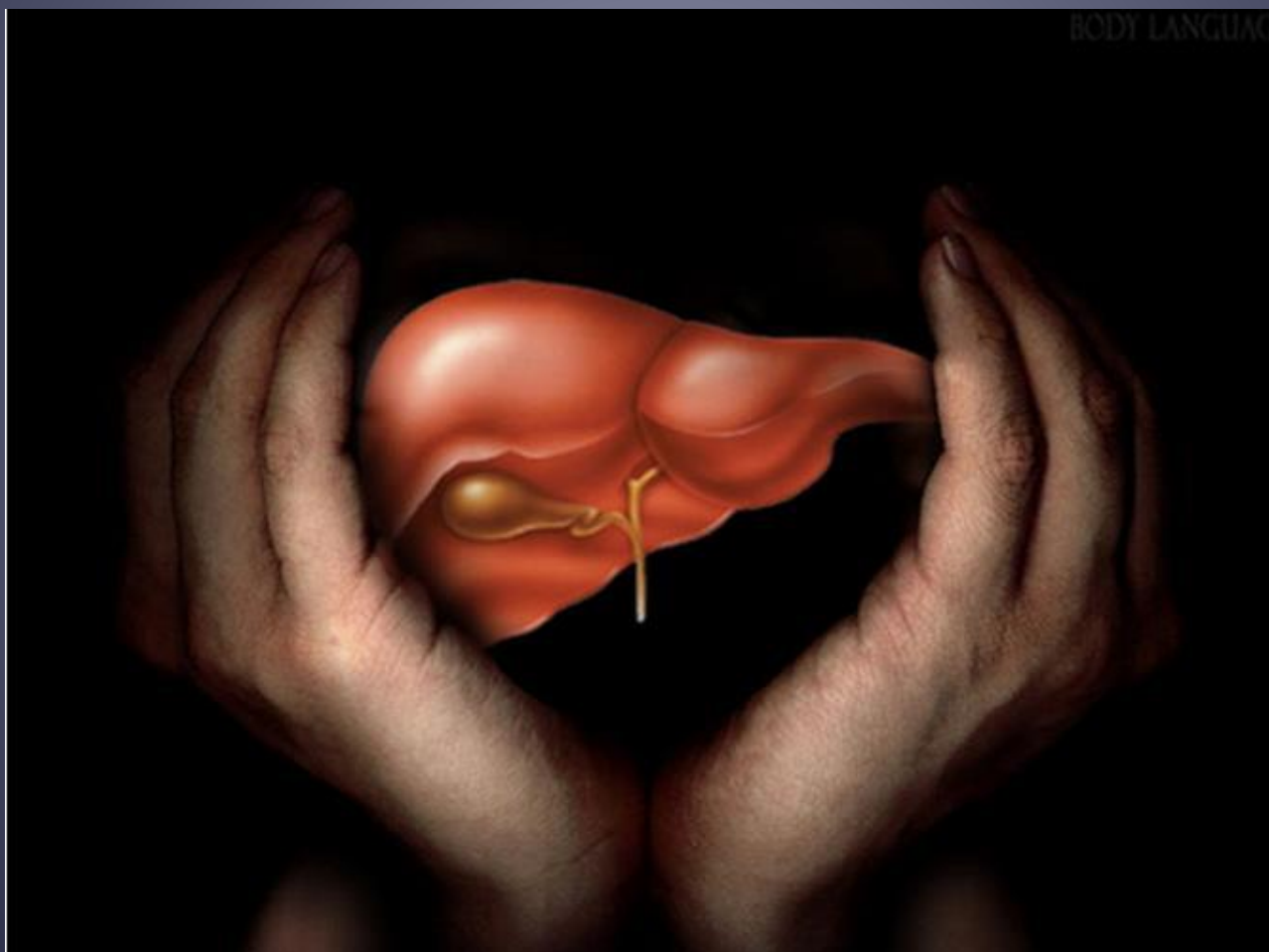


Вирусные гепатиты



Вирусные гепатиты – это группа этиологически неоднородных антропонозных заболеваний, вызываемых гепатотропными вирусами, имеющая разные механизмы заражения и характеризующаяся преимущественным поражением гепатобилиарной системы с развитием общетоксического, диспепсического и гепатолиенального синдромов, нарушением функций печени и нередко желтухой.

По механизмам и путям передачи выделяют две группы вирусных гепатитов:

- с фекально-оральным механизмом заражения - вирусные гепатиты А и Е;
- с парентеральным механизмом - вирусные гепатиты В, D, С, G.

Вирусы, вызывающие парентеральные гепатиты, обладают *хрониогенным потенциалом, особенно сильно выраженным у вируса гепатита С*. Кроме хронического гепатита, они обуславливают развитие *цирроза печени и первичной гепатокарциномы*.

Вирусный гепатит В

ВГВ – антропонозная вирусная инфекция из условной группы парентеральных гепатитов, характеризующаяся иммунологически опосредованным поражением гепатоцитов и протекающая в различных клинических формах – от латентной до хронической.

Актуальность

- Гепатит В является глобальной проблемой здравоохранения
- 350–400 миллионов человек в мире инфицированы вирусом хронического гепатита В, несмотря на доступность вакцины
- Гепатит В имеет степень инфицирования, в 100 раз превышающую степень инфицирования вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)
- Конечные стадии прогрессирующего хронического гепатита В являются причиной 5-10% выполняемых ежегодно трансплантаций печени.
- От неблагоприятных исходов хронического гепатита В (цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы) ежегодно в мире погибает около 1 миллиона человек.

ЭТИОЛОГИЯ

● Возбудитель гепатита В – ДНК-содержащий вирус, относится к семейству *Нерадnaviridae*. Геном ВГВ представляет собой кольцевую частично двухцепочечную молекулу ДНК

● Современная классификация включает 8 генотипов вируса гепатита В: А, В, С, D, E, F, G, H. На территории России преобладает вирус генотипа D.

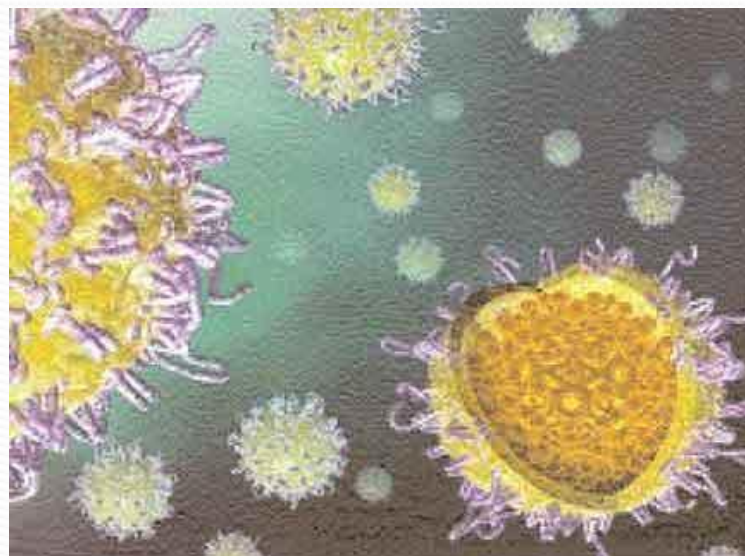
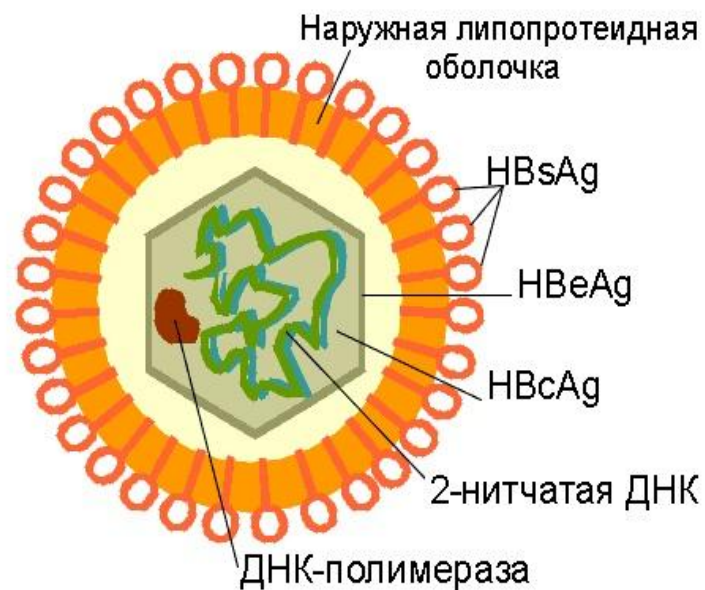
● **Антигенная структура.** В структуре вируса гепатита В выделяют:

