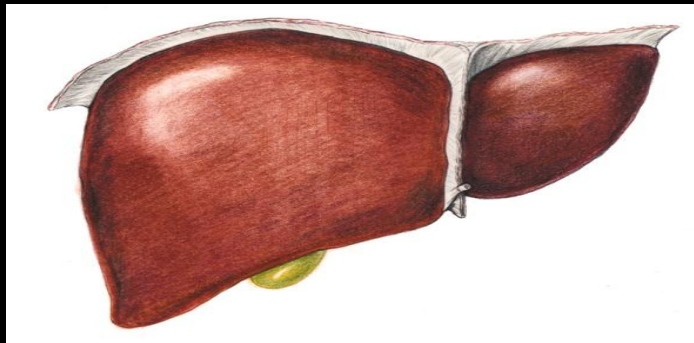



# ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ



Шавкута Г.В.

зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной  
медицины) с курсами гериатрии и физиотерапии ФПК  
и ППС

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

## Классификация ХГ

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

# Синдром цитолиза

- ↑ Ферментов крови
  - АлАТ, АсАТ, (ЛДГ<sub>5</sub>, Альдолаза и др.)
- ↑ Билирубина
  - Преимущественно прямого (связанного)
- ↑ Железа в крови

# Обязательное обследование пациента при повышении АлАТ и АсАТ

## Специальные диагностические тесты

- кровь на маркеры вирусных гепатитов (В,С,D)
- кровь на антитела (антинуклеарные (ANA), ASMA (к гладкой мускулатуре), антимитохондриальные (AMA), к микросомальным антигенам печени и почек (LKM-1), к цитоплазме нейтрофилов (pANCA)),
- железо сыворотки, ОЖСС, ферритин,
- церулоплазмин,
- уровень  $\alpha$ 1- антитрипсина,
- уровень  $\alpha$ - фетопротейна (АФП) сыворотки

**Вирусные гепатиты-** группа заболеваний с преимущественным поражением печени.

В настоящее время известны 8 типов гепатотропных вирусов:

**A (HAV)**- РНК, **B (HBV)**- ДНК,

**C (HCV)** - РНК, **D (HDV)** - РНК,

**E (HEV)** -РНК, **G (HGV)**-РНК,

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

- Вирусы А (HAV) и Е (HEV) – вызывают в печени только острый воспалительный процесс, с циклическим течением.
- Встречаются преимущественно у лиц молодого возраста, а гепатит Е и у беременных.
- Гепатиты А и Е 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



- К хроническим гепатитам также относят:
- ПБЦ (первичный билиарный цирроз)
- ПСХ (первичный склерозирующий холангит)
- болезнь Вильсона-Коновалова
- $\alpha$ 1-антитрипсиновая недостаточность т.к. эти заболевания имеют хроническое течение, а морфологическая картина напоминает хронический вирусный гепатит.

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

# В 18.1 – Хронический вирусный гепатит В

- **HBV** - ежегодно 50 млн заболевших
- 350-400 млн человек имеют маркеры HBV инфекции от неактивного носительства до хронической HBV инфекции (из них около 5 млн. проживают в России)
- Умирают около 1 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.

## Особенности HBV-инфекции

- Для гепатита В характерна высокая контагиозность - заражение возможно при попадании на поврежденную кожу или слизистые оболочки ничтожно малого количества инфицированного материала (0,0001мл крови)
- Вирус устойчив во внешней среде, при комнатной температуре сохраняет свою патогенность не менее 7 дней.

