

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Кафедра инфекционных болезней**

**МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ**

**ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D**

для студентов, обучающихся по специальности  
31.05.01 Лечебное дело (специалитет).

Владикавказ, 2020

УДК 578.76  
ББК 55.149

Отараева Б.И.  
Вирусные гепатиты В, С, D - 2020-28стр.

В учебном пособии представлены современные аспекты этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения парентеральных вирусных гепатитов.

УДК 578.76  
ББК 55.149

### **РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

Плахтий Л.Я.- доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

Кусова А.Р.- доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

*Утверждено и рекомендовано к печати Центральным координационным учебно-методическим советом ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (протокол от 06.07.2020 №6)*

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, 2020

Отараева Б.И. 2020

## **I. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ**

В последние десятилетия число больных с патологией печени, в том числе вирусной этиологии, значительно возросло. В структуре инфекционной заболеваемости вирусные гепатиты составляют 16-30% удельного веса всей инфекционной патологии. Кроме того, в этиологической структуре вирусных гепатитов резко увеличилось количество смешанных форм.

В настоящее время наибольшего внимания заслуживают парентеральные вирусные гепатиты, которые характеризуются высокой частотой хронизации процесса с переходом в цирроз и первичный рак печени. Современную эпидемиологическую ситуацию по парентеральным гепатитам определяют возрастные группы 15-19 и 20-29 лет. Это объясняется широким распространением среди молодежи инъекционного введения наркотических средств. Высокие показатели заболеваемости этиологическая неоднородность, трудности дифференциальной диагностики, наличие летальных исходов, зачастую отсутствие эффективных методов этиотропной терапии делают необходимым дальнейшее изучение этих инфекций.

**II. ГЕПАТИТ В, ГВ (Hepatitis B)** - широко распространенная инфекция человека, вызываемая вирусом гепатита В; в клинически выраженных случаях характеризуется симптомами острого поражения печени и интоксикации, отличается многообразием клинических проявлений и исходов заболевания. Гепатит В определяет практически всю летальность при вирусных гепатитах, 70—80% случаев которой приходится на сочетанные формы с дельта-инфекцией. Термин гепатит В утвержден в 1973 году научной группой экспертов ВОЗ. Ранее гепатит В обозначали как сывороточный гепатит, гепатит, передающийся парентерально.

**2.1 ЭТИОЛОГИЯ. ВИРУС ГЕПАТИТА В, ВГВ (Hepatitis B virus)** - возбудитель гепатита В, основной представитель семейства гепаднавирусов ВГВ (частица Дейна) - сферическая частица диаметром 42 нм, состоит из ядра - нуклеоида, внутри которого находится двуцепочечная ДНК, концевой белок и фермент ДНК-полимераза. В состав нуклеоидного белка - НВсАг входит НВеАг. Внешняя оболочка (толщиной 7 нм) образована поверхностным антигеном вируса гепатита В - НbsАг. ДНК ВГВ состоит приблизительно из 3200 нуклеотидов, с колебаниями от 3182 до 3221 в различных изолятах вируса. Наружная минус цепь длиннее внутренней плюс цепи -на 15-45%. Минус цепь в двунитевой части имеет разрыв в 5'-конце, к которому ковалентно присоединен белок. В ДНК ВГВ идентифицированы 4 гена (S, С, Р, Х) . Кроме того, в геноме вируса определены регуляторные последовательности ДНК, ответственные за синтез белков и репликацию вируса. Открытые рамки считывания определенных генов частично перекрывают друг друга, что обеспечивает высокую информационную емкость генома ВГВ. Репликация генома вируса гепатита В во многом отлична от таковой у других ДНК-содержащих вирусов. Она начинается с проникновения вириона в гепатоцит с разрушением внешней оболочки частицы Дейна. При помощи ДНК-полимеразы происходит

достройка одноцепочечных участков короткой цепи ДНК ВГВ с образованием РНК-репликативного посредника (прегенома) с одновременной транскрипцией и трансляцией, т. е. с синтезом вирусспецифических белков. Образовавшийся пренуклеоид включает в себя прегеномную РНК- и ДНК-полимеразу. Следующим этапом репликации является обратная транскрипция, т. е. синтез полной цепи ДНК на РНК матрице при помощи вирусспецифической ДНК полимеразы, обладающей свойствами обратной транскриптазы (ревертазы) с последующим разрушением прегеномной РНК. Затем на минус цепи ДНК ВГВ происходит синтез неполной цепи ДНК ВГВ. Образовавшаяся кольцевая структура ДНК ВГВ вместе с ДНК-полимеразой включается в нуклеокапсид вируса и мигрирует в цитоплазму гепатоцита, где формируется наружная оболочка вируса, состоящая из HBsAg и липидов клетки. Как только новая вирусная частица выходит из гепатоцита, синтез плюс цепи ДНК ВГВ прекращается. Одним из уникальных свойств вируса гепатита В является его взаимосвязь с развитием первичного рака печени. В настоящее время можно считать доказанной роль этого вируса в развитии опухоли. Инфекционность ВГВ в сыворотке крови сохраняется при 30-32° С в течение 6 месяцев; при -20°С - 15 лет; после прогревания до +60°С — 4 часа; при 98°С — в течение 1 минуты сохраняется частично, а через 20 мин исчезает полностью; при обработке сухим жаром (-Н60°С) разрушается в течение 1 часа; обработка бета-пропиолактоном в сочетании с ультрафиолетовым облучением снижает инфекционность ВГВ- содержащей плазмы примерно в 10 миллионов раз.

Гепатит В — строго антропонозная инфекция. Поддержание возбудителя в природе обусловлено его стабильной циркуляцией в человеческой популяции. Источниками вируса могут быть больные всеми формами острого и хронического гепатита, а также вирусоносители. Вирус гепатита В передается как естественным, так и искусственным путем.

**2.2 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.** Гепатит В распространен во всех частях света, о чем свидетельствует повсеместная, но неравномерная заболеваемость острым и хроническим гепатитом В. Частота регистрируемой заболеваемости варьирует от нескольких десятков случаев в год в странах с высоким уровнем жизни (например, Скандинавские страны) до нескольких сотен на 100000 жителей для таких регионов, как Центральная Африка, Юго-Западная Азия. В целом по России в последние три года регистрируемая заболеваемость находится на уровне 18,1-21,9 случая на 100000 с колебаниями в отдельных регионах от 5-10 в Европейской части до 30-40 на Дальнем Востоке, в Туве и Якутии. Результаты анализа заболеваемости за последние двадцать лет указывают на ее рост, что отражает как глобальную тенденцию к росту заболеваемости гепатитом В, так и улучшение лабораторной диагностики этой инфекции в России. Однако следует учесть, что регистрируемая заболеваемость составляет только часть истинной, так как не все случаи острого гепатита В диагностируются, а количество недиагностируемых его безжелтушных форм, как минимум, в 5— 6 раз превышает желтушные. Другим показателем широкого распространения гепатита В служит носительство вируса гепатита В,

регистрируемое повсеместно, но неравномерно. О носительстве вируса судят по выявлению поверхностного антигена ВГВ - HbsAg. В настоящее время в мире насчитывается более 300 миллионов носителей, из них около 5 миллионов проживает в России. Носительство HBsAg может сохраняться пожизненно. Естественные пути передачи вируса гепатита В: вертикальный - от матери к потомству; половой, при тесном бытовом общении. При вертикальном пути вирус передается от матери к ребенку во время родов, после них и в некоторых случаях внутриутробно. Половой путь передачи инфекции реализуется как при обычных, так и чаще при гомосексуальных половых контактах. Возможность передачи гепатита В при тесных бытовых контактах с вирусоносителем в настоящее время полностью доказана. Попадание вируса в восприимчивый организм происходит при контактах в быту, которые осуществляются при непосредственном соприкосновении раневых поверхностей, микротравм или же опосредованно через загрязненные кровью бритвенные принадлежности, мочалки, носовые платки, зубные щетки, полотенца и другие предметы. Интенсивность распространения гепатита В в семейных очагах, сформированных больными хроническим гепатитом, выше, чем в очаге с больным острой инфекцией. Это различие определяется значительно более длительным контактом членов семьи с источником инфекции при наличии в ней больной хронической инфекцией. В настоящее время доказана и возможность передачи вируса в процессе совместной трудовой деятельности, при реализации скрытых контактов (через садины, микротравмы и др.).