● 1) **поверхностный** («австралийский», surface) антиген, HBsAg, находящийся в составе липопротеидной оболочки ВГВ и представленный несколькими антигенными подтипами, из которых в нашей стране распространены подтипы ауw и адw.

● 2) **сердцевидный** (core), HBcAg, выявляется в составе нуклеокапсида вирионов, в ядрах и иногда в перинуклеарной зоне инфицированных гепатоцитов;

● 3) **HBeAg, связанный с HBcAg** и представленный тремя подтипами, отражает активность ДНК-полимеразы ВГВ. Его обнаружение в крови указывает на репликативную активность вируса, в связи с чем HBeAg-позитивные лица наиболее опасны в качестве источника инфекции. Персистирование HBeAg более 3–4 нед от начала болезни может свидетельствовать о развитии хронической формы инфекции;

● 4) **HBxAg, расположенный вблизи оболочки вириона;** его роль в генезе инфекции изучается. HBxAg и антитела к нему чаще и в более высоком титре обнаруживаются у больных хроническим гепатитом В.



Эпидемиология

- **Источник инфекции** - лица с манифестными или субклиническими формами заболевания (больные острым и хроническим гепатитами, с циррозом печени и так называемые «здоровые» вирусоносители).
- В крови больного вирус появляется задолго до проявления болезни (за 2-8 нед до повышения активности аминотрансфераз) и циркулирует в течение всего острого периода болезни, а также при хроническом носительстве, формирующемся в 5-10% случаев.

Механизм передачи вирусного гепатита В – парентеральный.

Выделение вируса с различными биологическими секретами (кровь, слюна, моча, жёлчь, слёзы, грудное молоко, сперма и др.) определяет множественность путей передачи инфекции. **Однако только кровь, сперма и, возможно, слюна представляют реальную эпидемиологическую опасность, так как в других жидкостях концентрация вируса очень мала.**

Пути передачи:

- **Артифициальный путь** (при переливаниях крови и кровезаменителей, при использовании медицинских инструментов без их достаточно эффективной стерилизации, инъекции, стоматологические процедуры, гинекологическое обследование и т.д.).
- **Контактный (половой) путь**, а также передача вируса через различные контаминированные предметы обихода (бритвы, зубные щетки, полотенца и т.д.) при проникновении возбудителя в организм через микротравмы на коже и слизистых оболочках. *Половой путь передачи* вирусного гепатита В реализуется при гомо- и гетеросексуальных контактах: вирус проникает через микротравмы слизистых оболочек при половых контактах. *Контактно-бытовой путь передачи* инфекции - внутрисемейное инфицирование, инфицирование в организованных коллективах детей и взрослых. Главную опасность представляют носители вирусного гепатита В при тесном общении в этих коллективах.
- **Вертикальный путь.** Обычно заражение происходит во время родов, однако инфицирование плода возможно в матке при разрыве плаценты. Опасность передачи инфекции возрастает в десятки раз при наличии у женщины не только HBsAg, но и HBeAg. Если не проводить специальных профилактических мероприятий, вирусный гепатит В инфицируется до 90% детей, родившихся от матерей-вирусоносителей.

Патогенез

- Вирус проникает в организм человека через повреждённые кожные покровы или слизистые оболочки, затем гематогенно диссеминирует в печень, где фиксируется на гепатоцитах благодаря поверхностным рецепторам, содержащим HBsAg. Экспрессия HBsAg происходит на мембране печёночных клеток. При этом возбудитель не оказывает прямого цитопатического действия на клетки печени.
- Процесс репродукции в гепатоцитах обусловлен активностью ДНК-полимеразы, активно участвующей в «достройке» неполноценной цепочки вирусной ДНК за счёт антигенов гистосовместимости, общих для различных клеток организма хозяина. Дочерние популяции накапливаются в поверхностной мембране гепатоцитов.
- Цитолиз печёночных клеток происходит под действием цитотоксических иммунных механизмов. Мишенями для последних являются антигенные детерминанты вируса вирусного гепатита В, ассоциированные с антигенами главного комплекса гистосовместимости (HLA) на поверхности гепатоцитов.
- Существенную роль в патогенезе вирусного гепатита В играют иммунные комплексы (HBsAg-антитела), оседающие на эндотелии сосудов различных органов и в лимфатических узлах, обуславливая внепечёночные поражения (например, гломерулонефрит и узелковый периартериит).
- Аутоиммунные реакции возникают также в ответ на воздействие фрагментов гепатоцитов после их гибели. Это ведёт не только к элиминации указанных фрагментов, но и к повреждению здоровых печёночных клеток.
- Морфологические изменения характеризуются дистрофическими и некробиотическими процессами в центрлобулярных и перипортальных зонах печёночной дольки с последующим развитием фиброза. Одновременно в процесс вовлекаются внутripечёночные жёлчные ходы, что ведёт к формированию холестаза.

Клиническая классификация острого гепатита В

Клинические варианты:

- желтушный,
- безжелтушный,
- субклинический (инаппарантный)

Течение:

- острое (до 3 мес),
- затяжное (до 6 мес),
- хроническое (более 6 мес)

Формы:

- легкая,
- среднетяжелая,
- тяжелая,
- фульминантная

Особенности клинических проявлений.

Инкубационный период заболевания составляет 45-160 дней, чаще 3-4 мес. Течение и исход заболевания зависят от силы и адекватности иммунного ответа. При этом заболевание проявляется последовательной сменой **дожелтушного, желтушного и восстановительного периодов**. Уже в инкубационном периоде в крови у пациентов можно выявить специфические маркеры ВГВ – HBsAg, HBeAg.

Преджелтушный (продромальный) период заболевания, длящийся 1-4 нед, характеризуется постепенным началом.