# 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

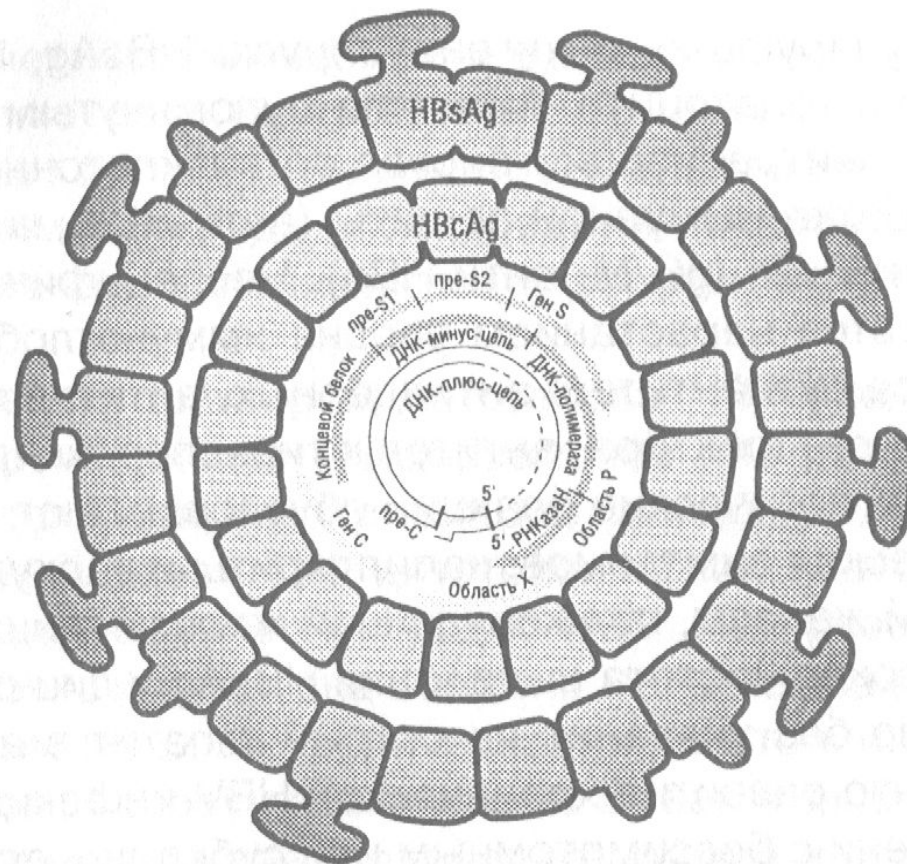
## Скрининг HBV инфекции с помощью ИФА показан:

- Беременным при первом визите и повторно в III триместре, если женщина входит в группу риска
- У лиц из группы риска по инфицированию HBV :
  - - гомосексуалисты
  - - проститутки
  - - в/в наркоманы
  - - лица, ведущие беспорядочную половую жизнь
  - - жертвы насилия
  - - ВИЧ-инфицированные
  - - при наличии др. заболеваний, передающихся половым путем




# Скрининг HBV инфекции с помощью ИФА показан:

- - медицинские работники в рамках профосмотров
- - мигранты из регионов, эндемичных по HBV инфекции
- - половые партнеры больных ОГВ или ХГВ, находящиеся с ними в тесном бытовом контакте
- - сотрудники правоохранительных органов
- - лица из мест лишения свободы



**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 (НВсАg), НВеАg.
- На наружной поверхности вируса содержится поверхностный НВsАg.

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

## Постгепатитное носительство HBsAg


- При циклическом течении ОГВ длительность антигенемии не превышает 3-6 мес
- 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**  
(немотивированная общая слабость, снижение трудоспособности, быстрая утомляемость, нервозность, инверсия сна)
- **Диспептический** (тошнота, отрыжка, горечь во рту, чувство дискомфорта в эпигастрии и правом подреберье, метеоризм, неустойчивый стул)
- **Болевой**- тупые, ноющие боли в правом боку после еды и физической нагрузки (гепатомегалия).




# Клиника

- Суставной
  - Лихорадки
  - Кожно-желтушный
  - Геморрагический
- 

# 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.






- 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:

- 
- 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

# Биохимические показатели

1. Повышение уровня сывороточных трансаминаз (в 2-5 раз выше нормы)
2. При высокой активности процесса-
  - Гипербилирубинемия
  - Повышение ЩФ, ГГТ
  - Гипоальбуминемия
  - Гиергаммаглобулинемия
  - Гипопротромбинемия
  - Повышение СОЭ
  - Лимфопения
3. Репликация при инфицировании «диким» штамом
4. Репликация при инфицировании prescore-мутантами

# Клиническая интерпретация возможных серологических профилей больных ХВГ В

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

# ВАКЦИНЫ ПРОТИВ HBV

- **Вакцина против гепатита В (рекомбинатная)** – в/м, взрослых в дозе 20 мкг (1 мл), детям и подросткам по 10 мкг (0,5 мл), пациентам, находящимся на гемодиализе – 40 мкг (2 мл)
- **Энджерикс** - в/м, взрослых в дозе 20 мкг (1 мл), детям и подросткам по 10 мкг (0,5 мл),

