

**ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию**

Е. А. Вострикова, Н. И. Тарасов, А. А. Марцияш

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА И ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

**Работа выполнена в рамках
Национального проекта «Здоровье»**

Кемерово – 2007

Вострикова Е. А., Тарасов Н. И., Марцияш А. А.

Вирусные гепатиты в практике терапевта и врача общей практики:

Учебное пособие. – Кемерово: КемГМА, 2007. – 27 с.

Учебное пособие предназначено для терапевтов, врачей общей практики, слушателей факультета последипломного образования, клинических ординаторов и интернов, студентов старших курсов медицинской академии. В пособии дан краткий обзор наиболее распространенных видов вирусных гепатитов, показаны механизмы развития и ведущие морфологические признаки заболеваний, представлены современные принципы диагностики и лечения.

Рецензенты:

Краснов А. В. - зав. кафедрой инфекционных болезней КемГМА,

Михеева А. П. – проф. кафедры госпитальной терапии
и клинической фармакологии КемГМА.

Виральные гепатиты

Виральные гепатиты – группа этиологически неоднородных антропонозных заболеваний, вызываемых гепатотропными вирусами (А, В, С, D, Е, G и, вероятно, другими), имеющая разные механизмы заражения и характеризующаяся преимущественным поражением гепатобилиарной системы с развитием общетоксического, диспепсического и гепатолитического 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 – и с гемоперкутаным (кровоконтактным) механизмом, образующих группу так называемых парентеральных гепатитов В, D, С, G. Вирусы, вызывающие парентеральные гепатиты, обладают хроническим потенциалом, особенно сильно выраженным у вируса гепатита С. Кроме хронического гепатита, они обуславливают развитие цирроза печени и первичной гепатокарциномы.

Вирусный гепатит А (ГА)

Вирусный гепатит А (ГА) – острая энтеровирусная циклическая инфекция преимущественно с фекально-оральным механизмом заражения.

Этиология. Возбудитель – вирус гепатита А (ВГА) – РНК-содержащий энтеровирус 72-го типа, относящийся к семейству пикорнавирусов. ВГА устойчив к окружающей среде: при комнатной температуре может сохраняться в течение нескольких недель, а при 4 °С – несколько месяцев. Однако его можно инактивировать кипячением в течение 5 минут, автоклавированием, ультрафиолетовым облучением или воздействием дезинфектантов.

Эпидемиология. Источником инфекции чаще всего являются больные с бессимптомной (субклинический и инapparантный варианты) формой, безжелтушным и стертым течением инфекции или больные, находящиеся в инкубационном, продромальном периодах и начальной фазе периода разгара болезни, в фекалиях которых обнаруживаются ВГА (HAV).

Ведущий механизм заражения ГА – фекально-оральный, реализуемый водным, пищевым и контактно-бытовым путями передачи. Существует возможность реализации данного механизма и половым путем при орально-генитальных и, особенно, орально-анальных контактах. Удельный вес гемоперкутанного механизма, реализуемого, как правило, при парентеральном инфицировании, составляет около 5 %. Наиболее часто это происходит при повторном применении игл и шприцев внутривенными пользователями наркотиков.

лог снижения заболеваемости. Необходима проверка качества водопроводной воды на вирусное загрязнение.

Большое значение имеет повышение санитарной культуры населения. За лицами, находившимися в контакте с больным ГА, устанавливают наблюдение сроком 35 дней, во время которого проводят систематическое (1 раз в неделю) клиническое наблюдение с целью раннего выявления первых признаков болезни и биохимическое обследование – определение активности АЛАТ.

Контактным детям и беременным по эпидпоказаниям вводят донорский иммуноглобулин в дозах, соответствующих возрасту (от 1 года до 6 лет – 0,75 мл, 7–10 лет – 1,5 мл, старше 10 лет – 3 мл). Для иммунопрофилактики желательно иметь специфический иммуноглобулин с высоким титром антител к ВГА (0,05 мл/кг массы тела, внутримышечно).

Существующие инаktivированные моновакцины «ГЕПАИН-ВАК», «HAVRIX» и дивакцины А/В предназначены для активной профилактики ГА, прежде всего на территориях с высоким уровнем заболеваемости ГА.