Изучение трансмиссивного пути передачи вируса гепатита В через кровососущих насекомых, комаров, клопов, москитов, клещей не выявило его значения в распространении инфекции. Бурное развитие медицины в XIX и XX веках определило начало широкого распространения гепатита В с помощью искусственных путей передачи. Реализация этого пути может проходить при многочисленных медицинских парентеральных манипуляциях, при которых происходит нарушение целостности слизистых и кожных покровов. К таким манипуляциям могут быть отнесены: кожно-аллергические пробы, инъекции, прививки, оперативные вмешательства, стоматологические манипуляции, аборт, гинекологические обследования, трансплантация органов и тканей и др. Факторами передачи вируса могут быть загрязненные кровью иглы, медицинские приборы и инструменты, трансплантируемые органы и ткани и т. д. Заражение гепатитом В может происходить при переливании плазмы крови и ее компонентов (посттрансфузионный гепатит) при наличии в них вируса гепатита В. К искусственному пути передачи инфекции относят и немедицинские манипуляции, которые могут привести к распространению инфекции: проколы мочки уха, татуировки и т.п.

**2.3 ПАТОГЕНЕЗ.** Заражение вирусом гепатита В происходит при непосредственном попадании вируса в кровь, через слизистые оболочки, повреждения кожного покрова, вызывая первичную вирусемию. При проникновении вируса через слизистые оболочки или кожу, вирусемии предшествует лимфаденит. Через кровеносные сосуды вирус достигает

печеночных клеток, адсорбируясь с помощью рецепторов, расположенных как на поверхности HBsAg, так и гепатоцитов. При гепатите В преобладает преимущественное поражение центральных отделов долек печени, дистрофия и некроз гепатоцитов, причем поражение гепатоцитов связано не с непосредственным цитопатогенным действием вируса, а иммунопатологическими процессами. Попав в кровь, вирус гепатита вызывает активацию В- и Т-клеточной системы иммунитета, взаимодействие Т-киллеров с детерминантами антигенов вируса гепатита В (в первую очередь с HBsAg) и антигенами главного комплекса гистосовместимости (HLA), представленными на поверхности гепатоцитов, приводит к цитолизу печеночных клеток. Значительную роль в развитии патологических процессов, происходящих при гепатите В, играют аутоиммунные реакции, т.е. реакции на собственные компоненты гепатоцитов (липопротеид, сывороточный полиальбумин, фрагменты мембран митохондрий и цитоплазматической сети). При этом происходит разрушение не только зараженных, но и незараженных гепатоцитов. Определенную роль в патогенезе гепатита В имеют и циркулирующие иммунные комплексы HBsAg с антителами к нему. Иммунные комплексы обнаруживают в сыворотке крови больных острым и хроническим гепатитом В, в эндотелии сосудов различных органов, лимфатических узлах. Считается, что эти комплексы определяют внепеченочные поражения при гепатите В, такие как гломерулонефрит, узелковый периартерит и т. д. Сложный комплекс процессов, происходящих при взаимодействии Н и Т-лимфоцитов, гуморальный иммунитет, HLA-система, аутоиммунные процессы и особенности вируса гепатита В определяют характер иммунного ответа и исходы заболевания. Патогистологически острый гепатит В характеризуется диффузным поражением ткани печени, затрагивающим паренхиму и мезенхиму, а также внутрипеченочные желчные пути. Могут быть выявлены следующие изменения клеток печени: зернистая дистрофия (диффузно по всей дольке) — гепатоциты увеличены в размерах, округлой формы, их цитоплазма зерниста; баллонная дистрофия (вокруг центральной вены и портального поля) — гепатоциты резко увеличены, в цитоплазме жидкость, придающая клетке форму баллона; коагуляционная дистрофия - гепатоцит уменьшен в размере, цитоплазма уплотнена, вокруг ядра — плотные эозинофильные глыбки. В зависимости от распространения патологического процесса некроз может охватывать как отдельные гепатоциты, так и почти всю паренхиму. Иногда некрозы центральной или перипортальной зоны дольки сливаются, образуя мостовидные некрозы (bridging necrosis). Дегенерировавшие печеночные клетки и продукты распада захватываются макрофагами. Скопление макрофагов в центре печеночной дольки служит характерным морфологическим признаком острого гепатита В. В очагах некроза происходит разрастание соединительной ткани, ведущее к фиброзу. Повреждение или смещение желчных канальцев ведет к застою желчи и отеку.

**2.4 КЛИНИКА.** Заражение вирусом гепатита В восприимчивого организма приводит к развитию инфекции с острым или хроническим

течением. Острый гепатит может протекать в желтушной, безжелтушной или субклинической форме, которую в большинстве случаев удается диагностировать только с помощью определения серологических маркеров инфицирования вирусом гепатита В. Больные желтушной формой составляют подавляющую часть госпитализированных в стационар с диагнозом гепатита В. Наиболее частым вариантом течения является острая циклическая форма, при которой выделяют четыре периода: инкубационный, продромальный (преджелтушный), желтушный (разгар заболевания) и реконвалесценцию. Продолжительность инкубационного периода варьирует от 30 дней до 6 месяцев (наиболее часто — 60—120 дней). Она зависит от многих причин, основными из которых являются: концентрация вируса в инфицирующем материале, индивидуальная восприимчивость организма, сопутствующие заболевания и т. п. Продромальный период может продолжаться от 1—5 дней до 1 месяца. Характерными симптомами при этом служат: понижение аппетита, слабость, тошнота, запоры, сменяющиеся поносами, чувство тяжести, а иногда и боли в правом подреберье, мышечно-суставные боли (у 50% больных), а у части больных уртикарные высыпания и зуд кожи. В последние дни преджелтушного периода увеличиваются печень и селезенка. В моче повышается концентрация уробилиногена. В сыворотке крови повышена активность трансаминаз. Отмечается слабовыраженная лейкопения. Продолжительность желтушного периода колеблется от 1 недели до 2-3 и более месяцев. Нарастание желтухи может происходить постепенно, с достижением максимума на 2—3 неделе с последующим снижением. В период нарастания и максимального развития желтухи у больных отмечают симптомы интоксикации — слабость, раздражительность, тошнота, рвота, чувство тяжести в эпигастрии (особенно после еды); у 20-30% больных отмечается зуд кожи, печень всегда увеличена в размерах, поверхность гладкая. В разгар заболевания практически у всех больных имеется небольшое увеличение селезенки. Характерными биохимическими показателями желтушного периода острого гепатита В являются: гипербилирубинемия; обязательное повышение активности сывороточных трансаминаз (их уровень не зависит от тяжести заболевания). При тяжелых формах гепатита В показатели АлАТ выше показателей АсАТ и отмечается снижение сулемовой пробы и повышение тимоловой пробы. Протромбиновый индекс понижен, что является показателем степени поражения печени. Во время желтушного периода в периферической крови регистрируются лейкопения, лимфоцитоз, уменьшение показателей СОЭ до 2—4 мм/час. Период реконвалесценции при остром гепатите В может продолжаться от 2 до 12 месяцев с постепенным исчезновением клинических, биохимических и морфологических симптомов заболевания.

Острый гепатит В циклической формы может протекать с выраженным холестатическим синдромом, регистрируемым у 5-15% больных преимущественно старших возрастных групп. Для этой формы гепатита характерно преобладание внутripеченочного холестаза над цитолизом гепатоцитов. Высокая концентрация всех компонентов желчи (желчных кислот,

холестерина, фосфолипидов, бета-липопротеинов и др.) в крови больных приводит к возникновению зуда кожи, выраженной длительной желтухе, при которой кожа имеет зеленоватый или серо-зеленоватый оттенок. Из биохимических показателей наиболее характерно повышение уровня щелочной фосфатазы. По тяжести заболевания острый гепатит В подразделяют на гепатит, имеющий легко среднетяжелое, тяжелое течение, включая и фульминантный гепатит, который в большинстве случаев заканчивается смертью больного. У взрослых и детей старшего возраста обычно острый гепатит протекает в легкой и среднетяжелой форме. Более тяжелому течению острого гепатита В способствуют следующие факторы: сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, язвенная болезнь и болезни почек; системные заболевания крови; беременность, злоупотребление алкоголем, наркомания, тяжелые физические нагрузки в продромальном периоде и другие факторы. В большинстве случаев острый гепатит В заканчивается выздоровлением. У части больных (5—10%) заболевание может принимать затяжное или персистирующее течение. При этом происходит удлинение заболевания более, чем на 3 месяца, с последующим длительным сохранением повышенного (в 2-10 раз) уровня АЛАТ, иногда гипербилирубинемии. Хронические гепатиты и цирроз печени развивается у 5-12% больных острым гепатитом В. Летальность при гепатите В составляет от 0,4 до 1 %, часто в сочетании с дельта-вирусом. Непосредственными причинами смерти могут быть: массивные кровотечения в органах желудочно-кишечного тракта, печеночная кома, острый отек мозга и легких, почечная недостаточность, инфекционно-токсический шок.