# ВАКЦИНЫ ПРОТИВ HBV

- **Н-В-ВАКС II (рекомбинантный поверхностный Аг вируса гепатита В)** – в/м детям в возрасте до 10 лет в дозе 2,5мкг, 11-19 лет и детей из группы высокого риска по 5 мкг, взрослым по 10 мкг; пациентам, находящимся на гемодиализе – 40 мкг (2 мл)
- **Регевак В.** Рекомбинантная дрожжевая вакцина против вируса гепатита В.
- **Эбербиовак HB** (вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная- в/м, взрослых в дозе 20 мкг (1 мл), детям и подросткам по 10 мкг (0,5 мл

# Иммунизация против HBV-инфекции

- Схема иммунизации:
- 1 доза – в выбранную дату
- 2 доза – через 1 месяц
- 3 доза – через 6 месяцев
  
- Повторная иммунизация через 7 лет



# 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

- 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 млн МЕ е/дневно или 10 млн МЕ через день в/м или п/к – 16 недель, при инфицировании HBe Ag-негативным вариантом - интерферон –альфа по той же схеме – 48 недель.

При применении Пег-ИФН – 1 раз в неделю – 48 недель

2. **Ламивудин** (аналог нуклеозида) – зееффикс -100 мг однократно в сутки- 24-48 недель.
3. **ИФН-  $\alpha$  + Ламивудин** в стандартных дозах
4. **Энтекавир** (бараклюд) (0,5 мг/сутки, внутрь, для пациентов- резистентных к ламивудину – 1 мг/сутки) – до сероконверсии по HBe Ag
5. **Телбивудин** (себиво) – 600 мг - 1 раз в сутки (новейший аналог нуклеозида)

## В 18.2 – Хронический вирусный гепатит С 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 возрастет в  
2 раза

## Хронический гепатит С

- Развивается у 50-80% 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
- Фактор риска заражения HCV - наркомания (инфицированность наркоманов достигает 80%) при в/в введении наркотиков
- Выполнение врачебных манипуляций (хирургия, стоматология, гинекология)
- Повреждение кожи и слизистых (маникюр, педикюр, тату, пирсинг, иглоукалывание)
- Половой путь (от 0,8% при постоянном половом партнере и до 20% при большом количестве половых партнеров)
- От матери к плоду – 0,7%-5,65%



# Хронический гепатит С

- Известны 6 генотипов
- В России доминирует 1b генотип
- Этот генотип сочетается высокой вирусемией и плохим ответом на лечение  $\alpha$ -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.

# Диагностика хронического гепатита С


- В острую фазу выявляются anti-HCV core Ig M и G, Отсутствие антител к NS<sub>4</sub>-белкам
- В латентную фазу anti-HCV IgM практически не улавливаются, определяется anti-HCV core IgG и антитела к NS<sub>4</sub> и NS<sub>5</sub>

# 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

## Принципы лечения хронического вирусного гепатита С

- Наиболее эффективными в лечении ВГ в настоящее время признаны интерфероны (ИФН)- ПегИнтрон (пегИФН- $\alpha$ -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

- 
1. ПегИФН- $\alpha$ -2a (Пегасис) - 180 мкг (0,5 мл) - 1 раз/нед + Рибавирин (Копегус) – 1000-1200 мг – 48 недель

**ПегИФН- $\alpha$ -2b (ПегИнтрон) – 0,5 или 1,0 мкг/ кг – 1 раз/нед – 24-52 недели**

2. Доза рибавирина зависит от массы тела:
  - - менее 65 кг – 800 мг/сутки
  - - 65-85 кг – 1000 мг/сутки
  - - 86 – 105 кг – 1200 мг/сутки
  - - более 105 кг- 1400 мг/сутки

# Как не заразить других?

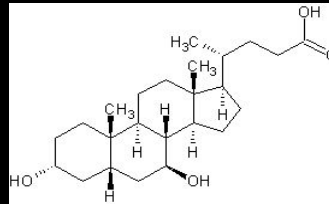
- Соблюдать правила личной гигиены (индивидуальная зубная щетка, полотенце, бритвенный станок, маникюрный набор)
- Использовать контрацепцию
- Знать, что нельзя заразиться через рукопожатие, поцелуи, пользовании общей посудой, ванной, туалетом.
- Информировать окружающих (медицинский персонал) об инфицировании

