

Хронические вирусные гепатиты. Подходы к диагностике.

Доцент кафедры
инфекционных болезней
с эпидемиологией УМСА,
к.мед.н. **Е.М.Изюмская**

Актуальность темы

Около 75-80% всех хронических гепатитов – вирусной природы. В настоящее время в мире вирусом гепатита В инфицировано 2 млрд человек, вирусом гепатита С – 350 млн человек. Данные официальной статистики являются неполными, так как до 80% случаев острого гепатита протекает без желтухи, с минимальной клинической симптоматикой и, как правило, не попадает в поле зрения врачей. Широкая распространенность вирусных гепатитов приводит к росту распространенности и заболеваемости вирусными циррозами и гепатоцеллюлярной карциномой.

Определение

Хронический вирусный гепатит (ХВГ) – хронический воспалительно-деструктивный процесс в печени, вызванный вирусами гепатитов В, С, Д и др., который развивается через 6 месяцев после перенесенного острого вирусного гепатита.

Этиологическая структура ХВГ

Какие вирусы обладают способностью к длительной персистенции в организме, приводят к хронизации, развитию ЦП, ГЦК?

Вирус гепатита В (HBV)

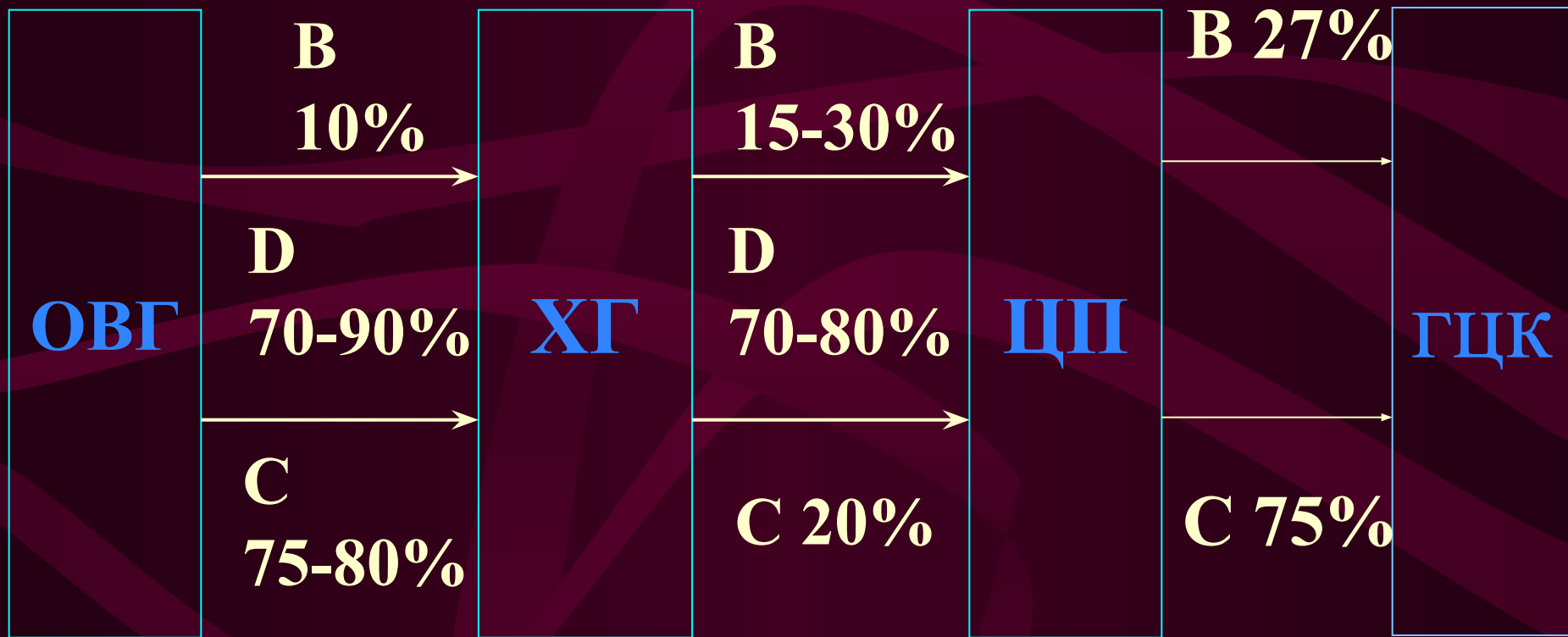
Вирус гепатита С (HCV)

Вирус гепатита D (HDV)

Вирус гепатита G (HGV)

Относительно недавно открыты вирусы TTV, SEN, роль которых в развитии поражения печени изучается

Вероятность хронизации, развития ЦП и ГЦК при инфицировании HBV, HDV, HCV



Основные характеристики HBV

HBV

- Семейство *Herpesviridae*
- Двухоболочная частица $d \approx 40$ нм
- Двухнитчатая кольцеподобная ДНК и ДНК-полимераза
- Антигенное строение: HBsAg, HBcAg, HBeAg
- Генотипы: А, В, С, D
- Стойкость во внешней среде

Генетическая изменчивость HBV



Клиническое значение генетической изменчивости HBV

- **Варианты течения острого и хронического гепатита В**
- **Исход хронической HBV-инфекции**
- **Выбор режима противовирусного лечения**
- **Ответ на лечение**