Варианты течения преджелтушного периода ВГ

- **Диспептический** - возможны снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в животе.
- **Гриппоподобный** - характерны катаральные проявления, повышение температуры тела. (редко)
- **Артралгический** - беспокоят боли в суставах и позвоночнике, иногда полиморфные сыпи вокруг суставов. (У 1/3 больных наблюдается артралгия, преимущественно в ночное время суток, уртикарная сыпь, зуд кожи)
- **Астеновегетативный** - характерны адинамия, слабость, вялость, утомляемость.
- **Смешанный** - характерны симптомы, выше названных вариантов.
- **Латентный вариант**- иногда клиническая симптоматика в преджелтушном периоде отсутствует

Пальпаторно отмечается *гепатомегалия* (консистенция печени мягкая) и реже - *спленомегалия*. Иногда начало заболевания может характеризоваться лишь потемнением мочи (обычно за 2-3 дня до появления желтухи) или иктеричностью слизистых. Температура тела может быть нормальной или субфебрильной. *Лабораторно*: Повышение печеночных трансаминаз в биохимическом анализе крови; появляются специфические серологические маркеры HBV-инфекции (HBsAg, HBeAg, anti-HBc-IgM).

- **Желтушный период** продолжается от нескольких дней до нескольких месяцев, чаще 2-6 нед.
- С появлением желтухи самочувствие больных ухудшается (главным образом при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания), желтуха прогрессирует, нарастают явления интоксикации: прогрессируют слабость, головные боли, диспепсические симптомы (анорексия, тошнота, рвота), нарушается сон.
- Возникает кожный зуд, нередко появляются симптомы повышенной ломкости сосудов (жгута, щипка и др.), геморрагии в виде петехий или синяков на коже.
- При более тяжелом течении возникают кровоточивость десен, носовые кровотечения, а у женщин – ранний приход обильных менструаций.



- Моча приобретает темный цвет.
- У большинства пациентов кал ахоличный.
- Печень увеличена, чувствительна при пальпации, сохраняется спленомегалия. Наблюдаются гипотония, брадикардия, сохраняется чувство тяжести, боль в эпигастральной области и правом подреберье.
- Значительно повышается активность aminotransferaz (АСТ, АЛТ), отражающих процесс цитолиза гепатоцитов, выявляются маркеры активной фазы гепатита В (HBV-ДНК, HBsAg, HBeAg, anti-HBcIgM).
- При развитии выраженного холестаза (5-15% больных) нарастает зуд кожи, стойко держится субфебрилитет, желтуха, темная моча и ахоличный стул, увеличенная, не уменьшающаяся в размерах печень. Повышаются и длительно сохраняются монотонные сывороточные показатели общего билирубина, ЩФ, ГГТ.



- **Период реконвалесценции** начинается с момента уменьшения или исчезновения комплекса диспепсических симптомов, после чего происходит медленное снижение билирубинемии.
- Что касается изменения размеров печени, то этот процесс иногда затягивается на несколько месяцев.
- При присоединении холестатического компонента заболевание приобретает торпидное течение. В связи с этим длительность периода реконвалесценции может варьировать от 1,5 мес до 1 года.
- Период реконвалесценции завершается появлением АТ anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe-IgG и полной нормализацией печеночных проб.

Стертая форма.

Помимо острого циклического течения заболевания, ВГВ может проявляться в виде стертой формы. Для нее характерны скудная клиническая симптоматика, но при этом высокая репликативная активность HBV, что в 5-10% случаев приводит к хронизации болезни с исходами в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Дифференциальная диагностика.

В дожелтушном периоде необходимо проводить дифференциальную диагностику

- с острыми респираторными инфекциями
- кишечными инфекциями (гастрит, гастроэнтерит, гастроэнтероколит)
- полиартритом ревматической или иной природы.

В желтушном периоде дифференциальную диагностику необходимо проводить

- с ВГА, ВГС, ВГД, ВГЕ
- дебютом аутоиммунного гепатита,
- с токсическим (в том числе алкогольным)
- лекарственными гепатитами,
- механической желтухой
- Инфекционный мононуклеоз
- Иерсиниоз
- Лептоспироз и др.

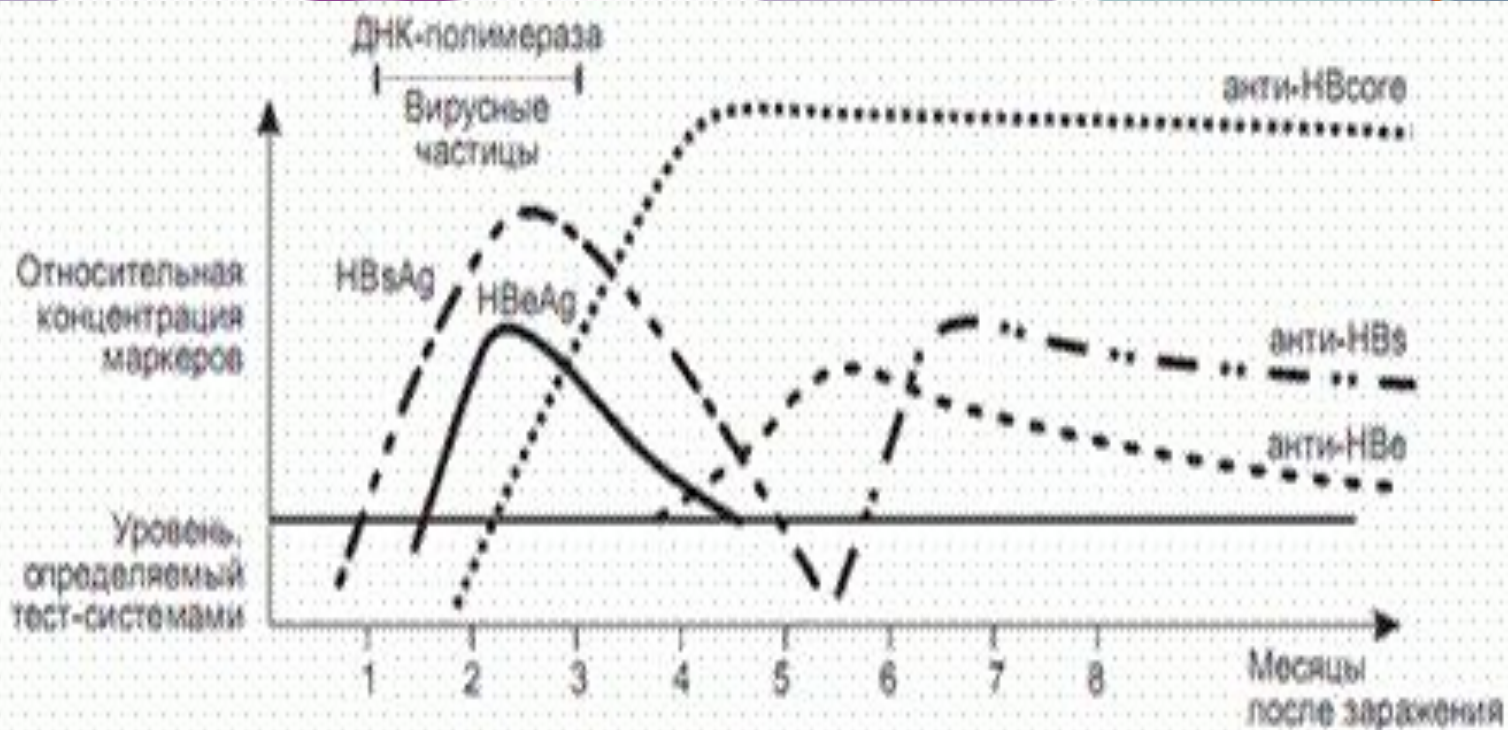
Диагностике помогает определение маркеров гепатита с помощью ИФА, ПЦР, билирубина и его фракций.