**2.5 ДИАГНОСТИКА.** Постановку диагноза гепатита В необходимо проводить лишь при комплексном учете эпидемиологических, клинических, биохимических, серологических данных. Особое значение для этиологической диагностики и прогноза заболевания имеют результаты выявления серологических маркеров заболевания, основными из которых являются: HBsAg, анти-HBs, анти-HBc IgM, анти-HBc, HBeAg и анти-HBe. Эти и другие маркеры инфицирования вирусом гепатита В последовательно появляются и исчезают по мере течения инфекционного процесса и выздоровления. При остром гепатите В важным серологическим маркером инфекции является HBsAg. Он обнаруживается на 3-5 неделе от момента инфицирования. В инкубационном, продромальном и в начале желтушного периода происходит постепенное нарастание титра HBsAg, который достигает своего максимума вскоре после начала подъема уровня трансаминаз. При помощи методов индикации HBsAg удается выявить почти у всех больных острым гепатитом В в начале заболевания, но около 5% больных элиминируют HBsAg до появления симптомов желтухи. Продолжительность циркуляции антигена значительно колеблется, составляя в среднем 70-80 дней от начала желтушного периода. Быстрое исчезновение (в первые дни желтушного периода) HBsAg с появлением анти-HBs, которые представлены иммуноглобулинами класса М, служит неблагоприятным прогностическим

признаком - это часто предшествует развитию фульминантного гепатита. Элиминация HBsAg и появление антител к нему является неперенным условием выздоровления. Анти-HBs обнаруживается в сыворотке крови больных не сразу после исчезновения HBsAg. Период, в который не удается тестировать ни HBsAg, ни анти-HBs, называется фазой "окна" (window period). В этот период единственным маркером, выявляемым в сыворотке крови, могут быть анти-HBc. Время первого выявления анти-HBs после исчезновения HBsAg колеблется от 3-4 недель до 1 года. Анти- сохраняются пожизненно.

Анти-HBc выявляются через 1-2 недели после первичного обнаружения HBsAg. Эти антитела циркулируют в крови всех больных острым гепатитом В, а у 4-20% являются единственным серологическим маркером инфекции. В начале заболевания они в основном представлены иммуноглобулинами класса М (IgM). Они выявляются в течение 2-18 месяцев. Наличие анти-HBc IgM свидетельствует об острой инфекции, однако не является абсолютным показателем этого. Анти-HBc IgM могут быть выявлены и у части больных хроническим гепатитом В. Анти-HB класса IgG появляются сразу же вслед за анти-HBc класса IgM и присутствуют практически у всех лиц переболевших гепатитом В, пожизненно. Исследования последних лет обнаружили случаи гепатита В, во время которого не удается выявить анти-HBc, и они получили название "гепатит В2".

Помимо вышеперечисленных антигенов и антител, в сыворотке крови больных гепатитом В выявляются HBeAg и анти-HBe. Этот антиген циркулирует только в присутствии HBsAg. В течение 1-й недели желтушного периода HBeAg удается обнаружить одновременно или через неделю после выявления HBsAg у 85-95% больных. Длительность циркуляции HBeAg имеет важное прогностическое значение: выявление HBeAg через 2 и более месяца после начала заболевания служит признаком вероятного развития хронического гепатита. В большинстве случаев острого гепатита В происходит сероконверсия от HBeAg к анти-HBe. У некоторых лиц, зараженных мутантным штаммом вируса гепатита В, лишенного HBeAg, образование анти-HBe не отмечается.

Наряду с обнаружением HBeAg наличие ДНК ВГВ и позитивной ДНК-полимеразной реакции свидетельствует об активном размножении вируса. ДНК ВГВ определяют в тесте ДНК-гибридизации или в ПЦР.

**2.6 ПРОФИЛАКТИКА.** Система противоэпидемических мероприятий при гепатите В регламентирована государственными службами здравоохранения, включая меры, направленные на выявление источников инфекции, факторов передачи вируса для разрыва и ликвидации путей распространения инфекции, защиту восприимчивого населения.

Особое положение в комплексе профилактических мероприятий занимает контроль за донорами крови. Вся кровь, которая переливается или используется для изготовления препаратов, подлежит обязательному тестированию на HBsAg при помощи высокочувствительных методов (РНГА,

ИФА, РИА). Отстранение от донорства лиц с наличием HBsAg привело к значительному снижению количества посттрансфузионного гепатита В. Выявление источника гепатита В особенно важно среди медицинских работников. Так, наличие HBsAg у сотрудников станций переливания крови, непосредственно связанных с заготовкой крови или изготовлением из нее препаратов, служит указанием на необходимость перевода их на другую работу. Применение одноразовых шприцев, игл, медицинских инструментов и приспособлений полностью исключает передачу инфекции. Многократное же использование инструментария требует непереносимой его стерилизации. Создание центральных стерилизационных отделений резко снижает риск внутрибольничного инфицирования. Уменьшение риска передачи инфекции через препараты крови, помимо проверки на наличие HBsAg, достигается физической (пастеризация, радиационное воздействие и др.) и /или химической (например — бета-пропиолактон) обработкой.

Мероприятия, направленные на повышение невосприимчивое населения к инфицированию вирусом гепатита В, включают пассивную и активную профилактику.

При пассивной профилактике применяют препараты иммуноглобулина с наличием антител к HBsAg. Внутримышечное введение иммуноглобулина приводит к повышению концентрации антител к 5—7 дни после чего на протяжении 17—25 дней происходит уменьшение титр антител. Для более быстрого создания повышенной концентрации антител (за 72 часа) применяют внутривенное введение препарата. Кратковременность специфического действия препаратов иммуноглобулина определяет тактику их использования: прежде всего при экстренных эпидемических ситуациях, т. е. реальной угрозе заражения, например при случайном переливании инфицированной вирусом гепатита В крови. Введение препарата гамма-глобулина чаще всего приводит к развитию гепатита В в более легкой форме. В настоящее время несколько зарубежных фирм выпускают коммерческие препараты гипериммунного гамма-глобулина.

При гепатите В лучшим средством профилактики является вакцинация. Работы по созданию вакцины были начаты сразу же после открытия HBsAg и основаны на протективных свойствах анти-HBs по отношению к заражению вирусом гепатита В. В настоящее время разработано несколько типов вакцинных препаратов. К вакцинам первого поколения относят препараты, полученные выделением из плазмы хронических носителей вируса гепатита В высокоочищенного HBsAg с дополнительной его инактивацией. Многолетняя работа с такими вакцинами продемонстрировала их безопасность и способность после трехкратного введения индуцировать анти-HBs у 87—95% вакцинированных. Клонирование и секвенирование ДНК ВГВ открыло возможность создания вакцинных препаратов следующего поколения — с использованием рекомбинантных белков. Коммерческий выпуск вакцины против гепатита В осуществляется несколькими фирмами в США, Бельгии, Франции, Южной Корее. В нашей стране технология получения вакцин первого и второго поколения была

создана 14-16 лет назад, и эти вакцины прошли предварительные испытания. Показана их эффективность, однако, они до сих пор широко не внедрены в практическое здравоохранение.

Кроме двух вышеописанных вакцинных препаратов в настоящее время разрабатываются и другие: с применением рекомбинантных структур на основе осповакцины, экспрессирующие HBsAg; на основе трансформированных перевиваемых клеток яичника китайского хомячка экспрессирующих антиген; на основе HBsAg, продуцируемого линией клеток PLC/PRF — 5, полученных из гепатоклеточной карциномы.