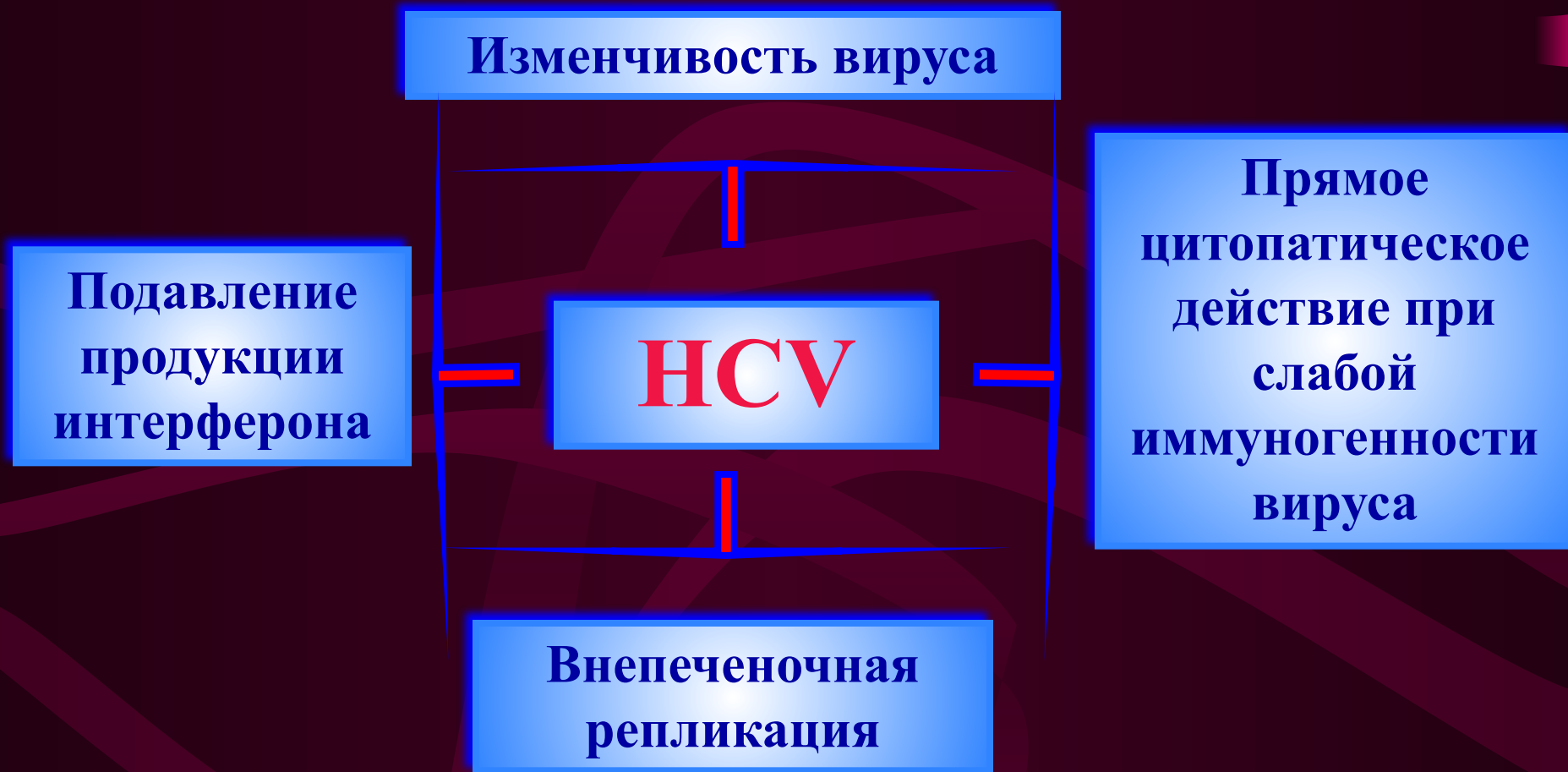
Основные характеристики HCV



HCV

- Семейство Flaviviridae
- d 50 нм
- Однонитчатая РНК
- Неоднородность: 6 генотипов (1а, 1б, 2а, 2в, 3,4), более 100 подтипов
- Геном содержит структурные (С-core, E1, E2) и неструктурные (NS2, NS3, NS4, NS5) гены
- Склонность к персистенции и