Лабораторная диагностика.

- **Общий анализ крови** (лейкопения, относительный лимфоцитоз, замедление СОЭ).
- **Общий анализ мочи** (значительно повышена экскреция уробилиногена, незначительно — билирубина. При безжелтушных формах желчные пигменты отсутствуют).
- **Биохимический анализ крови**
 - синдром цитолиза, характеризующийся повышением уровня прямого билирубина и аланинаминотрансферазы в крови больного;
 - синдром холестаза, характеризующийся повышением уровня прямого билирубина, холестерина и щелочной фосфатазы в крови;
 - синдром мезенхимально-воспалительный, который характеризуется увеличением скорости оседания эритроцитов, уровня гамма-глобулина и уменьшением сулемовой пробы крови;
 - синдром печеночно-клеточной недостаточности характеризуется снижением уровней альбумина, холестерина, прокоагулянтов (факторов II, V, VII, X) и фибриногена в крови.
- **Иммунологические исследования крови на выявление антител к возбудителям инфекции.**

Маркеры вирусного гепатита В

- **HBsAg** - поверхностный антиген HBV, маркирует инфицированность HBV.
- **HBeAg** - ядерный «е»-антиген HBV, указывает на репликацию HBV в гепатоцитах, высокую инфекционность крови и высокий риск перинатальной передачи вируса.
- **HBcAg** - ядерный «core» антиген HBV, маркирует репликацию HBV в гепатоцитах, обнаруживается только при морфологическом исследовании биоптатов печени и на аутопсии, в крови в свободном виде не выявляется.
- **анти-HBc (total)** - Суммарные антитела к HBcAg, важный диагностический маркер, особенно при отрицательных результатах индикации HBsAg, используется для ретроспективной диагностики ГВ и при неverified гепатитах, определяют HBcAg без разделения на классы.
- **IgM анти-HBc (HBcAb IgM)** - Антитела класса М к ядерному антигену, один из наиболее ранних сывороточных маркеров гепатита В, наличие его в крови указывает на острую инфекцию (фазу болезни), при хроническом ГВ маркирует репликацию HBV и активность процесса в печени.
- **анти-HBe (HBeAb)** - антитела к «е» антигену может указывать на начало стадии реконвалесценции (исключение — мутантная форма HBV).
- **анти-HBs (HBsAb)** - Протективные антитела к поверхностному антигену HBV, указывают на перенесенную инфекцию или наличие поствакцинальных антител (их защитный титр от HBV-инфекции >10 МЕ/л); обнаружение же антител в первые недели гепатита В прогнозирует развитие гипериммунного варианта фульминантного ГВ.
- **HBV-DNA** - ДНК вируса ГВ, маркер наличия и репликации HBV.



Осложнения вирусного гепатита В

Наиболее тяжёлое и серьёзное в плане прогноза осложнение - острая печёночная энцефалопатия (печёночная кома). Она развивается при массивном цитолизе гепатоцитов и характеризуется глубоким угнетением функции печени, прогрессирующей психоневрологической симптоматикой и выраженными геморрагическими проявлениями. В своём клиническом развитии острая печёночная энцефалопатия проходит три последовательных стадии.

Стадия I (прекома I) . Характерны резкое ухудшение состояния больного, усиление желтухи и диспептического синдрома (тошнота, повторная рвота), развитие геморрагических проявлений, появление печёночного запаха изо рта. Нарушаются ориентация во времени и пространстве, координация точных движений (пальценосовая и писчая пробы). Характерны замедление мышления, расстройства сна (сонливость днём и бессонница ночью), головокружение, чувство «провалов» (ощущение падения в пропасть при закрывании глаз). Обращает на себя внимание эмоциональная неустойчивость - апатия, вялость, чувство тревоги, тоски, сменяющиеся возбуждением, эйфорией. Могут появиться боли в области печени, повышение температуры тела. Брадикардия или нормокардия сменяется тахикардией. У больных с портокавальной недостаточностью отмечают переходящие нарушения сознания.

Стадия II (прекома II) . Характерно более глубокое нарушение сознания; оно часто бывает спутанным. Больные дезориентированы во времени и пространстве, эйфоричны или агрессивны; возбуждение кратковременное и сменяется апатией, интоксикация усиливается. Появляется тремор рук и кончика языка, усиливается геморрагический синдром. Печень уменьшается в размерах и может стать недоступной для пальпации. Нарастает тахикардия, артериальное давление склонно к снижению. Развивается отёчно-асцитический синдром. Продолжительность обеих стадий прекомы - от нескольких часов до нескольких дней.

Стадия III (кома) . Отличается потерей сознания и вначале бывает неглубокой. Больные реагируют стоном на сильные раздражители (например, пальпацию печени). Глотательный и роговичный рефлексы сохранены. Появляются патологические рефлексы, непроизвольное мочеиспускание и дефекация. При глубокой коме наступает арефлексия, утрачивается реакция на любые раздражители. Больные погибают при явлениях острой сердечно-сосудистой недостаточности.

- Уже на начальных этапах развития острой печёночной энцефалопатии прогрессивно уменьшаются показатели протромбинового индекса, что имеет большое значение для оценки тяжести этого состояния.
- Тяжёлое фульминантное (молниеносное) течение вирусного гепатита В чаще отмечают у пациентов молодого возраста, особенно при микст-инфекции (сочетании вирусного гепатита В + вирусного гепатита D или вирусного гепатита В + вирусного гепатита С). Характерно быстрое и раннее развитие острой печёночной энцефалопатии с высоким процентом (до 90%) летальных исходов.
- При острой печёночной энцефалопатии характерны присоединение вторичной инфекции с развитием сепсиса, прогрессивное ухудшение функции почек с уменьшением почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, снижением концентрации натрия в моче, повышением её плотности, уменьшением диуреза.

Лечение

● 1.Базисная терапия

- 1. Охранительный режим.
- 2. Лечебное питание (диета №5 или №5а - в острую фазу при среднетяжелом и тяжелом течении болезни).

● 2.Дезинтоксикационная терапия

● 2.1.Выведение токсических веществ из кишечника

● Энтеросорбция:

- 1. препараты целлюлозы: микроцеллюлоза (МКЦ) 3-4 таб. 3 раза в день, полифепан, лигносорб, ваулен и др. по 15-20 г 3 раза в день;
- 2. препараты, производные ПВП: энтеродез (или энтеросорб) 5 г в 100 мл воды 3 раза в день.

● 2.2.Выведение токсических веществ из крови через почки

- 1. Пероральное введение дополнительного (к рациону) объема жидкости (в виде фруктовых и овощных соков, минеральной воды) в количестве 2-3 л в сутки.
- 2. Гемодилюция: кристаллоиды 3 части, коллоиды 1 часть (возможно назначение диуретиков и гормонов).

● 2.3.Выведение токсических веществ через кожу

- Уход за кожей и тепловой комфорт (улучшение микроциркуляции, пото- и салоотделения).

● 2.4.Купирование перекисного окисления липидов и тканевой гипоксии

- 1. Антиоксиданты (эссенциале, витамин Е, витамин С, рутин).
- 2. Антигипоксанты и предшественники макроэргов (цитохром С, цито-мак, рибоксин и др.).