**III. ГЕПАТИТ С (Hepatitis C)** — инфекция, вызванная вирусом гепатита С, в клинически выраженных случаях характеризуется симптомами острого поражения печени, которое чаще всего протекает с умеренной интоксикацией и в большинстве случаев заканчивается развитием хронического гепатита с возможным переходом в цирроз и первичный рак печени.

**3.1 ЭТИОЛОГИЯ. ВИРУС ГЕПАТИТА С, ВГС (Hepatitis C virus)** - возбудитель гепатита С. Ранее обозначали как вирус, вызывающий гепатит «ни-А, ни-В», передающийся парентерально, или агентом который вызывает гепатит с формированием тубулярных структур в цитоплазме гепатоцитов. ВГС был идентифицирован группой американских исследователей под руководством М. Хоутона в 1989. Определены следующие характеристики вируса гепатита С: диаметр вириона—от 30 до 60 нм, чувствителен к действию хлороформа, инактивируется при температуре +60° С - в течение 30 минут, а при 100° С — за 2 минуты. Геном ВГС представлен однонитевой линейной молекулой РНК положительной полярности протяженностью около 9400 нуклеотидов, вирус относится к семейству флавивирусов, выделяется в отдельный род гепацевирусов. В РНК ВГС выделяют зоны, кодирующие структурные и неструктурные (функциональные) белки. Гены, кодирующие структурные белки, расположены у 5' области генома вируса, а неструктурные — у 3' области. На концах РНК ВГС имеются неcodирующие участки размером приблизительно 340 и 60 оснований. Установлено, что 5' область генома ВГС, кодирующая структурные белки вируса, контролирует синтез четырех белков: Корбелка - негликолизированного гидрофильного протеида (р 19), считающегося нуклеокапсидным белком; двух оболочечных белков, кодированных зоной E1 (p18 и gp33) и E2 и небольшого белка с неустановленной функцией. Белки, синтезированные с участков гена E1 и E2, считают гликопротеидами внешней оболочки вируса гепатита С (Env). Они играют роль в прикреплении и проникновении вируса в клетку. Область РНК ВГС, кодирующая неструктурные белки, состоит из следующих участков: NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a и NS5b. Белки, синтезированные с зон NS2 (р 23) и NS4 (p10 и p27), связывают с клеточной мембранной функцией. Белок, кодированный NS4a зоной, — многофункциональный полипротеид. Он обладает стабилизирующей функцией и способствует

протеиназной/хеликазной активности белка, кодированного зоной, NS3. Кроме того, он регулирует фосфорелирование белка (p70), кодированного зоной NS5a, который обладает функцией репликазы. Анализ ВГС - хеликазы продемонстрировал наличие трех доменов, необходимых для репликации вируса. Предполагают, что информация, полученная при изучении данных структур, может стать основой изготовления лекарственных препаратов, ингибирующих ВГС репликацию. Зона NS5b несет информацию о белке (p56), функция которого окончательно не установлена. Особенностью ВГС является высокая гетерогенность его генома. Отличия в нуклеотидных и аминокислотных последовательностях определены в участках РНК, кодирующий как структурные, так и неструктурные белки. Вместе с тем установлено что максимальная гетерогенность генома регистрируется в генах, кодирующих оболочечные белки вируса. Анализ последовательностей РНК многочисленных изолятов ВГС, выявил существование основных групп вируса, обозначаемых типами или генотипами. Идентифицировано, как минимум, шесть основных генотипов вируса гепатита С, обозначаемых римскими цифрами от I до VI (по Х. Окомото), или арабскими цифрами от 1 до 6 (по П. Симоне). Кроме того, исследования изолятов ВГС, полученных в Юго-Восточной Азии, позволили дополнительно выявить генотипов (7—11). Наличие различий в последовательностях РНК определяет существование множественных вариантов вируса или квазивидов вируса. У инфицированного ВГС пациента одновременно могут находиться многие миллионы различных квазивидов ВГС. Их существование те объясняют "ускользанием" вируса из-под иммунологического контроля организма, что определяет появление постоянно меняющихся антигенных структур вируса. Происходит постоянное соревнование между образованием новых антигенных вариантов и выработкой антигеннейтрализующих антител. Причем победителем постоянно оказывается вирус, а не иммунная система. При генотипировании ВГС, проведенном в различных регионах мира, установлено, что наибольшее распространение имеют генотипы 1a, 1b, 2a, 2b и 3a, которые доминируют в Европе, Северной Америке, Азии и Океании. В Европейских странах генотип 1b составляет — 50—91%. В США превалирует субтип 1a, который получил даже обозначение как "американский генотип ВГС". В Японии, Тайване, Китае (особенно в Южном Китае), Сингапуре, Индонезии и Южной Корее наиболее часто типировают генотип 1b "японский генотип ВГС". Генотипы 2a и 2b имеют более ограниченное распространение в мире, чем генотипы 1a и 1b, и имеют меньший удельный вес среди генотипов, представленных на данной территории. В России доминирует генотип 1b, составляя в различных регионах Северной Евразии - 64,7%, на Дальнем Востоке - 80-83%, а в Центрально-Черноземном и Волго-Вятском регионах России - 50-56%. Генотип 1a наиболее часто типирован в Центральном, Северо-Западном, Волго-Вятском регионах — 11,2— 21,9%, в то время как на территории Восточной Сибири, Центрально-Черноземном районе и Урале его удается выявить крайне редко (до 5%). Считается, что больные, инфицированные ВГС генотипа 1b, имеют более тяжелое течение инфекции и хуже отвечают на лечение препаратами

интерферона.

**3.2 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.** Гепатит С имеет повсеместное, но неравномерное распространение. Считается, что в мире проживает, как минимум, 500 миллионов человек, инфицированных ВГС. Официальная регистрация острого гепатита С начата с 1994 года и к настоящему времени показатели заболеваемости (на 100 тыс. населения) неуклонно растут. Максимальные показатели регистрируются в возрастных группах 15-19 и 20-29 лет. Однако необходимо учитывать, что реальное число заболевших острым гепатитом С в 3—6 раз превышает данные официальной статистики. Одной из основных характеристик гепатита С является частая хронизация. Считается, что 60-80% острого гепатита С заканчиваются развитием хронического гепатита. В последние годы произошло резкое увеличение числа случаев хронического гепатита С, что привело к изменению этиологической структуры хронических гепатитов. На долю гепатита С приходится около 40%. Летальные исходы при остром гепатите С встречаются редко. Однако, по данным Европейского комитета по профилактике вирусных гепатитов, гепатит С, по причине смертности среди больных с хроническим поражением печени занимает второе место, уступая только хроническому алкоголизму. О широте распространения гепатита С свидетельствует и частота выявления антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) среди населения различных стран мира. Исследования сывороток крови, полученных от "первичных" доноров и беременных женщин выявили, что частота выявления анти-ВГС в странах Западной Европы 0,1-1,6%; в США -0,5-1,5% (в некоторых группах населения достигает 3% и выше); в странах Восточной Европы и Азии 1,5-4%; в странах Африканского континента - 4-10% и выше, так, среди египтян, проживающих в Саудовской Аравии частота их выявления 25%. В Российской Федерации частота выявления анти-ВГС среди "здорового" населения регистрируется неравномерно. Если в Центральном, Северо-западном регионе и Волго-Вятском районе она составляет 0,7- 1,2%, то в Восточно-Сибирском и Дальневосточном регионе страны -1,6-5,6%. Эпидемиологические наблюдения свидетельствуют, что гепатит С имеет близкие характеристики с инфекциями, передающимися через кровь. Источниками вируса являются больные всеми формами острого и хронического гепатита С, а также вирусоносители. Заражение гепатитом С происходит через искусственные и естественные пути передачи инфекции. Лица с повышенной частотой гемотрансфузий и парентеральных вмешательств составляют группы повышенного риска инфицирования: больные, получающие лечение хроническим гемодиализом; больные гемофилией; наркоманией, особенно употребляющие наркотики внутривенно; лица, находящиеся в местах заключения. К группе повышенного риска инфицирования относят и медицинских работников, имеющих контакт с кровью (например, сотрудники отделений гемодиализа). Естественные пути передачи ВГС реализуются через кровь и в меньшей степени посредством других биологических жидкостей организма. РНК ВГС может быть обнаружена в слюне, моче, семенной и асцитической жидкости. Условиями,

способствующими передаче вируса, являются физиологические акты (роды, менструации, сексуальный контакт), травмы и повреждения кожи и слизистых в быту и на производстве. Так же, как и при гепатите В, заражение гепатитом С может реализоваться при помощи перинатальной передачи вируса от матери младенцу. Заражение ребенка может происходить редко (менее чем у 5% матерей) и только при высоких концентрациях ВГС у матери, или при сопутствующей ВИЧ-инфекции. Данные о заражении гепатитом С новорожденных детей, чьи матери были больны хроническим гепатитом С и имели анти-ВГС и РНК ВГС, свидетельствуют о возможности интранатального и постнатального инфицирования. Вопрос о трансплацентарной передаче возбудителя до сих пор окончательно не решен.