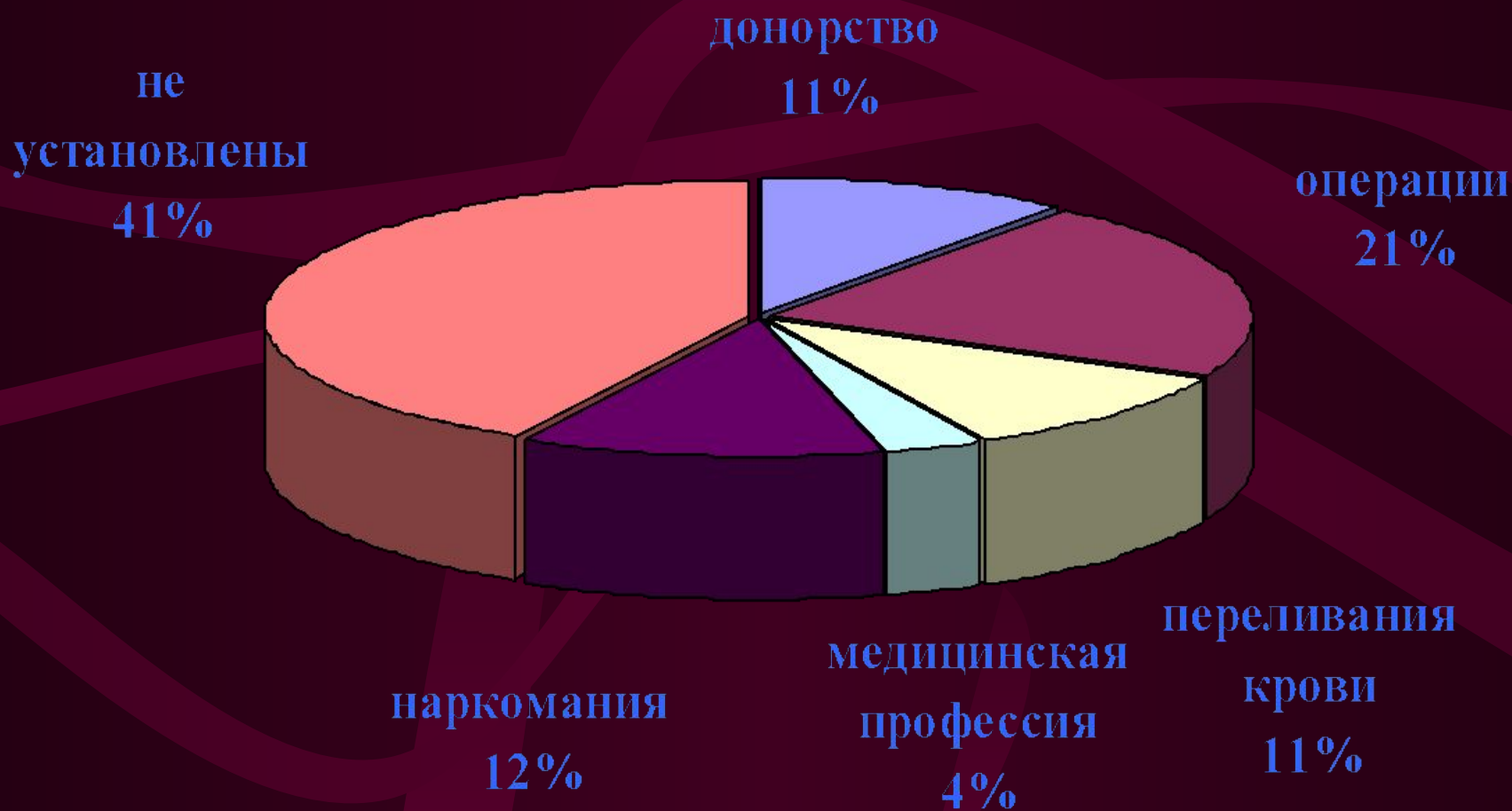
Особенности патогенеза ГС



Эпидемиология ХВГ

- **Источник инфекции** – больные, в том числе субклиническими и безжелтушными формами ВГ.
- **Основные механизмы заражения:**
 - **парентеральный** – реализуется при переливании крови и ее компонентов, гемодиализе, оперативных вмешательствах, любых парентеральных манипуляциях, трансплантации органов, иглоукалывании ;
 - **половой** – реализуется при гетеро- или гомосексуальных контактах;
 - **вертикальный** – реализуется трансплацентарно или во время родов, иногда – при кормлении грудью;
 - **контактно-бытовой** – реализуется при тесном контакте с инфицированными членами семьи .
- **Группы риска:** наркоманы, проститутки, гомосексуалисты

Факторы риска инфицирования у больных с хронической HBV- инфекцией



Риск перинатального заражения HBV

- При наличии у матери HBeAg в сыворотке крови риск инфицирования новорожденного составляет около 90%
- В отсутствие HBeAg у матери – около 50%
- При наличии у матери одновременно ВИЧ-инфекции риск заражения новорожденного увеличивается

Риск заражения вирусами при уколе инфицированной медицинской иглой

- Для HBV – 30%
- Для HCV – 3%
- Для HIV – 0,3%

Кроме того, риск инфицирования также зависит от диаметра иглы, количества инфицированного материала в игле и глубины укола

Пути развития HBV в гепатоците

Интегративный - вирусная ДНК интегрирует с ДНК гепатоцита, что приводит к изменению его функции, но не разрушает клетку. Формируется так называемое «носительство».

Репликативный – в ядре гепатоцита происходит репликация вирусной ДНК при участии фермента ДНК-полимеразы.

Механизмы повреждения гепатоцитов при HBV-инфекции

HBV не обладает прямым цитопатогенным действием. Поражение печени обусловлено иммуноопосредованным лизисом инфицированных гепатоцитов:

- **иммунный цитолиз** – Т-киллеры разрушают клетки, которые содержат HBcAg и HBsAg, если последний находится на поверхности гепатоцита;
- **антителозависимый цитолиз** – Т-лимфоциты разрушают клетки, на которых фиксирован комплекс антиген+антитело.

Механизмы повреждения гепатоцитов при HCV-инфекции

- Прямое цитопатическое и/или виропатическое действие вируса.
- Иммуно-опосредованные механизмы повреждения гепатоцитов

Внепеченочная репликация HCV, HCV

- 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 при хронических вирусных гепатитах

- поражение суставов
- смешанная криоглобулинемия
- синдром Шегрена
- синдром Рейно
- поздняя кожная порфирия
- апластическая анемия
- идиопатический фиброз легких
- красный плоский лишай

Классификация ХВГ

Классификация по стадиям и активности процесса	ХВГ В	ХВГ С
Стадия процесса	Интеграция	Латенция
	Репликация (обострение)	Реактивация (обострение)
Активность процесса (определяется по ИГА и уровню АЛТ)	Минимальная Умеренная Выраженная	Увеличение АЛТ до 3 норм Увеличение АЛТ до 7-10 норм Увеличение АЛТ более 7-10 норм

Клинико-серологические варианты хронической HBV-инфекции

- Классическая форма
- HBeAg-негативная форма
- Неактивное носительство HBsAg
- Латентная HBV-инфекция
- Окультная форма HBV-инфекции

КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

Вариант HBV-инфекции	Сывороточные маркеры HBV	Уровень вирусемии	Клинико-морфологическая характеристика
1. Классическая форма ("wild" - "дикий" тип)	HBsAg+ HBeAg+/HBeAb-	HBVDNA > 1x10 ⁵ копий/мл (>2x10 ⁴ МЕ/мл)	Гепатит различной степени активности (от мягкой до высокой), требует проведения ПВТ
2. HBe Ad- негативная форма (pre/core-мутант)	HBsAg+ HBeAg-/HBeAb+	HBVDNA > 1x10 ⁴ копий/мл (>2x10 ³ МЕ/мл)	Гепатит различной степени активности (от мягкой до высокой), требует проведения ПВТ
3. Неактивное носительство HBsAg ("inactive carrier"), HBsAg-носительство	HBsAg+ HBeAg-/HBeAb+	HBVDNA < 10 ⁴ копий/мл (<2x10 ³ МЕ/мл), у некоторых отсутствует	"Резидуальный" гепатит с отсутствием активности по клинико-морфологическим данным. ПВТ не показана

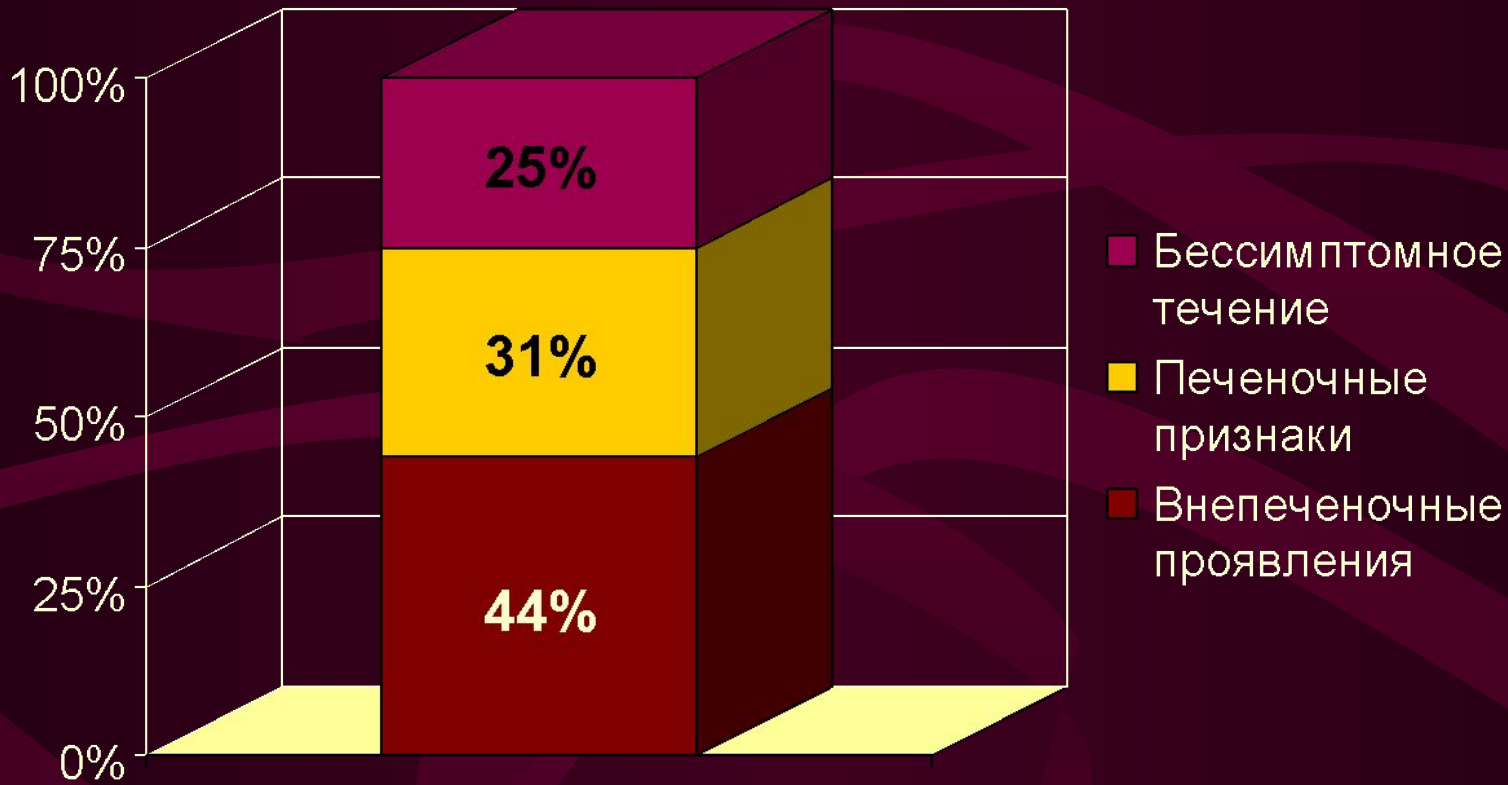
КЛИНИКО-СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

Вариант HBV-инфекции	Сывороточные маркеры HBV	Уровень виремии	Клинико-морфологическая характеристика
4. Латентная HBV-инфекция	HBsAg-; anti-HBc+/anti-HBs -	Очень низкий (HBV ДНК <10 ³ копий/мл)	«Перенесенная» HBV-инфекция; лечение не показано, однако возможна реактивация
5. Окультная форма HBV-инфекции	Не определяется	Очень низкий (HBV ДНК <10 ³ копий/мл)	«Перенесенная» HBV-инфекция; лечение не показано, возможна реактивация?