● 2.5.Экстракорпоральные методы детоксикации

- Плазмообмен, плазмаферез в сочетании с плазмосорбцией и гемоксигенацией, плазмаферез в сочетании с плазмосорбцией, гемосорбция и др.

● 3.Терапия корригирующая белоксинтезирующую функцию печени и процессы ее регенерации

1. Белковые пищевые добавки (энпиты, изолированные белки "СУПРО", "ПРОТЕИН" и др.).
2. Растворы синтетических аминокислот (полиамин, альвезин, мориамин, аминофузин и др.) внутривенно.
3. Белковые препараты (внутривенно): альбумин, протеин, плазма.
4. Поливитамины и микроэлементы.
5. Препараты калия.

● 4.Подавление некротизации и фиброзирования

1. Ингибиторы протеиназ (контрикал, гордокс и др.).
2. Препараты калия.
3. ГБО.
4. Гормоны.

● 5.Купирование симптомов холестаза

1. Препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсофальк) в дозе 10 мг/кг/сут или хено- и тауродезоксихолевых кислот (хенофальк, таурофальк).
2. Адсорбенты желчных кислот (холестирамин, билигнин) или энтеросорбенты (полифепан и др.).
3. После развития желчного криза - гидрохолеретики и другие желчегонные, тюбажи

6. Коррекция гемостаза

В соответствии с показателями коагулограммы.

7. Антивирусная терапия

7.1. Противовирусные средства

1. Рибавирин (в сочетании с интерфероном* или индукторами интерферона) - при гепатитах, вызванных РНК-содержащими вирусами в дозе 0,2 г до 3-4 раз в сутки (10 мг/кг/сут). При вирусном гепатите С препараты назначаются с первых дней заболевания курсом не менее 3 мес.
2. Азидотимидин (в сочетании с интерфероном или индукторами интерферона) по 0,4-0,8 г/сут - при прогрессивном течении вирусного гепатита В (без выраженного холестаза).
3. Ламивудин (в сочетании с интерфероном или индукторами интерферона) по 0,1-0,3 г/сут - при прогрессивном течении вирусного гепатита В (без выраженного холестаза).
4. Криксиван (индинавир) в сочетании с интерфероном или индукторами интерферона в дозе 1,2-2,4 г/сут - при прогрессивном течении вирусного гепатита В (без выраженного холестаза).
5. Растительные препараты, с предполагаемым противовирусным действием (из корня солодки, листьев зверобоя и др.) .

7.2. Иммуноглобулины (для внутривенного введения - ВВИГи)

1. Гипериммунные ВВИГи: Гепатек и др.
2. Полиспецифические ВВИГи: Октагам, Сандоглобулин и др.

8. Иммуноориентированная терапия

1. При гипериммунном типе фульминантного гепатита - глюкокортикостероиды, сандиммун (циклоспорин А) и другие иммунодепрессанты.
2. При иммунотолерантном типе фульминантного гепатита - интерферон (10 млн/сут) в сочетании с противовирусными препаратами и НПВП.
3. При прогрессивном течении гепатита - 3-4 нед. курс интерферона (по 3 млн ЕД/сут в первые 3 дня, затем - через день) в сочетании с противовирусными препаратами.
4. При затяжном (или прогрессивном) течении гепатита - индукторы интерферона (неовир, циклоферон и др.) в сочетании с противовирусными препаратами.
5. При затяжном (или прогрессивном) течении гепатита и наличии данных иммунограммы и интерферонового статуса - использование соответствующих иммунокорректирующих средств.
6. Полиспецифические ВВИГи в дозе 0,4-0,8 г/кг однократно или повторно.

9. Биокорректирующая терапия

1. Биопрепараты и средства, изменяющие pH кишечника: жидкие бифидум- и лактобактерин, энтерол-250, лактулоза.

Профилактика - единственная реальная стратегия борьбы с вирусным гепатитом В.

- **Профилактика ГВ направлена на прерывание естественных и искусственных путей передачи.**
- **Для уменьшения интенсивности передачи ВГВ естественными путями имеет значение просветительная работа, пропаганда безопасного секса, повышение санитарной грамотности населения.**
- **Противоэпидемические мероприятия в очагах инфекции включают наблюдение за контактными, обследование их на маркеры гепатита В и др. С целью прерывания искусственных путей передачи необходим строгий контроль доноров крови, а также различных органов и спермы. Кровь и ее препараты должны тестироваться на ВГВ. Особое значение имеет гарантированное обеззараживание всех медицинских инструментов, аппаратуры, используемой для диагностики или лечения.**

Однако, эпидемический процесс при ВГВ-инфекции можно регулировать только с помощью вакцинации.

- Вакцинация против гепатита В проводится согласно Национальному календарю прививок.
- Все вакцины предназначены как для детей, так и взрослых, в том числе групп риска.
- С 2008 года детей 1-го года вакцинируют по схеме 0-1-6 (мес)., детей групп риска - по схеме 0-1-2-12.
- Ревакцинацию однократно проводят через 5-7 лет в случае снижения защитного уровня антител (защитный уровень концентрации anti-HBs – 10 МЕ/л)
- Не привитые дети, подростки и взрослые прививаются по схеме 0-1-6. После вакцинации антитела могут сохраняться до 20 лет и более, защита обеспечивается и за счет иммунологической памяти. Поэтому ВОЗ не рекомендует ревакцинацию, по крайней мере, в течение 10 - 15 лет, она показана лишь медработникам (каждые 7 лет) и лицам групп риска (гемодиализ, иммунодефицит).

Экстренная профилактика

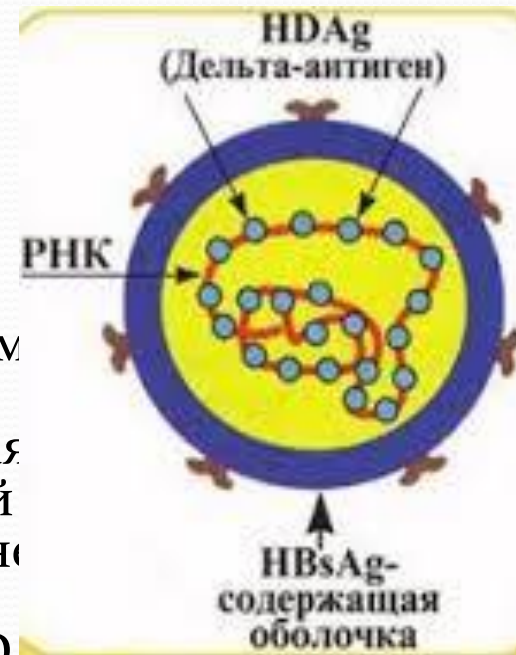
- При случайной травме предметами, загрязненными кровью больных или носителей HBsAg, для экстренной профилактики ВГВ, а также для более эффективной профилактики инфицирования новорожденных вакцинацию проводят по схеме 0-1-2-12 месяцев.
- Медицинским работникам после контакта с кровью больного или носителя первую дозу вакцины вводят в первые сутки и не позднее 72 ч после контакта. В целях экстренной профилактики в ряде случаев сочетают с пассивной иммунизацией специфическим иммуноглобулином – иммуноглобулином человека против ВГВ. Протективный эффект иммуноглобулина сохраняется 1-6 недель.