**3.3 ПАТОГЕНЕЗ.** Вирус, проникая непосредственно в кровь, попадает в печень, где происходит его репликация. При помощи метода флюоресцирующих антител антиген вируса гепатита С удается идентифицировать в цитоплазме гепатоцитов у экспериментально зараженных шимпанзе и больных хроническим гепатитом С. До сих пор окончательно не решен вопрос, каков основной механизм повреждения гепатоцитов. Предлагается два объяснения. Одно из них акцентируется на непосредственное повреждение гепатоцита вирусом. Второе - связывает повреждение гепатоцитов с иммунным ответом организма. Не исключено, что оба процесса могут иметь место одновременно на разных стадиях инфекции. Ведущее место в длительной персистенции ВГС отводится высокой степени генетической изменчивости вируса, обеспечиваящей ускользание вируса от иммунного пресса организма. Патоморфологически гепатит С характеризуется общими проявлениями воспаления некроза. Вместе с тем для гепатита С характерно: наличие в портальных трактах плотных лимфоцитарных агрегатов и фолликулов, интраваскулярные синусоидальные инфильтраты лимфоцитов или гиперплазированных Купфферовских клеток при отсутствии выраженного некроза гепатоцитов в непосредственном окружении, измененный эпителий желчных протоков, жировая дистрофия.

**3.4 КЛИНИКА.** Заражение вирусом гепатита С приводит к развитию инфекции с острым течением. Острый гепатит С может протекать в желтушной и безжелтушной формах. Существует мнение о значительно более частом (до 95%) протекании острого гепатита С в безжелтушной форме, определяя тем самым широкое распространение этой инфекции.

Данные об инкубационном периоде при гепатите С противоречивы. Считается, что средний инкубационный период от заражения до появления первых симптомов составляет 7 недель (3—20 недель). При массивном заражении при переливании крови или введении фактора VIII, инфицированного вирусом гепатита С, инкубационный период может быть значительно короче. Интервал от момента инфицирования до первого обнаружения РНК ВГС в сыворотке крови может составлять 1—2 недели. Выделяют три основные фазы течения заболевания при ГС: острую,

латентную и реактивации.

Начало заболевания гепатитом С постепенное. В продромальном периоде отмечается умеренно выраженная интоксикация, основными симптомами которой могут быть: слабость, анорексия, тошнота, рвота и др. Так же, как и при гепатите В, могут быть зарегистрированы боли в суставах (15—20%). В большинстве случаев заболевание диагностируется только с момента появления желтухи.

В желтушный период болезни показатели интоксикации организма регистрируются чаще, чем в продромальный период, однако, они менее выражены, чем при гепатите В. Более чем у 90% больных имеется гепатомегалия, а у 20—25% — спленомегалия. Средняя продолжительность желтушного периода заболевания составляет 10—20 дней. Уровень активности сывороточных аминотрансфераз может достигать 10—30 кратного уровня нормальных показателей. В большинстве случаев после появления желтухи происходит постепенное снижение активности АЛАТ и АсАТ, вместе с тем у части больных (10-15%) может быть отмечено нарастание их активности. У одной трети пациентов, больных острым гепатитом С, отмечается волнообразное течение заболевания с периодическими подъемами уровня трансаминаз. Клинически гепатит протекает значительно легче, чем гепатит В. Случаи фульминантного гепатита встречаются редко и считается, что они возникают чаще при суперинфицировании носителей вируса гепатита В и у больных циррозом печени иной этиологии. Фульминантный гепатит С зарегистрирован у пациентов после пересадки печени, получавших массивную иммуносупрессивную терапию. Возможно три варианта завершения острого гепатита С, которые могут быть расценены как:

- выздоровление;
- формирование носительства ВГС;

развитие хронического гепатита. Он регистрируется у 60— 80% переболевших острым гепатитом. Его развитие не зависит от тяжести течения ВГС. Переход острого гепатита С в хронический происходит постепенно. В течение нескольких лет нарастает активность патологического процесса и фиброза печени. Показатели активности сывороточных трансаминаз в пределах нормы или незначительно повышены. В этот период, продолжительность которого может быть 15-20 лет, пациенты, чаще всего, не считают себя больными. При этом часто РНК ВГС циркулирует в низкой концентрации. Несмотря на успехи в изучении молекулярной биологии ВГС, окончательно объяснить причины частого развития хронического гепатита С не удалось. Предполагается, что ведущая роль принадлежит изменчивости вируса. К факторам, определяющим развитие хронического гепатита, может быть отнесен возраст больного ВГС. У лиц старших возрастных групп чаще развивается хронический гепатит и цирроз печени.

В настоящее время принято считать инфицирование вирусом гепатита С причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы, схема развития которой состоит из следующих этапов: острый гепатит С - хронический гепатит - цирроз

- гепатоклеточная карцинома. Подтверждением взаимосвязи ВГС и первичного рака печени являются данные эпидемиологических и молекулярнобиологических исследований. Применение ПЦР-анализа позволило выявить РНК ВГС в опухолевой ткани у пациентов с раком печени. К факторам, способствующим развитию гепатоклеточной карциномы, относят коинфекцию ВГВ и ВГС, а также хроническое употребление алкоголя.

**3.5 ДИАГНОСТИКА.** Прогресс в изучении, диагностике и профилактике гепатита С стал возможен после разработки диагностических тест-систем для выявления: антител к белкам, кодированным различными зонами РНК ВГС; антигенов вируса и РНК ВГС. К настоящему времени разработаны четыре поколения диагностических тест-систем д. выявления анти-ВГС в иммуноферментном анализе:

- диагностикумы первого поколения: В качестве антигенов были использованы белки, кодированные зоной NS3 и NS4.

- диагностикумы второго поколения: К белкам, использованным в диагностикумах первого поколения, дополнительно добавлены белки, кодированные С - зоной РНК ВГС, а также зоной NS3.

- диагностикумы третьего поколения: Помимо белков, применяемых в диагностикумах второго поколения, в диагностический препарат был введен белок, информация о котором находится в зоне РНК ВГС NS5.

- диагностикумы четвертого поколения: Если препараты предыдущих поколений были сконструированы на основе рекомбинантных или синтетических белков, то в диагностикумах четвертого поколения в одном препарате объединили белки, полученные этими двумя способами.

ИФА - наиболее часто применяемый метод выявления анти-ВГС в клинической диагностике. Анти-ВГС IgM удается выявить как при остром, так и хроническом гепатите С. Зарегистрирована корреляция между присутствием анти-ВГС класса IgM с активностью патологического процесса в печени и наличием РНК ВГС. При определении анти-ВГС в некоторых случаях регистрируется ложнопозитивная реакция. Непосредственное определение антигенов ВГС до сих пор не нашло широкого применения в практическом здравоохранении. В сыворотке крови больных острым и хроническим гепатитом С антигены вируса могут циркулировать в крайне низких концентрациях. Вместе с тем, проведение лизиса форменных элементов крови и применение диагностикумов, сконструированных на основе моноклональных антител, позволяет определять антигены при остром и хроническом гепатите С. Применение метода флюоресцирующих антител позволяет определять антигены вируса гепатита С в гепатоцитах, полученных при биопсии печени.