Клиническая картина ХВГ

- ХВГ может длительное время иметь латентное течение и клинически не проявляться
- Чаще всего отсутствуют четкие жалобы со стороны больного. Беспокоит слабость, утомляемость, снижение работоспособности, похудание, субфебрилитет.
- В ряде случаев клиническая картина характеризуется появлением желтухи, явлениями интоксикации, внепеченочными проявлениями.
- ХВГ удастся заподозрить при увеличении печени и селезенки, изменениях биохимических показателей, обнаружении маркеров ХВГ, что нередко выявляется

Спектр клинических проявлений хронических вирусных гепатитов



Значение внепеченочных поражений

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



Внепеченочные проявления и сочетающиеся заболевания при хроническом вирусном гепатите В

- Кожные
 - Пурпура Шенлейна-Геноха
 - Папиллярный акродерматит детей
 - Витилиго, крапивница
 - Язвенно-некротический васкулит
- Эндокринные
 - Аутоиммунный тиреоидит
 - Сахарный диабет
- Экзокринные
 - Синдром Шегрена
- Гематологические
 - Аутоиммунная гемолитическая анемия
 - Острые и хронические лейкозы
 - Лимфома, лимфосаркома
- Аутоиммунные и др.
 - Узелковый полиартериит
 - Антифосфолипидный синдром
 - Синдром Рейно, болезнь Такаясу
 - Миокардит, перикардит
- Нейромышечные и суставные
 - Полимиозит, миалгии
 - Артриты, артралгии, РА
 - Синдром Гийена-Барре
 - Полинейропатия
- Почечные
 - Гломерулонефрит

Внепеченочные проявления и сочетающиеся заболевания при хроническом вирусном гепатите С

Кожные

- Кожный некротизирующий васкулит *
 - Поздняя кожная порфирия
 - Красный плоский лишай
 - Мультиформная эритема *
 - Узловатая эритема *
 - Малакоплакия, витилиго
 - Крапивница
- Эндокринные
- Тиреоидит Хашимото
 - Сахарный диабет
- Гематологические
- Смешанная криоглобулинемия
 - Идиопатическая тромбоцитопения
 - В-клеточная лимфома

Нейромышечные и суставные

- Миопатический синдром *
- Периферическая полинейропатия *
- Артриты, артралгии *

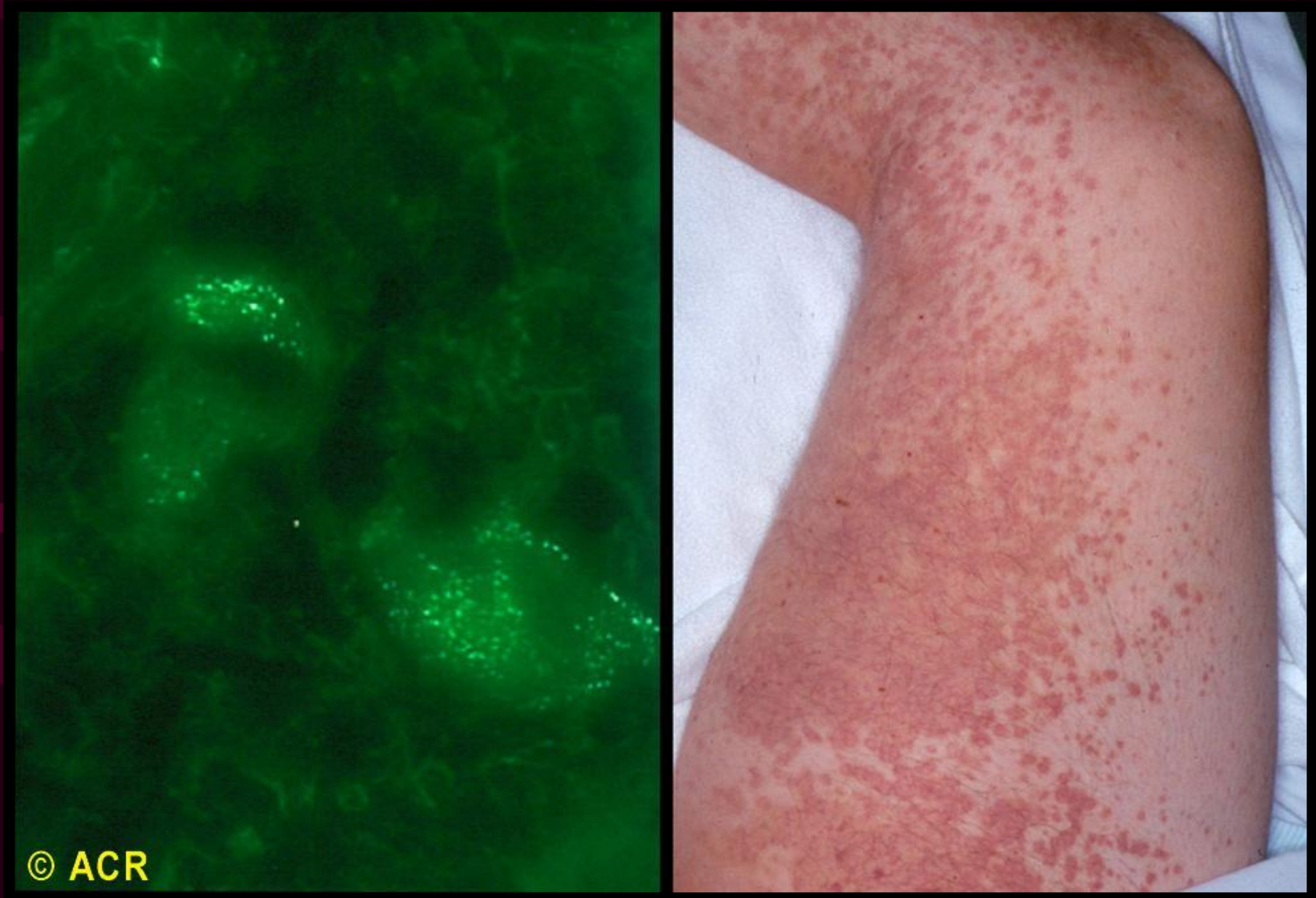
Почечные

- Гломерулонефрит *

Аутоиммунные и др.