Вирусный гепатит Е (ГЕ)

Этиология. Вирус гепатита Е (ВГЕ) принадлежит к неклассифицированным вирусам (в прошлом его относили к калицивирусам). ВГЕ напоминает калицивирусы своим «голым» (из-за отсутствия наружной оболочки) икосаэдральным капсидом и рядом физико-химических и биологических свойств, которых, однако, недостаточно для включения его в это семейство. Вирусным геномом служит одноцепочечная РНК. Размеры вируса составляют 27–34 нм.

Эпидемиология. Источником инфекции являются больные острой формой ГЕ. Механизм передачи – фекально-оральный. Из путей передачи ведущее место принадлежит водному, когда фактором передачи становится питьевая вода, чаще из открытых водоисточников, контаминированная ВГЕ. Не исключаются пищевой и контактно-бытовой пути передачи. ГЕ встречается чаще в виде эпидемий и вспышек, но описана и спорадическая заболеваемость. Наиболее часто инфекцию регистрируют в азиатских странах (Туркмения, Афганистан, Индия), где существуют высокоэндемичные районы, Африке, Южной Америке, значительно реже в Северной Америке и Европе. Восприимчивость к ВГЕ всеобщая, однако заболевание регистрируется чаще всего в возрастной группе 15–29 лет.

Патогенез изучен недостаточно. Большинство исследователей полагают, что центральным звеном патогенеза является цитопатическое действие вируса. Не исключается и участие иммунных механизмов в некробиотических изменениях печеночной ткани.

Клиника. Инкубационный период составляет 15–40 дней. Заболевание может протекать как в манифестной (желтушной и безжелтушной), так

и бессимптомной формах. Продолжительность преджелтушного (продромального) периода при манифестном течении ГЕ составляет 1–10 дней. Он характеризуется постепенным развитием астеновегетативных и диспепсических симптомов, ноющих болей в правом подреберье и эпигастрии, реже – непродолжительной лихорадки. Желтушный период, в сравнении с гепатитами другой этиологии, достаточно короткий – до 15 дней и нередко характеризуется сохранением в течение первой недели желтухи, ноющих болей в правом подреберье и признаками холестаза. Изменения биохимических показателей в этот период каких-либо отличий от ГА не имеют. Спустя 2–4 недели наблюдается обратное развитие симптомов и выздоровление. Хроническое течение для ГЕ не характерно. Летальность от ГЕ в целом не превышает 0,4 %.

Особое внимание врачи должны уделять беременным с вирусным гепатитом Е, так как у последних болезнь может протекать в тяжелой и даже фульминантной форме с развитием грозных осложнений – острой печеночной энцефалопатии (ОПЭ), геморрагического синдрома, гемоглобинурии с последующей почечной недостаточностью, печеночно-почечной недостаточности и др. Выкидыши и роды у больных ГЕ сопровождаются большой кровопотерей и высокой частотой гибели новорожденных. Особенно высокая летальность (20–30 %) наблюдается в III триместре беременности. Неблагоприятное течение ГЕ отмечается также у больных хроническими гепатитами В и С.

Диагностика. Верификация диагноза основывается на определении в сыворотке крови больных IgM анти-HEV методом ИФА или HEV-RNA методом ПЦР.

Лечение соответствует терапии ГА (табл. 1). Важная роль в исходе ГЕ у беременных принадлежит акушерской тактике, направленной на предупреждение выкидышей, преждевременных родов и оптимальное ведение родов.

Профилактика. Противозидемические и санитарно-гигиенические мероприятия аналогичны проводимым при ГА.

Вирусный гепатит В (ГВ)

Этиология. Возбудитель – вирус гепатита В (ВГВ). Относится к семейству гепаднавирусов, ДНК-содержащих вирусов, поражающих клетки печени. Вирioны ВГВ диаметром 42–45 нм («полные» частицы Дейна) имеют наружную липопротеидную оболочку, внутреннюю оболочку и нуклеокапсид. Последний включает ДНК, фермент ДНК-полимеразу и несколько протеинов НВсАд, НВеАд и НВхАд. Первый из них – ядерный («core») антиген НВсАд – обладает протеинкиназной активностью, необходимой для фосфорилирования белков, высокой иммуногенностью, с которой связан адекватный иммунный ответ организма при циклическом те-

После выписки из стационара больные гепатитом В нетрудоспособны не менее 30 дней, а затем вопрос о трудоспособности определяют в зависимости от клинико-биохимических показателей (повышение АЛАТ в 2–3 раза при остальных удовлетворительных показателях не является противопоказанием для трудовой деятельности).