Выявление РНК ВГС считается "золотым" стандартом в диагностике гепатита С и подтверждением позитивных результатов выявления анти-ВГС. В настоящее время для индикации РНК ВГС используется ПЦР в качественном и количественном варианте. Однако, на практике могут быть зарегистрированы ложнопозитивные и ложнонегативные результаты, которые, прежде всего, могут быть связаны с контаминацией исследуемых образцов и

технологическими ошибками. Вместе с тем, часто обнаружение РНК ВГС служит критерием назначения или отмены интерферонотерапии. Виремию отмечают через одну-две недели после заражения, незадолго до повышения уровня сывороточных трансаминаз. Определено три варианта вирусемии: транзиторная (при остром гепатите С с выздоровлением) - появляющаяся на короткий срок с последующей элиминацией вируса; персистирующая (на фоне хронического гепатита) - на протяжении нескольких лет регулярное выявление РНК ВГС; возвратную - после выявления вируса в начале заболевания и последующего исчезновения через несколько месяцев отмечается повторное выявление РНК ВГС. При остром гепатите С первым серологическим маркером инфекции является РНК ВГС. При помощи тест-систем 3-го 4-го поколения в первые 2—3 недели острого периода заболевания удается определить анти-ВГС. В случае выздоровления антитела класса IgM обычно исчезают в течение первых двух месяцев. Антитела класса IgG регистрируются на протяжении последующих 4-8 лет. За это время их титры постепенно снижаются. При развитии хронического гепатита С антитела класса IgG и РНК ВГС выявляются постоянно.

**3.6 ПРОФИЛАКТИКА.** Уменьшение широты распространения гепатита С и снижение уровня заболеваемости достигаются с помощью методов неспецифической и специфической профилактики. К неспецифическим методам профилактики относят использование одноразовых шприцев и другого медицинского инструментария, качественную стерилизацию, соблюдение противоэпидемического режима в медицинских учреждениях, повышение общего культурного уровня населения. Чрезвычайно важным разделом профилактики гепатита С является уменьшение частоты передачи ВГС при приеме наркотических препаратов. Важным разделом профилактики полового пути передачи гепатита является пропаганда гигиенических знаний и безопасного секса. Специфическую профилактику гепатита С, прежде всего, проводят в службе переливания крови, выявляя возможных вирусоносителей с наличием анти-ВГС и РНК ВГС. Основой данного направления профилактики является внедрение высокочувствительных и специфичных методов лабораторной диагностики гепатита С.

Профилактика гепатита С при помощи препаратов гамма-глобулина человека с наличием анти-ВГС не рекомендуется. В качестве профилактического мероприятия может быть использована интерферонотерапия, которая приводит к уменьшению или прекращению репликации ВГС у больных острым или хроническим гепатитом С. В настоящее время продолжаются интенсивные работы по созданию вакцины против гепатита С.

**IV. ГЕПАТИТ D, FD (Hepatitis D)** - Дельта-гепатит - инфекция, вызываемая вирусом гепатита D (ВГО), характеризуется симптомами острого поражения печени и интоксикации, в большинстве случаев протекающая тяжелей, чем другие вирусные гепатиты. Обязательным условием проявления патологического действия ВГО является наличие реплицирующегося вируса

гепатита В. Дельта-инфекция существует в двух формах: острой инфекции с одновременным заражением вирусом гепатита В и дельта-вирусом - коинфекция и острой инфекции с заражением ВГО носителей поверхностного антигена вируса гепатита В — суперинфекция.

**4.1 ЭТИОЛОГИЯ. ВИРУС ГЕПАТИТА D, ВГО (Hepatitis Delta virus)** - возбудитель гепатита D (Дельта гепатита). В 1977 г. итальянский исследователь М. Ризетто при помощи метода флюоресцирующих антител обнаружил в гепатоцитах больных хроническим гепатитом В антиген, отличный от антигенов вируса гепатита В. Выявленный антиген был назван дельта-антигеном. ВГО — сферическая частица со средним диаметром от 28 до 39 нм, состоящая из ядра (HDAg) и внешней оболочки, образованной поверхностным антигеном вируса В. Геном ВГD представлен одонитевой, циклической молекулой РНК, состоящей приблизительно из 1700 нуклеотидов. Выявлено две разновидности HDAg с молекулярными массами в 24 и 27 кД. На их поверхности расположен общий эпитоп, определяемый при помощи моноклональных антител человеческого происхождения. Дельта-антиген устойчив к нагреванию, действию кислот и нуклеаз, но разрушается в присутствии щелочей и протеаз. Гепатит D, так же как гепатит В - строго антропонозная инфекция. Обязательное наличие репликации вируса гепатита В для проявления гепатитной D инфекции определяет общие эпидемиологические закономерности распространения этих двух инфекций, а также индивидуальные особенности гепатита D. Источниками вируса являются больные острой и хронической дельта-вирусной инфекцией. С эпидемиологической точки зрения, в распространении дельта-инфекции суперинфицирование играет главную роль, т. к. при этой форме заражения часто развивается хроническая инфекция с длительной персистенцией вируса гепатита D. В отличие от суперинфицирования, исходом коинфекции является выздоровление, сопровождающееся элиминацией из организма вирусов гепатитов D и В. Повторные случаи дельта гепатита не зарегистрированы.

**4.2 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.** Дельта-гепатит, так же как и гепатит имеет практически повсеместное, но неравномерное распространение. Частота случаев коинфекции колеблется в различных странах от спорадической регистрации до 25—30% от числа заболевших острым HBsAg-позитивным гепатитом. Распространение гепатита D происходит естественным и искусственным путями передачи. По сравнению с гепатитом В для заражения дельта-гепатитом требуются более высокие концентрации возбудителя, что определяет меньшую интенсивность распространения этой инфекции. Наиболее часто заражение происходит при суперинфицировании дельта-вирусом носителей HBsAg. Другим естественным путем передачи дельта-вируса является вертикальный путь, т. е. заражение ребенка от матери. Распространение дельта-вируса среди членов одной семьи происходит при тесном бытовом контакте через микротравмы.

Наибольшее значение в распространении дельта-гепатита имеют искусственные пути передачи инфекции. Их реализация происходит при попадании вируса в кровь человека при многочисленных медицинских манипуляциях, которые нарушают целостность слизистых и кожных покровов. В первую очередь, передача возбудителя происходит при использовании недостаточно стерильного медицинского инструментария. Случаи посттрансфузионного гепатита D регистрируются значительно реже, чем посттрансфузионного гепатита B. Заражение гепатитом D может произойти при пересадке органов и тканей в случаях, когда их донор инфицирован вирусами гепатитов D и B. Вспышки дельта-гепатита зарегистрированы среди внутривенных наркоманов.

Показателем широты распространения дельта-инфекции служит и частота выявления антител к дельта-антигену (анти-BFD) среди носителей ВГВ и больных хроническим гепатитом. Считается, что около 5% HBsAg-носителей (приблизительно 15 миллионов человек) инфицированы дельта-вирусом. Уровень эндемичности дельта-инфекции связан с широтой распространения гепатита B на данной территории.

**4.3 ПАТОГЕНЕЗ.** Заражение гепатитом D происходит при непосредственном попадании вируса в кровь, который далее с кровотоком попадает в печень. Механизм прикрепления, проникновения и раздевания BFD в клетках мало изучен. Считается, что HBsAg, покрывающий дельта-антиген необходим для прикрепления BED к поверхности гепатоцита. Репликация РНК BED происходит в ядре зараженного гепатоцита. Вирус гепатита D не может участвовать в развитии гепатитной инфекции без одновременной репликации вируса гепатита B. Предполагается, что печень является единственным органом, где происходит репликация вируса гепатита D. Патоморфологически гепатит D не имеет специфических признаков и характеризуется общими проявлениям воспаления и некроза. При этом более выражены некротические изменения гепатоцитов при отсутствии четко выраженной воспалительной реакции. При коинфекции регистрируются изменения, характерные для острого гепатита B. В случаях острой суперинфекции имеются признак острого воспаления и хронического процесса, вызванного предыдущей инфекцией гепатита B.

**4.4 КЛИНИКА.** Продолжительность инкубационного периода колеблется от 3 до 7 недель. Преджелтушная фаза заболевания имеет клинические симптомы, близкие гепатиту B. При суперинфекции преджелтушный период короче, чем при коинфекции и гепатите B и составляет, как правило, всего 4—5 дней.

