шприцевым наркоманам, где вирус циркулирует быстро

# Клиника

- после инфицирования кратковременная виремия. DAg обнаруживаться в крови в течение очень короткого времени.
- быстро проникает в ядра гепатоцитов, а в крови появляются anti-D-Ab.
- Об активной репликации HDV свидетельствует наличие Anti-D IgM и нарастание их титра и выявление РНК HDV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

# Клиника

- При коинфекции (после массивных гемотрансфузий или у шприцевых наркоманов) клиника чаще всего неотличима от ОВГ-В. Инкубация – 6-10 недель
- Самоизлечивающийся процесс с благоприятным, в большинстве случаев, прогнозом.
- Особенность - определенная цикличность. В начале острый гепатит дельта, имеющий более короткий инкубационный период.
- Затем ОВГ-В. Это проявляется двухволновым или многоволновым течением заболевания.
- Через 2-3 недели после начала болезни возникает обострение с клиническими или только биохимическими проявлениями (повышение АЛТ)

# Клиника

- Преджелтушный период- начало более остро. Чаще боли в суставах (мигрирующие), боли в правом подреберье, лихорадка до 38° С.
- Продолжительность до 5 дней
- Желтушный период – чаще увеличение селезёнки, кожный зуд, значительное повышение тимоловой пробы

# Клиника

- Летальность - 13,3%.
- Одна из причин - развитие острого некроза печени с клиникой фульминантного гепатита
- Прямая корреляция между симптомами интоксикации в преджелтушном периоде и тяжестью заболевания. Неблагоприятные симптомы - значительное повышение температуры, головные боли, головокружение, появление Anti-HD-IgM при отсутствии HBsAg.
- Быстрое нарастание слабости, анорексии, тошноты, многократная рвота на фоне  $t^{\circ}$  выше  $38^{\circ}\text{C}$ , боли в правом подреберье - характерные признаки надвигающегося острого некроза печени вследствие прямого цитотоксического действия D-Ag

# Клиника

- При коинфекции - наличие anti-HBc-IgM и наличие одного из маркеров HDV .  
Отсутствие anti-HBcorIgM рассматривается как признак суперинфекции «здоровых» носителей HBsAg.
- Значение имеет и исследование системы HBeAg- anti-HBeAb: по данным некоторых исследователей в присутствии HBeAg антитела к D-Ag не выявляются



# Клиника

- При HDV суперинфекции также может возникнуть тяжелый острый гепатит, с коротким преджелтушным периодом, лихорадкой, повторной рвотой, болями в правом подреберье, увеличением печени и селезенки, с интенсивной желтухой, выраженной интоксикацией. Возможен и переход в фульминантный гепатит (в 5%) с угрозой летального исхода

# Клиника

- Особенность дельта инфекции является наличие обострений. У больных острыми формами возникают после периода улучшения, количество их колеблется от 1 до 4 и более. Могут быть желтушные и безжелтушные.
- Сочетаются с нарастанием гепатоспленомегалии и отечно-асцитического синдрома. После обострений течение заболевания часто утяжеляется.
- У большинства больных ХГ-D имеют место повторные кратковременные (2-3 дневные) повышения температуры, подъем билирубина; нарастает уровень АЛТ. При этом наблюдается либо постоянно высокая активность гепатита, либо частая повторяемость обострений

# Диагностика

- РНК вируса гепатита Д и HDVAg в первую очередь определяются при ранней инфекции
- Показателями активной HDV-инфекции РНК вируса гепатита Д и HDVAg в сыворотке крови или печени, а также anti-HDV IgM