Вирусный гепатит D

Вирусный гепатит D - острая или хроническая вирусная инфекция из условной группы трансфузионных гепатитов, характеризующаяся поражением печени и протекающая в виде коинфекции или суперинфекции на фоне вирусного гепатита В. Синоним - дельта-гепатит.

Этиология.

Возбудитель - дефектный РНК-геномный вирус «блуждающего» рода *Deltavirus*, выделяемый только от пациентов, инфицированных вирусным гепатитом В. Вирионы вирусного гепатита D сферической формы; геном образует однонитевая кольцевая молекула РНК, что сближает вирусный гепатит D с вириоидами. Её последовательности не имеют гомологии с ДНК возбудителя вирусного гепатита В, но суперкапсид вирусного гепатита D включает значительное количество HBsAg вирусного гепатита В. Вирус D не способен к самостоятельной репродукции; синтез вирусных компонентов вирусного гепатита D требует обязательного участия вирусного гепатита В, в частности HBsAg.



Эпидемиология

- *Резервуар и источник возбудителя* - человек, больной или вирусоноситель. В распространении вируса основное значение имеют лица с хроническими формами вирусного гепатита В, одновременно инфицированные вирусным гепатитом D.
- *Механизм передачи* - парентеральный, с теми же особенностями, что и при вирусном гепатите В.
- *Естественная восприимчивость* высокая. К вирусному гепатиту D восприимчивы все лица, больные вирусным гепатитом D или являющиеся носителями вирусного гепатита В. Наиболее вероятно развитие вирусного гепатита D у хронических носителей HBsAg.
- *Основные эпидемиологические признаки.* Аналогичны таковым при вирусном гепатите В. Около 5% носителей HBsAg в мире (приблизительно 15 млн человек) инфицированы вирусным гепатитом D.

Патогенез

- Заражение вирусным гепатитом D происходит только *парентеральным путём и лишь при наличии репродуцирующегося вируса вирусного гепатита В*. Возбудитель встраивается в геном вируса вирусного гепатита В, воздействуя на его синтез и усиливая репликацию последнего. Заболевание может проявляться в виде *коинфекции* при одновременном заражении вирусами вирусного гепатита В и вирусного гепатита D и *суперинфекции* в тех случаях, когда вирус вирусного гепатита D попадает в организм человека, ранее заражённого вирусом вирусного гепатита В (острое или хроническое течение вирусного гепатита В). Репликация вируса вирусного гепатита D происходит в клетках печени.
- Взаимодействие вирусов вирусного гепатита В и вирусного гепатита D утяжеляет патологический процесс и ведёт к развитию острой печёночной недостаточности или хронизации.

Клинические проявления

Инфицирование вирусами гепатитов В и D может приводить к развитию как острой HBV/HDV-ко-инфекции, так и острой дельта (супер) – инфекции носителя вируса гепатита В.

По сравнению с острым гепатитом В *при коинфекции HBV/HDV* **отмечаются:**

- - более острое начало заболевания, лихорадка, сохраняющаяся на фоне желтухи, частое появление полиморфной сыпи, суставных болей, увеличение селезенки, двухволновое течение заболевания с клинико-ферментативным обострениями;
- - часто активность АсАТ выше активности АлАТ, коэффициент де Ритиса более 1;
- - наличие в сыворотке крови маркеров гепатитов В и D (HBsAg, анти-HBc IgM в сочетании с анти-HDV IgM и/или РНК HDV, анти-HDV IgG);
- - преимущественно течение заболевания в среднетяжёлой и тяжёлой формах;
- - при благоприятном течении HBV/HDV ко-инфекции выздоровление ~ в 75% случаев;
- - угроза развития хронического гепатита возникает примерно с той же частотой, что и при остром гепатите В (5-10%);
- - в 5–25% случаев развивается фульминантная форма с летальным исходом (при остром гепатите В без дельта-агента фульминантная форма регистрируется в 0,5-1% случаев).

При HBV/HDV-суперинфекции:

- - клинически острая дельта (суперинфекция) у носителя вируса гепатита В характеризуется коротким (3-5 дней) преджелтушным периодом с лихорадкой, артралгиями, иногда болями в правом подреберье, выраженной интоксикацией и сохраняющейся на фоне появившейся желтухи высокой температуры тела, гепатоспленомегалией;
- - у преобладающего большинства больных заболевание протекает волнообразно с повторными клинико-ферментативными обострениями, сопровождающимися нарастанием желтухи, симптомов интоксикации, развитием отёчно-асцитического синдрома, кратковременными (1-2-дневными) волнами лихорадки с познабливанием, появлением эфемерной сыпи на коже; выраженность клинических симптомов у отдельных больных уменьшается при каждой новой волне;
- - существенно нарушается белково-синтетическая функция печени, что проявляется повышением тимоловой пробы, снижением протромбинового времени, содержания альбуминов, повышением содержания γ -глобулиновой фракции в сыворотке крови;
- - обнаружение в сыворотке крови соответствующих маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и Д (HBsAg в сочетании с анти-HDV IgM и/или РНК HDV, анти-HDV IgG, анти-HBcore IgG);
- - часто регистрируются тяжёлая и фульминантная формы заболевания;
- - неблагоприятные исходы: летальный исход (при фульминантной и тяжёлой формах с развитием подострой дистрофии печени), формирование хронического гепатита (примерно у 80%) с высокой активностью процесса и быстрым переходом в цирроз печени.
- Развитие суперинфекции проявляется обострением до того благоприятно протекающего хронического гепатита В, появлением симптомов интоксикации, желтухи, повышением активности АЛАТ и АсАТ, а в последующем - прогрессированием в цирроз печени.

Лабораторная диагностика.

IgM анти-HDV. Анализ, направленный на выявление антител класса М. Эти белковые структуры вырабатываются иммунной системой организма. Это ответ на то, что дельта вирус попал в организм. Они появляются на второй неделе после заражения и исчезают через 2 месяца, если человек начал выздоравливать. Положительный результат анализа свидетельствует, что вирус размножается в организме и болезнь в разгаре.

IgG анти-HDV. Анализ проводится с целью обнаружить в крови иммуноглобулины (антитела) класса G. Их наличие говорит о том, что человек заражен вирусом гепатита D или уже перенес эту инфекцию и начал выздоравливать. Положительный результат означает, что организм вырабатывает антитела в ответ на присутствие вируса. Большое их количество говорит о супер-инфекции – присоединению дельта вируса к гепатиту В. Если в анализе обнаружены только эти антитела, то болезнь, возможно, перешла в хроническую стадию.

HDAg. Анализ, который выявляет антигены, которые образуются из частиц вируса гепатита D. Положительный результат говорит о том, что у человека в крови присутствует дельта вирус.

HBsAg. Анализ на выявление частей оболочки (капсулы) вирусов гепатита D и В. Эти маркеры появляются в крови еще до первых симптомов болезни, в инкубационном периоде. Они свидетельствуют о том, что одновременно произошло заражение двумя вирусами В и D. Положительный результат анализа подтверждает, что в организме человека есть эти возбудители.

HDV-RNA. Исследование, направленное на выявление РНК вируса. Это полимеразная цепная реакция (ПЦР) – анализ, основанный на методах молекулярной биологии. Он позволяет определить, что началось активное деление вирусов. Положительный результат указывает, что в печени есть вирус гепатита D и он активно размножается.