- Узелковый полиартериит
- Фиброзирующий альвеолит
- Легочный васкулит *
- Кардиомиопатия

Пурпура Шенлейна-Геноха



Пурпура Шенлейна-Геноха: регрессирующая пурпура



Сетчатое ливедо (Livedo reticularis)



© ACR

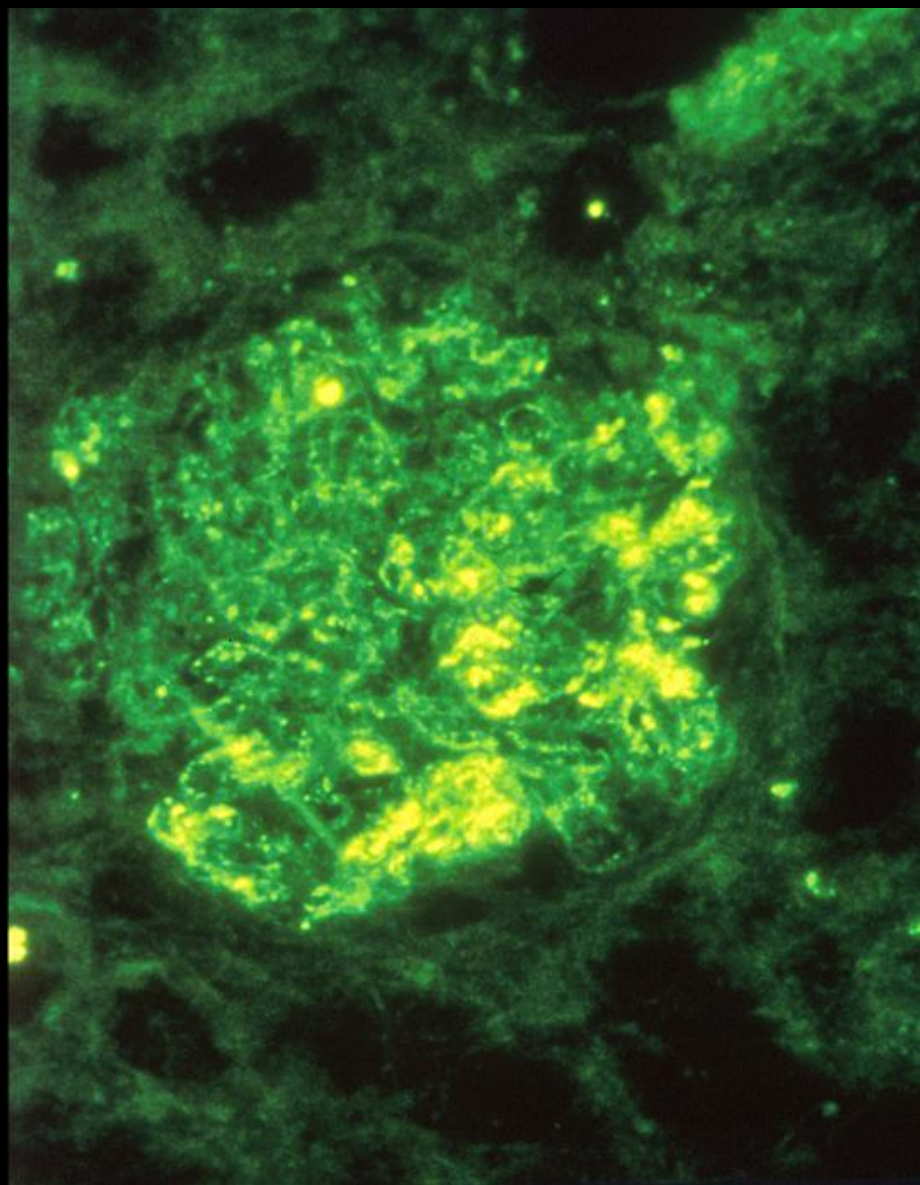
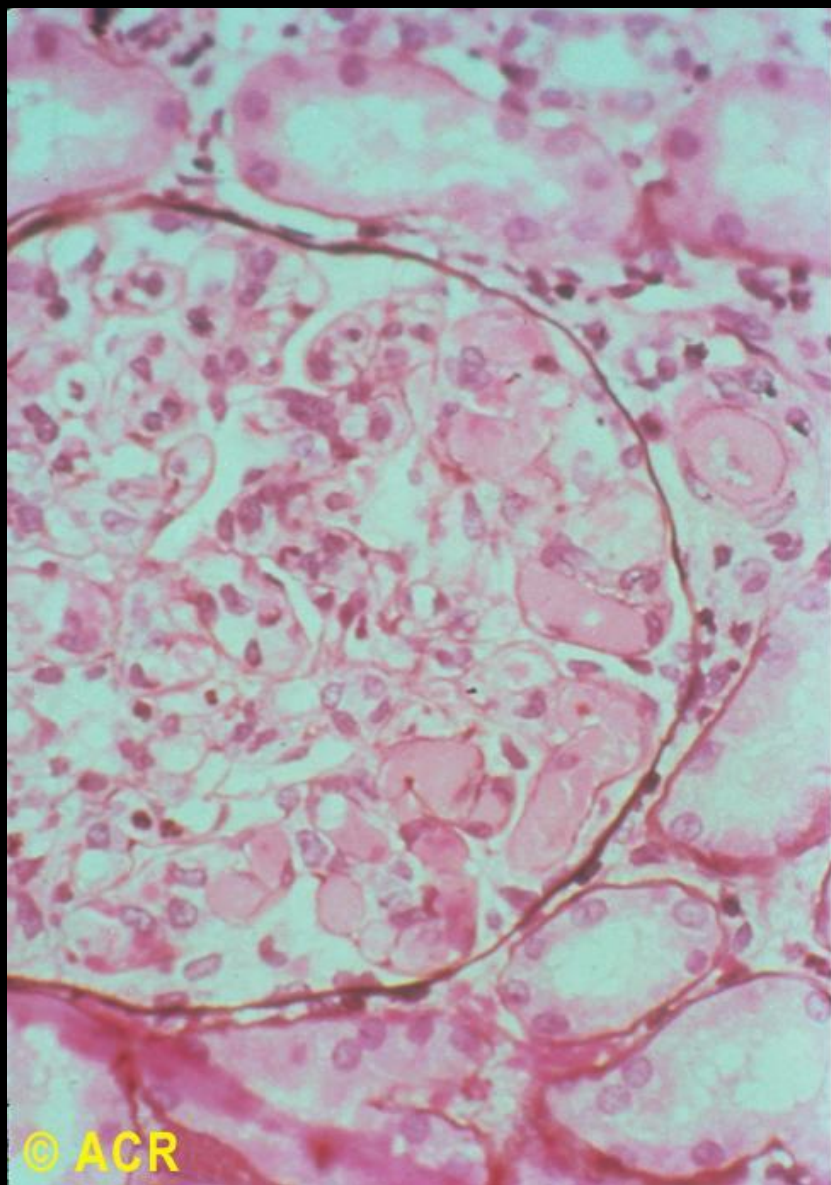
Основные клинические проявления криоглобулинемического васкулита