Начало желтушного периода сопровождается пожелтением кожных покровов и склер, темной мочи и светлого стула, нарастанием симптомов интоксикации, болями в правом подреберье. При суперинфекции в течение 3-5 дней регистрируется лихорадка. Печень и селезенка увеличены. Более чем у половины больных, суперинфицированных вирусом гепатита D, на 15-32 день

от начала желтухи регистрируется повторное повышение уровня трансаминаз, нарастание интоксикации, боли в правом подреберье, увеличение размеров печени. Острый дельта-гепатит может заканчиваться выздоровлением или развитием хронического гепатита. Период реконвалесценции обычно продолжается дольше (несколько месяцев), чем при гепатите В. Суперинфицирование вирусом гепатита D может вызвать развитие фульминантного гепатита. Хронический гепатит развивается у 1-3% больных, перенесших дельта-гепатит в форме коинфекции, и у 70-80 % - суперинфекции.

**4.5 ДИАГНОСТИКА.** Большое значение для постановки диагноза и контроля за течением заболевания имеют диагностические маркеры инфицирования. К ним относят: дельта-антиген, антитела к нему класса IgG и IgM, РНК ВЕD. Выявление в сыворотке крови дельта-антигена, антител к нему и анти-ВFD IgM проводится с помощью иммуноферментного и радиоиммунного анализа. В настоящее время в качестве новой диагностической тест-системы применяют дельта-антиген, полученный генно-инженерным способом.

При коинфекции дельта-антиген может быть выявлен в сыворотке крови больных через 4-7 дней после появления желтухи и в течение 1-2 последующих недель. Практически одновременно с дельта-антигеном регистрируется РНК ВFD. В остром периоде заболевания в сыворотке крови больных выявляются также антитела класса IgM, которые могут сохраняться в течение 3 месяцев. В этот же период лишь у части больных удается уловить антитела к дельта-антигену класса IgG, которые в дальнейшем выявляются в разгар заболевания и в период реконвалесценции практически у всех пациентов. Серологические маркеры инфицирования вирусом гепатита В при коинфекции соответствуют острой инфекции гепатита В. HBsAg, HBeAg, анти-HBc, ДНК ВГВ удается определять в инкубационный период заболевания до появления серологических маркеров дельта-инфекции.

При суперинфекции в остром периоде заболевания дельта-антиген выявляется в сыворотке крови кратковременно, а в некоторых случаях вовсе не обнаруживается. В остром периоде заболевания идентифицируют также антитела класса IgM. В отличие от коинфекции при суперинфекции антитела к дельта-антигену класса IgG регулярно выявляют уже в остром периоде болезни. Этот показатель является одним из лабораторных критериев дифференциации коинфекции и суперинфекции дельта-вирусом. Анти-дельта могут длительно обнаруживаться в периоде реконвалесценции и на протяжении нескольких лет в процессе хронического гепатита. Нарушение функции печени (в первую очередь белково-синтетической) приводит к гипоальбуминемии, повышению уровня гамма-глобулинов, снижению показателей сулемовой и повышению показателей тимоловой пробы.

**4.6 ПРОФИЛАКТИКА.** Профилактика гепатита D основана на учете тесной взаимосвязи вирусов гепатитов D и В в развитии инфекционного процесса. Весь комплекс мероприятий, направленный на снижение заболеваемости гепатитом В, одновременно ограничивает и распространение

дельта-гепатита. Отстранение от донорства лиц с наличием HBsAg позволяет резко снизить риск развития посттрансфузионного дельта-гепатита. Вакцина, защищающая носителей HBsAg от суперинфицирования дельта-вирусом, до сих пор не создана.

## **V. ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В, С, D.**

Лечение вирусных гепатитов (ВГ) остается одной из наиболее актуальных проблем инфекционной патологии. В материалах ВОЗ и в программах по здравоохранению многих государств борьба с вирусными гепатитами рассматривается как одна из важнейших задач.

Программа комплексной терапии ВГ включает в себя этиотропную и патогенетическую терапию. В свою очередь, в программе патогенетической терапии разграничивают базисную терапию, под которой понимают комплекс мероприятий, не связанных с применением медикаментов, и неспецифическую лекарственную терапию. В клинической практике этиотропную терапию, направленную на подавление репликации вируса, применяют при ВГ с парентеральным механизмом заражения. Этиотропная терапия ВГ также включает в себя два направления: препаратов экзогенного интерферона, и препаратов, относящихся к группам интерферонов. К настоящему времени при лечении больных наиболее эффективным оказался  $\alpha$ -интерферон. Другие фракции интерферона обладают преимущественно иммуномодулирующими и антипролиферативными свойствами при меньшей противовирусной активности. Впервые  $\alpha$ -интерферон при гепатите В был использован в конце 70 годов. Механизм действия интерферона основан на подавлении репликации вируса и усилении лизиса вирус-содержащих гепатоцитов по средством стимуляции иммунокомпетентных клеток. На лечение интерфероном отвечает 30-40 % больных. По мнению Rosenberg P. и Dienst; J. (1999), революцией в лечении больных хроническим гепатитом В стала разработка нуклеозидных аналогов, таких как ламивудин (зэффикс адефовир (дипивоксил), фанцикловир и др. Действие этих препарат связано с подавлением обратной транскриптазы вируса и не зависит иммунного ответа больного. Нуклеозидные аналоги обладают высокой биодоступностью при приеме внутрь и хорошо переносятся. В настоящее время наиболее эффективным является применение комплексной терапии, которая включает в себя  $\alpha$ -интерферон и ламивудин. В качестве монотерапии ламивудин следует использовать при отсутствии ответа на интерферон или при наличии противопоказаний к его назначению, например, цирроза печени.

Что касается лечения гепатита С (ГС), то нужно сказать, что с середины 90-х годов прошлого века предпочтение отдают комбинированной терапии  $\alpha$ -интерфероном и синтетическим аналогом нуклеозидов-рибавирином. Показания к комбинированной противовирусной терапии включают в себя острый ВГ, хронический ГС умеренной и высокой степени активности и компенсированный цирроз печени. Трудности лечения гепатита С определяются рядом сопутствующих проблем, свойственных данному заболеванию: употребление алкоголя и наркотиков, ожирение, холестаза,

аутоиммунные нарушения. Назначать противовирусную терапию следует при условии строгого отказа от приема алкоголя или наркотиков не менее чем за 6 месяцев до начала лечения. Больным с ожирением рекомендуется снижение массы тела, что позволяет повысить эффективность терапии и сократить затраты на нее, так как дозы препаратов рассчитываются с учетом массы тела. К 2002 году были предложены более эффективные лекарственные формы для лечения вирусного гепатита С, что потребовало новых согласительных конференций, которые состоялись в Париже и Бостоне. Основное внимание специалистов было сосредоточено на новой молекуле а-интерферона-пегилированном интерфероне, использование которого позволило существенно повысить эффективность лечения хронического гепатита С. Для Рег-интерферона- $\alpha 2a$  (Пегасис, *Хоффманн-Ля Рош*; *Шеринг-Плау*) характерны сниженная скорость системного клиренса и приблизительно 10-кратное увеличение периода полураспада в сравнении с обычным  $\alpha$ -интерфероном. В результате пегилированная молекула интерферона становится более устойчивой к действию разрушающих ее ферментов, приобретает повышенную биологическую активность и меньшую иммуногенность. Это дает возможность вводить препарат один раз в неделю. «Золотым стандартом» считается использование комбинации пегилированного интерферона с рибавирином, когда частота устойчивого вирусологического ответа составляет 72%, достигая 63% в группе больных с генотипом 1 HCV и 80% в группе больных с генотипами 2 и 3.

Программа патогенетической терапии, базисной и лекарственной, при гепатите D, как и при гепатите B, определяется формой и тяжестью заболевания. К настоящему времени пути эффективной терапии гепатита D не разработаны. HDV-инфекция является более резистентной к противовирусным препаратам. Основные трудности возникают при HDV/HBV-суперинфекции. Многочисленные попытки использовать для лечения данной группы больных новых противовирусных средств не дали устойчивых положительных результатов. Основной акцент, как при гепатита B, делается на препараты  $\alpha$ -интерферона. По данным F.Negro и M.Rizzetto важен тщательный отбор больных гепатитом D для лечения интерфероном. Основное значение при этом имеет контроль за содержанием вирусной РНК. Лучшие результаты получены при относительно невысоком уровне виремии. Допускается возможность усиления терапевтического эффекта интерферона при его сочетанном применении с ламивудином.