В дальнейшем проводится диспансерное наблюдение за реконвалесцентами в течение 6–12 месяцев, при необходимости – более. У 10–14 % пациентов формируется хронический вирусный гепатит В.

Профилактика ГВ направлена на прерывание естественных и искусственных путей передачи инфекции. Для уменьшения интенсивности передачи ВГВ естественными путями имеет значение просветительская 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 вируса необходим строгий контроль доноров крови, а также доноров 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 ГВ-инфекции можно регулировать только с помощью вакцин. Созданы плазменные, генно-инженерные вакцины. Разработана и продолжает изучаться тактика и стратегия вакцинопрофилактики. Вакцинации подлежат новорожденные, родившиеся от матерей, инфицированных ВГВ, пациенты с хроническими болезнями, требующими парентеральных вмешательств, переливаний крови и ее дериватов. Во многих странах проводится вакцинация медицинских работников – хирургов, стоматологов, акушеров-гинекологов и др., деятельность которых связана с контактом с кровью и различными биосубстратами.

Кроме того, для профилактики используют специфический гипериммунный иммуноглобулин. Его введение в дозе 0,05 мл/кг массы тела показано не позднее, чем через 48 часов после вероятного заражения, а также новорожденным по определенным схемам в сочетании с вакциной.

Вирусный гепатит D (ГД)

Этиология. Вирус ГО (дельта-вирус, HDV) представляет собой сферические частицы размером 30–37 нм, содержащие РНК, внутренний антиген – HD_{Ag}, и внешний – являющийся поверхностным антигеном ВГВ – HB_{sAg}. Этот неклассифицированный вирус (вирион) нуждается при репликации в хелперной функции ВГВ, результатом чего является использование HB_{sAg} для синтеза оболочки ВГО. Генотипирование позволило установить наличие 3 генотипов и нескольких субтипов ВГО. Вирусы гено-

Профилактика не отличается от профилактики ГВ. Существующая вакцинация против ГВ защищает и от ГД. Разрабатывается и вакцина против ГО, защищающая лиц, инфицированных ВГВ.

Вирусный гепатит С (ГС)

Этиология. Вирус гепатита С (ВГС) – мелкий РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству флавивирусов. Геном ВГС кодирует образование структурных и неструктурных белков вируса. К первым из них относятся: нуклеокапсидный белок С (core protein) и оболочечные (envelope) – Е1 и Е2/ NS1 гликопротеины. В состав неструктурных белков (NS2, NS3 NS4, NS5) входят ферментативноактивные протеины. На все эти белки в организме больного вырабатываются антитела (анти-НСV), которые и определяются иммунохимическими методами. Согласно существующим классификациям, выделяют 6, 11 и более генотипов ВГС и более 100 его субтипов. Установлены существенные географические различия в их распространенности. В России чаще всего обнаруживаются генотипы: 1 (а и b), 2а и 3а. С генотипом 1b большинство исследователей связывают случаи заболеваний с высоким уровнем виремии и низким ответом на интерферонотерапию.

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. Нередко инфекция встречается у больных гемофилией. 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. Некоторая часть вирусов, по современным представлениям, может реплицироваться, как и при ГВ, в клетках СМФ, в частности, в моноклеарных клетках периферической крови. Однако ВГС обладает слабой иммуногенностью, что определяет замедленный, неинтенсивный Т-клеточный и гу-

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 см. ниже.

Профилактика. Мероприятия, направленные на прерывание путей передачи, такие же, как при гепатите В. Доноры, у которых обнаружены анти-ВГС, отстраняют от донорства пожизненно.

Вакцины против ГС не разработаны. Эффективность использования специфического иммуноглобулина изучается.

Вирусный гепатит G (ГГ)

Этиология. Вирус гепатита G (ВГО) относится к семейству флавивирусов. Геном вируса представлен одноцепочечной РНК. Выделяют 5 генотипов ВГО.