- слабость 100%
- артралгии 75%
- кожный васкулит (сосудистая пурпура, сетчатое ливедо, крапивница, язвенно-некротический ангиит) 80-100%
- поражение мышц 20%
- поражение периферической нервной системы 25-60%
- синдром Рейно 25-50%
- мезангиокапиллярный гломерулонефрит 25- 30%
- поражение слюнных желез (лимфоцитарный сиалоаденит) 15-70%
- легочный васкулит, поражение сосудов печени, желудочно-кишечного тракта, головного мозга, коронарных сосудов подко

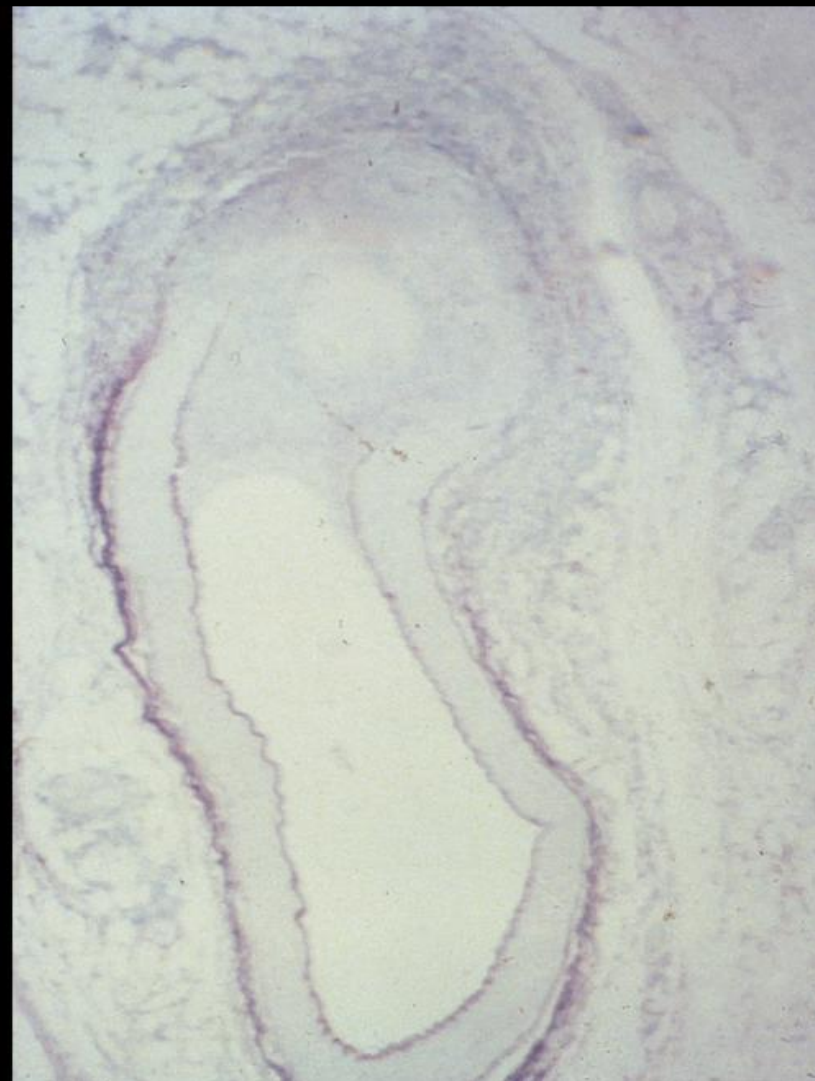
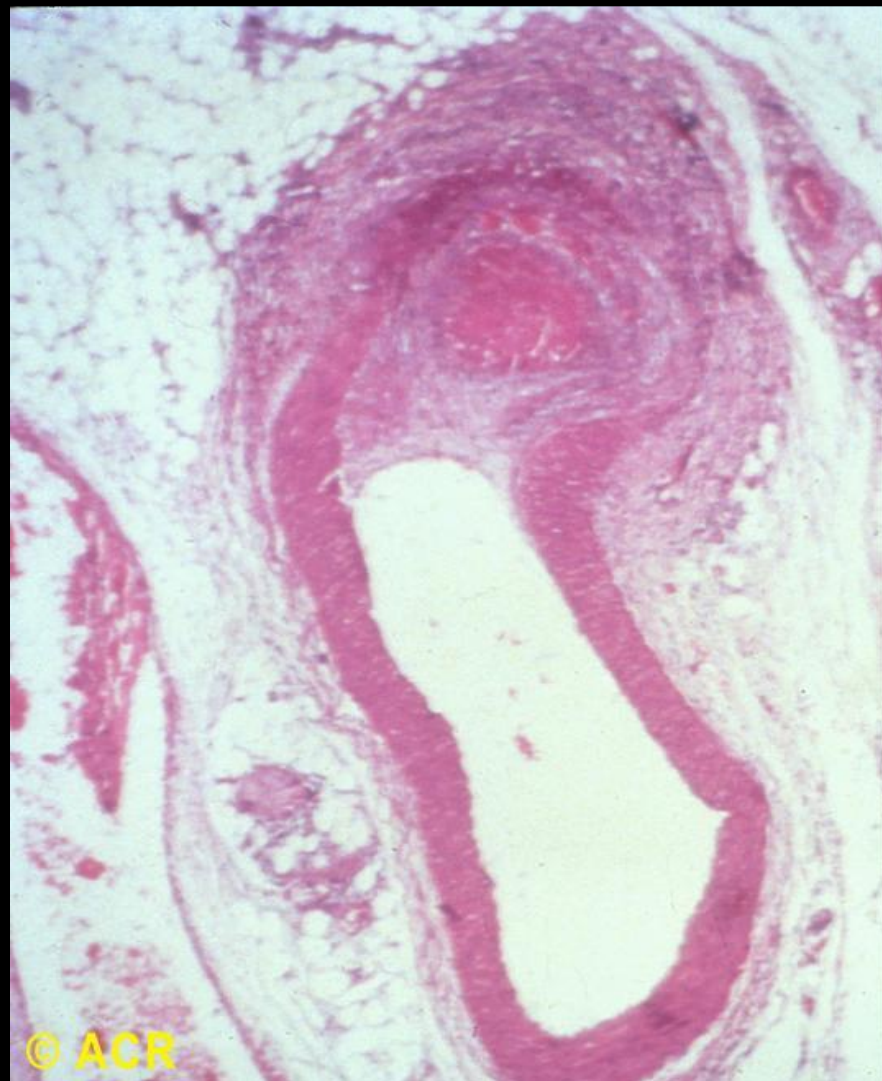
Основные клинические проявления криоглобулинемического васкулита