Anti-HD суммарные. Анализ на суммарные (G и M) антитела к вирусу гепатита D. Эти исследования рекомендуют проводить всем больным гепатитом В, особенно в период ухудшения состояния. Положительный результат говорит о том, что началось обострение гепатита D или о том, что деление вируса закончено. Итак, если результат анализа положительный, то ничего хорошего в этом нет. Это свидетельствует о том, что человек заражен гепатитом D. Если же написано, что результат отрицательный, значит – никаких следов вируса не обнаружено.

Лечение

Лечение гепатита Д не отличается от того, которое проводится при вирусном гепатите В. При хроническом течении показано применение противовирусных средств, а в остальных случаях проводится коррегирующая и поддерживающая терапия.

Гепатит С

- ГС - заболевание, сходное по эпидемиологическим признакам с ГВ, однако протекающее более легко и отличающееся при желтушных формах сравнительно быстрым обратным развитием болезни. Чаще встречаются безжелтушные, субклинические и иннаппарантные формы ГС, которые переносятся без стационарного лечения, **однако в 80-90% случаев переходят в хронический гепатит и у 20-30% больных - в цирроз печени.**

ЭТИОЛОГИЯ

- **Вирус ГС (ВГС, HCV) относится к семейству флавивирусов (*Flaviviridae*), содержит РНК**, покрыт липидорастворимой оболочкой и имеет размеры в диаметре около 50 нм. Геном HCV кодирует структурные (С, Е₁, Е₂/NS₁) и неструктурные (NS₂, NS₃, NS₄, NS₅) белки. К структурным белкам относятся: сердцевинный (С - ядерный, core protein) и два гликопротеина оболочки (Е₁, Е₂ - envelope protein); соответственно, к четырем неструктурным белкам - ферменты, играющие роль в репликации вируса (в частности, NS₃ - протеаза/геликаза, NS₅ - РНК-полимераза). К каждому из этих белков вырабатываются антитела, циркулирующие в крови.
- **Важной особенностью возбудителя ГС является его генетическая неоднородность.** Выделяют по меньшей мере шесть генотипов вируса (1-6), которые в свою очередь подразделяются на субтипы. В настоящее время описано более 50 субтипов ВГС, обозначаемых буквами. Считается, что для целей клинической практики необходимо различать следующие генотипы HCV: 1a, 1b, 2a, 2b и 3a. На территории России преобладают 1b и 3a генотипы.
- Вирус устойчив к нагреванию до 50С, но инактивируется растворителями липидов (хлороформ) и ультрафиолетовым облучением. Во внешней среде возбудитель нестойк, однако степень его устойчивости к инактивации выше, чем вируса иммунодефицита человека.

Эпидемиология

- **Источники инфекции, механизм и пути передачи во многом соответствуют ГВ.**
- Источники ГС - больные хроническими и острыми формами инфекции.
- Наибольшее эпидемиологическое значение имеет парентеральный путь передачи. Чаще всего заражение ВГС происходит при переливании крови и ее препаратов. Считают, что возбудитель ГС является одним из основных этиологических факторов посттрансфузионного гепатита. Тестирование доноров, консервированной крови и ее дериватов на ВГС является обязательным.
- Особое значение ГС имеет у наркоманов, использующих наркотики парентерально. В настоящее время это одна из самых многочисленных и эпидемиологически значимых групп риска инфицирования ВГС. В разных регионах России обнаружение анти-НСV среди внутривенных пользователей наркотиков составляет 75-83%.
- Передача возбудителя в быту при гетеро- и гомосексуальных контактах, от инфицированной матери к новорожденному может иметь место, но реализуется значительно реже, чем при ГВ.

Патогенез

- После проникновения в организм человека ВГС, обладая гепатотропностью, реплицируется преимущественно в гепатоцитах.
- Кроме того, вирус, по современным представлениям, может реплицироваться, как и при ГВ, в клетках СМФ, в частности, в мононуклеарных клетках периферической крови.
- ВГС обладает слабой иммуногенностью, что определяет замедленный, неинтенсивный Т-клеточный и гуморальный ответ иммунной системы на инфекцию. Так, в острой стадии ГС сероконверсия возникает на 1-2 мес. позже появления признаков цитолиза гепатоцитов (повышения активности АлАТ). Лишь через 2-10 нед. от начала заболевания в крови больных начинают определяться антитела к ядерному (core) антигену классов М, затем G.
- Однако они обладают слабым вируснейтрализующим действием. Антитела же к неструктурным белкам ВГС в острой фазе инфекции обычно не выявляются. Зато в крови в течение острой стадии болезни (и при реактивации - в хронической) определяется присутствие РНК вируса.
- Устойчивость ВГС к специфическим факторам иммунитета обусловлена его высокой способностью к "ускользанию" из-под иммунологического надзора. Одним из механизмов этого является реплицирование ВГС с высоким уровнем мутаций, что определяет присутствие в организме множества постоянно изменяющихся антигенных вариантов вируса (квазиразновидности).
- **Таким образом, слабость иммунного реагирования и мутационная изменчивость вируса во многом обуславливают высокий хронизирующий потенциал данного заболевания.**