Эпидемиология. Источниками инфекции являются больные острыми и хроническими формами ГГ. Механизм и пути передачи такие же, как при ГС. К группе повышенного риска инфицирования относятся прежде всего наркоманы, внутривенно использующие наркотики, и лица, украшающие себя татуировкой. Вирусный гепатит G распространен повсеместно, но для некоторых регионов мира (Западная Африка) эта инфекция эндемична.

Клиника. По своим клиническим проявлениям ГГ ближе всего к вирусному гепатиту С. Его часто называют HCV-подобным гепатитом. Острый ГО может протекать бессимптомно или манифестно. При манифестном течении преобладают безжелтушные и стертые варианты. Клинические проявления и степень повышения активности aminотрансфераз при остром ГГ менее выражены, чем даже при остром гепатите С. Исходами заболевания могут быть выздоровление с полной элиминацией вируса и формирование хронической формы инфекции. Роль вируса в развитии фульминантных форм гепатита изучается.

Результаты исследований роли вируса G в возникновении цирроза и первичного рака печени противоречивы. Предполагают, что сочетание ГГ с инфекцией ВГС и ВГВ повышает риск развития этой патологии.

Существует обоснованная точка зрения, что ГГ значительно чаще встречается в сочетании с гепатитами В, С и D, чем в виде моноинфекции.

Диагностика. Основным методом диагностики ГГ является обнаружение РНК вируса в ПЦР. Разрабатываются также иммунохимические методы раннего определения антител к ВГС.

Лечение. Изучается возможность использования интерферонотерапии и противовирусных препаратов.

Профилактика. Специфические методы профилактики не разработаны. Полагают, что противоэпидемические мероприятия, направленные на уменьшение заболеваемости гепатитами В и С, эффективны и для профилактики ГГ.

Стратегия и тактика лечения острых вирусных гепатитов

По сравнению с успехами в решении других проблем вирусных гепатитов достижения в терапии этих заболеваний и сегодня выглядят достаточно скромно. Основу лечения больных различными нозологическими формами острых вирусных гепатитов составляет патогенетическая терапия. Она обычно включает базисную (безлекарственную) и неспецифическую лекарственную терапию. В последние 10 лет происходил интенсивный поиск эффективных этиотропных и иммунокорректирующих средств терапии различных нозологических форм вирусных гепатитов. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют сформулировать некоторые критерии этиотропной и иммуноориентированной терапии:

- существующие противовирусные средства следует назначать лишь при вирусных гепатитах, имеющих прогрессивный характер течения и угрозу хронизации (ГВ, ГС, ГО);
- при лечении больных ГС (и, возможно, ГД) этиотропные препараты назначают с первых дней заболевания курсом не менее 3 месяцев;
- показанием к назначению этиотропных средств при ГВ являются признаки ациклического (прогрессивного) течения заболевания: длительное обнаружение в крови HBV-ДНК (3 недели и более), HBeAd (4 недели и более), HBsAg (6–8 недель и более), IgM анти-HBc (6–8 недель и более) и отсутствие сероконверсии анти-HBe;
- относительным противопоказанием к назначению в качестве этиотропных средств ациклических нуклеотидов (азидотимидин и др.) является выраженный холестаз;
- в этиотропной терапии ОБГ целесообразно использовать комбинацию ациклических нуклеотидов и рекомбинантных α-2в интерферонов или индукторов интерферонов;
- при ГС (и симптомах холестаза на фоне ГВ и ГО) наряду с рекомбинантным интерфероном рекомендовано использование препаратов урсо-, хено- и тауродезоксихолевых кислот;
- повышение активности aminотрансфераз и другие показатели усиления цитолитического синдрома являются закономерным следствием проводимой этиотропной терапии и не должны являться причиной для отмены этих препаратов;
- для уменьшения побочного действия от применения интерферонов или их индукторов (flu-like syndrome и др.) возможно применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);

Отпечатано редакционно-издательским отделом
Кемеровской государственной медицинской академии

650029, Кемерово,
ул. Ворошилова, 22а.
Тел./факс. +7(3842)734856;
epd@kemsma.ru



Подписано в печать 21.12.2006.
Гарнитура таймс. Тираж 100 экз.
Формат 21×30/2 У.п.л. 1,6.
Печать трафаретная.

Требования к авторам см. на <http://www.kemsma.ru/rio/forauth.shtml>
Лицензия ЛР № 21244 от 22.09.97