Криоглобулинемия: гломерулонефрит



Узелковый полиартериит: некротизирующий артериит



Диагностика ХВГ

Физикальные методы обследования

- **Опрос** – следует уточнить наличие у больного в последние годы гемотрансфузий, употребления наркотиков, оперативных вмешательств, стоматологических манипуляций, выполнения татуажа, маникюра, педикюра, половых контактов. Выявление в анамнезе острой стадии гепатита значительно облегчает диагностику ХГВ.
- **Осмотр** – могут выявляться субиктеричность склер и слизистых, бледность, склонность к образованию синяков, телеангиоэктазии, кровоточивость десен. Последние признаки

Диагностика ХВГ

Лабораторные исследования:

- Анализ крови – в пределах нормальных значений, в тяжелых случаях лейкопения, тромбоцитопения, анемия
- Общий белок крови – гипопроteinемия
- Белковые фракции крови – диспротеинемия с увеличением фракций альфа-2 и гаммаглобулинов
- Билирубин – в пределах нормальных значений или повышение уровня общего билирубина за счет обеих фракций
- Активность АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТП – повышена

Диагностика ХВГ

Специфические методы исследования:

- Определение в сыворотке крови отдельных антигенов вируса и/или специфических антител к вирусу или его антигенам методом иммуноферментного анализа (ИФА). В остром периоде болезни выявляются антитела класса IgM, в периоде реконвалесценции и длительно, иногда пожизненно – IgG, обеспечивая постинфекционный иммунитет.
- Определение в крови вирусной РНК или ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Диагностика ХВГ

Сывороточные маркеры вирусных гепатитов:

- **ХВГ В** – HBsAg, HBeAg, анти-HBe, анти-HBc IgM и IgG, ДНК HBV методом ПЦР
- **ХВГ С** – анти-HCV Ig M и IgG, анти-NS3, NS4, NS5, РНК HCV методом ПЦР
- **ХВГ D** – анти-HDV IgM и Ig G, РНК HDV методом ПЦР
- **ХВГ ТТ** – ДНК TTV методом ПЦР
- **ХВГ G** – РНК HGV методом ПЦР

Диагностика ХВГ

Инструментальные методы исследования:

- **УЗИ органов брюшной полости** – увеличение размеров печени, повышение её акустической плотности, увеличение селезенки.
- **Биопсия печени с гистоморфологическим и цитосерологическим исследованием биоптата.**
- **При наличии показаний:**
 - **ЭГДС** – для исключения признаков портальной гипертензии.
 - **КТ, МРТ** – для исключения злокачественных новообразований печени.

Сывороточные маркеры в зависимости от стадии ХВГ

Стадия ХВГ	ХВГ В	ХВГ С
Репликация (реактивация)	HBeAg Анти-HBcor IgM HBV DNA	Анти-HCV Ig M Анти-HCV NS4 HCV RNA
Интеграция (ХВГ В) Латенция (ХВГ С)	HBsAg Анти cor Ig G АнтиHBe	Анти HCV Ig G

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, НЕ ПОЛУЧАЮЩИМИ ЛЕЧЕНИЯ

- Каждые 6 мес клинический и биохимический анализ крови.
- Для оценки прогрессирования фиброза целесообразна повторная пункционная биопсия печени через 4-6 лет.
- Пациентам с нормальным уровнем АЛТ рекомендовано повторное их определение каждые 6 мес; повторная биопсия печени обычно не проводится.
- Больным с установленным циррозом печени необходимо проводить ультразвуковое исследование и определение уровня α -фетопротейна каждые 6-8

МЕРЫ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСОВ ГЕПАТИТОВ В и С

- Соблюдение общепринятых мер противоэпидемического режима, принятого в многопрофильном стационаре, для предотвращения внутрибольничной инфекций.
- Широкая пропаганда здорового образа жизни (борьба с наркоманией, использование презервативов лицами, практикующими половые связи с частой сменой партнеров).