Клиника

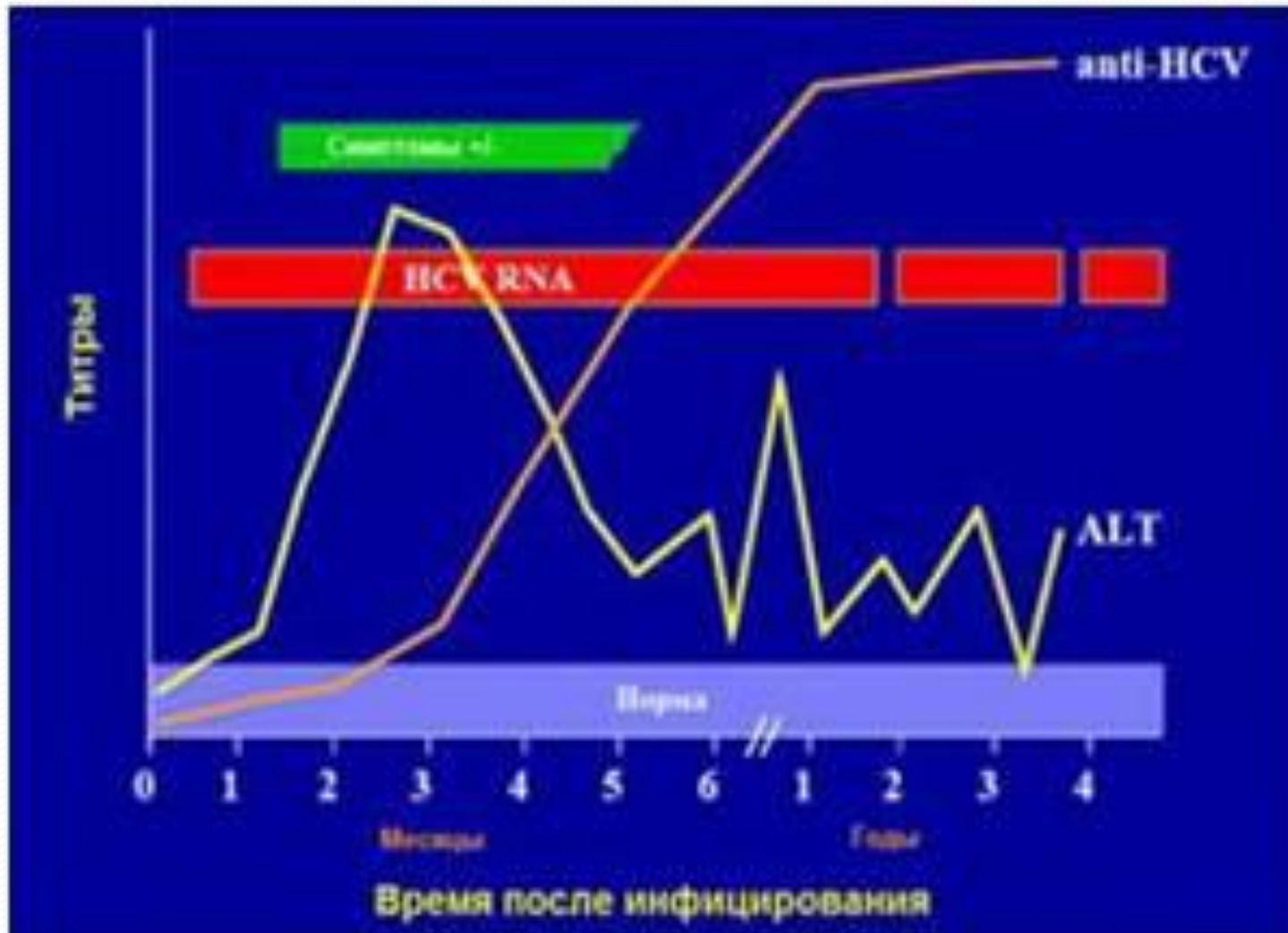
- **Инкубационный период** составляет от 2 до 26 недель (в среднем - 6-8 недель). В течении ГС выделяют острую и хроническую стадии болезни. Последняя включает две фазы: латентную и реактивации.
- **Острая стадия ГС** чаще всего протекает в бессимптомной (инапарантный и субклинический варианты) форме. Своевременная диагностика ее значительно затруднена. Диагноз может быть верифицирован путем индикации HCV-RNA методом ПЦР при наличии серьезных эпидемиологических предпосылок. Манифестное течение острой стадии ГС наблюдается лишь в 10-20% случаев.
- **Для продромального периода** характерны диспепсический синдром (снижение аппетита, тошнота), нередко слабость, недомогание. В периоде разгара желтуха часто отсутствует, а если и развивается, то она умеренно выражена; интоксикация незначительна. Острый ГС протекает гораздо легче, чем ГВ и даже ГА, преимущественно в легкой, редко в среднетяжелой форме, с умеренным повышением активности aminotransferаз (в 5-20 раз). Однако имеются сведения о фульминантном течении инфекции, особенно у хронических носителей HBsAg. Описаны случаи ГС, осложнившиеся апластической анемией.
- **Острая стадия ГС может закончиться выздоровлением со стабильным исчезновением HCV-RNA. Однако у большинства больных (в 75-80%) развивается хроническая стадия ГС, при которой латентная фаза чаще всего предшествует фазе реактивации.** Продолжительность латентной фазы составляет 10-20 лет. В этот период какие-либо объективные признаки хронического гепатита отсутствуют. В крови больных обнаруживают IgG анти-HCVcore, анти-HCV NS₃, NS₄, NS₅ и периодически - HCV-RNA.
- **Фаза реактивации** обусловлена повышением репликативной активности ВГС и клинически соответствует манифестному течению острой стадии болезни. У больных отмечаются признаки астеновегетативного синдрома, нередко субфебрилитет. Определяются гепатоспленомегалия, волнообразное 2-5-кратное повышение активности aminotransferаз сыворотки крови и в ряде случаев внепеченочные проявления. Течение фазы реактивации характеризуется повторными, умеренно выраженными изменениями клинико-биохимических показателей. В крови определяются IgM и IgG анти-HCVcore (с преобладанием IgM), анти-HCV NS₃, NS₄, NS₅ и HCV-RNA. **Так же как и ВГВ, вирус гепатита С имеет значение в формировании цирроза печени и возникновении гепатоцеллюлярной карциномы.**

Диагностика

- **Диагностика** основана на обнаружении суммарных антител, IgM и IgG к ВГС (анти-НСV) с использованием ИФА и иммуноблота, а также РНК ВГС (НСV-RNA) методом ПЦР. Окончательная интерпретация результатов исследования проводится после анализа эпидемиологических и клинико-лабораторных данных. При этом критериями *острой стадии* ГС являются:
 - 1) наличие эпидданных о времени и обстоятельствах заражения (т.н. "точка отсчета");
 - 2) наличие клинико-лабораторных признаков острого гепатита (при отсутствии указаний на подобное в прошлом);
 - 3) обнаружение в крови больных IgM, а затем и IgG анти-НСVcore (с нарастанием их титров в динамике);
 - 4) определение НCV-RNA методом ПЦР.

Маркеры вирусного гепатита С

- анти-HCV IgG - антитела класса G к вирусу гепатита С свидетельствуют о возможной инфицированности HCV или перенесенной инфекции (определяются в скрининговых исследованиях)
- анти-HCV core IgM - антитела класса M к ядерным белкам HCV указывают на текущую инфекцию (острая или хроническая в фазе реактивации)
- анти-HCV core IgG - антитела класса G к ядерным белкам HCV свидетельствуют об инфицированности HCV или перенесенной инфекции
- анти-HCV NS - антитела к неструктурным белкам HCV обычно обнаруживаются в хронической стадии ГС
- HCV-RNA - РНК вируса ГС маркер наличия и репликации HCV



Лечение

- Базисная и патогенетическая терапия соответствует лечению других вирусных гепатитов.
- При лечении больных, находящихся в острой стадии ГС, учитывая высокий риск развития хронической стадии может быть назначена противовирусная и иммуноориентированная терапия.
- Лечение хронической стадии ГС - комбинированная противовирусная терапия. Международные исследования и клиническая практика показали, что в настоящее время наиболее оправдало себя сочетание двух препаратов - интерферона-альфа и рибавирина.

Профилактика вирусного гепатита С

- Вакцины для профилактики гепатита С на настоящий момент не существует.
- Профилактика сводится к предупреждению наркомании, обязательному тестированию донорской крови, разъяснительной работе среди подростков и молодежи и т.д., тем более что молодые люди имеют более высокий риск заболеть, чем лица старшего возраста.
- У всех больных, у которых выявляются антитела к ВГС, рекомендуется активно вакцинировать против вирусного гепатита А и В. Целесообразность такой вакцинации обуславливается тем, что суперинфицирование больных с хронической инфекцией ВГС вторым вирусом (например, ВГА) несет риск развития фульминантного гепатита.

Экстренная профилактика гепатита С

- **Рибаверин** в дозе 15 мг/кг по схеме -больным с массой тела менее 75 кг — 1000 мг в день (по 400 мг утром и 600 мг вечером), больным с массой тела более 75 кг — 1200 мг в день (по 600 мг утром и вечером).
- Одновременно назначается **альфа интерферон** по 3 млн. МЕ в/м или п/к ежедневно в течение 10 дней, затем по 3 млн. МЕ через день.
- Продолжительность профилактического применения препаратов составляет **1 месяц**.



**Спасибо за
внимание!**