# УРСОСАН (URSOSAN)

код АТХ:

A05AA02

ursodeoxycholic acid

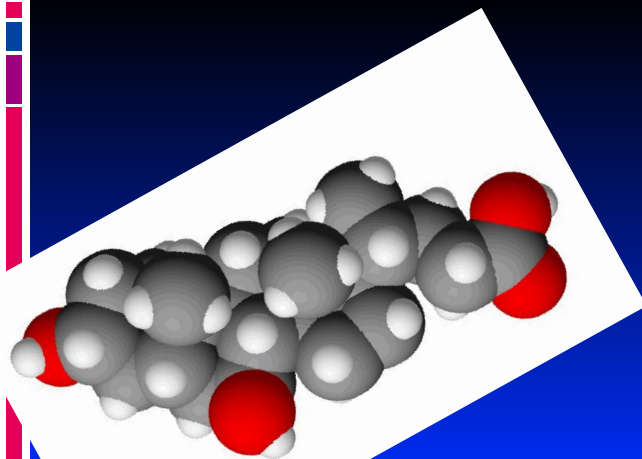


**УРСОСАН** (урсодезоксихолевая\* кислота),  
выпускается в капсулах по 250 мг,  
в упаковках №10, №50 и №100 капсул

*\* - непатентованное международное наименование, в РФ принято написание международного наименования - урсодезоксихолевая кислота, раньше писалась как урсодеоксихолевая кислота.*

**Клинико-фармакологическая группа:**

**Гепатопротектор с желчегонным и холелитолитическим действием**



Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является стереоизомером хенодеоксихолевой кислоты и является гидрофильной, тогда как другие желчные кислоты (ХДХК, холевая, литохолевая) гидрофобны

**Именно поэтому УДХК является единственной нетоксичной среди всех желчных кислот**



# Клинические эффекты УДХК при болезнях печени

## Механизмы действия

Холеретический

Гипохолестеринемический

Цитопротективный

Антиапоптотический

Иммуномодулирующий

Антифибротический

## Уменьшение клинических синдромов (уже через 2–3 недели)

### Синдром холестаза:

- ↓ ЩФ, ГГТ, билирубина;
- ↓ кожного зуда;
- ↓ сывороточного холестерина и триглицеридов

### Синдром цитолиза:

- ↓ АЛТ, АСТ;
- ↓ некрозов, по данным гистологии

### Мезенхимально-воспалительный синдром:

- ↓  $\gamma$ -глобулинов, С-реактивного белка;
- ↓ активности воспаления, по данным гистологии

### Фиброзообразование:

- ↓ сывороточных маркеров фиброза;
- замедление перехода в следующую гистологическую стадию фиброза

## Долгосрочные клинические эффекты (при длительном применении)

Замедление прогрессирования заболевания

Существенное увеличение продолжительности жизни

Улучшение субъективного статуса

Улучшение качества жизни

# Показания к применению препарата УРСОСАН

## ИНСТРУКЦИЯ

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Неосложненная желчнокаменная болезнь (ЖКБ): билиарный сладж; растворение холестериновых желчных камней при функционирующем желчном пузыре; профилактика рецидивов камнеобразования после холецистэктомии
- Хронические гепатиты различного генеза (токсические, лекарственные и др.)
- Холестатические заболевания печени различного генеза, в том числе первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, кистозный фиброз (муковисцидоз)
- Неалкогольная жировая болезнь печени, в том числе неалкогольный стеатогепатит
- Алкогольная болезнь печени
- Вирусные гепатиты хронические
- Дискинезии желчевыводящих путей
- Билиарный рефлюкс-гастрит и рефлюкс-эзофагит



NB!

*Единственный  
УДХК  
на сегодняшний  
день  
с такими  
широкими  
показаниями!*

У других УДХК в инструкции прописаны следующие **ПОКАЗАНИЯ:**

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации
- Растворение мелких и средних холестериновых камней
- Билиарный рефлюкс-гастрит

# 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 HDАg
- 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