Для коррекции холестаза широко используют урсодезоксихолиевую кислоту (Урсосан, Урсофальк), которую можно принимать на протяжении противовирусной терапии. В настоящее время в клинике для лечения ВГ широко применяется препарат гептрал (адеметионин). Это активный серосодержащий метаболит, природный антиоксидант и антидепрессант, присутствующий во всех тканях и жидкостях организма, а более всего в местах образования и потребления - печень и мозг. В результате лечения адеметионином в клетках увеличиваются синтез и содержание тиолов (глутатиона, таурина, сульфатов), которые обладают защитным действием от

желчных кислот и других токсических компонентов, поступающих или образующихся в гепатоцитах. В последние годы для лечения вирусных гепатитов в комплексе с базисной терапией применяется препарат галавит. Галавит относится к группе фталгидрозидов и обладает иммуностимулирующими и противовоспалительными свойствами. Механизм действия препарата заключается в ингибировании гиперактивности макрофагов с последующим снижением синтеза реакционно-способных радикалов и острофазных белков, ответственных за развитие токсического и воспалительного синдромов. Галавит одновременно повышает функционально-метаболическую активность лейкоцитов, тем самым усиливая неспецифическую реактивность организма. Препарат обладает антиоксидантным действием.

В настоящее время в клинике широко используются препараты на основе янтарной кислоты (ЯК). ЯК и ее соли и эфиры - сукцинаты представляют собой универсальный внутриклеточный метаболит, широко участвующий в обменных реакциях в организме, являясь малотоксичным соединением и не обладает мутагенным и тератогенным действием - ЯК, содержащаяся в организме и тканях организма, является продуктом 5-ой и субстратом 6-ой реакции цикла трикарбоновых кислот Кребса. Одним из препаратов на основе ЯК является реамберин. Препарат способствует репаративной регенерации гепатоцитов, что проявляется в крови снижением маркерных ферментов поражения ткани печени. Показаниями к применению препарата являются: интоксикации различной этиологии - отравление ксенобиотиками, ИТШ, лекарственные, токсические, холестатические гепатиты, желтушные формы вирусных гепатитов, а также гипоксические состояния различного генеза - ранний послеоперационный период, массивная кровопотеря, острая сердечная и дыхательная недостаточность и др. нарушения кровообращения органов и тканей. Реамберин относится к 5-му классу практически нетоксичных лекарственных средств, являясь безопасным и безвредным препаратом.

Широко применяются в гепатологии иммуномодуляторы, такие как левамизол, препараты тимуса. Одним из новых препаратов этой группы является задаксин. Применение задаксина в различных схемах лечения больных хроническими гепатитами В и С показало высокую эффективность препарата и полученные результаты позволяют рассматривать задаксин в качестве средства монотерапии. В последние годы появились сообщения об иммуномодуляторе нового поколения - гепоне, который наряду с активацией иммунных механизмов защиты от инфекций оказывает прямое противовирусное и противовоспалительное действие. По данным ряда авторов использование в комплексной терапии больных вирусными гепатитами отечественного антиоксидантного и иммуномодулирующего препарата тамерита определяет улучшение клинико-биохимических и иммунологических показателей. В настоящее время в терапии вирусных гепатитов используется препарат глутоксим, который является производным окисленного глутатиона. Глутоксим участвует в регуляции редокскомплекса, оказывая влияние на состояние антиперекисной защиты. Препарат является эффективным

терапевтическим средством в комплексном лечении вирусных гепатитов, в том числе прогредиентных форм. Но, несмотря на достигнутые успехи, ведется поиск новых эффективных средств лечения вирусных гепатитов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А.Ю.Афанасьев. Индикация антител к вирусу гепатита С с разделением на классы IgM и IgG и ее клиническое значение. // Клиническая лабораторная диагностика - 1996, №2.
2. Е.Н.Виноградова. Вирусный гепатит С. СПб, 1996.
3. В.Ф.Учайкин с соавт. Эпидемиология и инфекционные болезни. 199
4. А.Т.Журкин. Учебное пособие «Вирусный гепатит». СПб, 1997.
5. С.Н.Соринсон. Вирусные гепатиты. 2-е издание, СПб, 1998.
6. М.С.Балаян с соавт. Энциклопедический словарь Вирусный гепатит, 6 издание. 1999.
7. Г.Г.Онищенко. Ж. Медицина для всех. №2, 1999.
8. С.Н.Соринсон с соавт. Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы. СПб, 1999; 1(5).
9. И.В.Шахгильдян. Ж. Медицина для всех. №2, 1999.
10. Н.Д.Ющук. Лекции по инфекционным болезням. 1999.
11. В.В.Богач. Вирусные гепатиты В и С на Дальнем Востоке РФ. Авт реф. дис... док. мед. наук. - Москва, 2000.
12. Н.С.Гурьянова с соавт. Информационный бюл. МЗ РФ Федерального центра Госсанэпиднадзора. 2000, №1.
13. Методические рекомендации. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. Москва, 2000.
14. А.Н.Каира с соавт.//Эпидемиология и инфекционные болезни, № 2001.
15. Ч.С.Павлов. Гепатит С: естественное течение и подходы к терапии.//Клинические перспективы гастроэнтерологии. №3, 2001.
16. А.Г.Рахманова с соавт. Инфекционные болезни. Руководство. 2-е издание. СПб.2001.
17. И.В.Шахгильдян. Гепатит В, С, D-проблемы диагностики, лечения и профилактики. Москва, 2001.
18. М.А.Абдукадырова. Клинические варианты острого вирусного гепатита С.//Иммунология. №1, 2002.
19. Д.Т. Абдурахманов. Вирус гепатита В в патологии человека.//Клиническая фармакология и терапия. 2002, 11 (1).
20. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2000-2003 гг., информационный сборник статистических и аналитических материалов. Москва, 2002.
21. А.С.Ф.Лок, Б.Дж.МакМахон.//Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия, №2, Том 4, 2002.
22. Научно-практическая программа для врачей: диагностика и лечение хронических вирусных гепатитов В, С и D у детей. Москва, 2002.
23. Реамберин: реальность и перспективы. Сборник научных статей. СПб,

2002.

24.Ш.Шерлок, Дж.Дули. Заболевания печени и желчевыводящих путей. Москва 2002.

25. В.Л.Айзенберг с соавт. Полимеразная цепная реакция в диагностике вирусных гепатитовУ/Инфекционные болезни. 2003. Том 1, № 1.

26.Международные рекомендации. Лечение гепатита С//Клиническая фармакология и терапия. 2003, 12 (1).

27.М.Р.Иванова. Свободнорадикальные и иммунологические аспекты патогенеза у больных вирусными гепатитами В, С, В+С. Автореф. дис... док.мед.наук.

28.Г.А-Р. Гипаева. Состояние неферментативного звена антиоксидантной системы у больных острыми вирусными гепатитами А, В, С и коррекция выявленных нарушений. Автореф. дис... канд.мед.наук.

29.Landers T., Greenberg H., Robinson W. Structure of hepatitis B Dane particle DNA and nature of the endogenous DNA polimerase reaction.//Virology, 1977.

30. Miller R.H., Robinson W.S. Hepatitis B viral DNA forms in infected liver.//J. Virology, 1984.

31.Hadler S.C., Alcalá de Monzon M., Rivero D., Perez M., Bracho Fields H. Epidemiology and long-term consequences of hepatitis Delta virus infection in the Yuepa Indians of Venezuela.//Am J. Epidemiol. 1992.

32.Smedile A. Advances in hepatitis D virus biology and disease.- Pro. Liver Dis., 1994.

33.Castells L., Vargas V., Gonzalez A. et al. Long interval between HCV infection and development of hepatocellular carcinoma.-Liver, 1995.

34.Heptonstall J., Mortimer P.P. New virus, old story.-Lancet, 1995.

35.Wu J.-C, Chen T.-Z., Huang Y.-S. et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detected by polimerase chain reaction.//Gastroenterology, 1995.

36.Cooreman M.P. Hepatitis C virus: biological and clinical consequences of genetic heterogeneity-Scand.//J. Gastroenterol., 1996.

37.Zylberberg H., Pol S. Reciprocal interactions between human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections.//Clin. Infect. Dis., 1996.

38.Lee J.-H., Roth W.K., Zeuzem S. Evaluation and comparison of different hepatitis C virus genotyping and serotyping assays.//J. Hepatol.,1997.

39.Greenblatt M., Feitelson M. et al. Integrity of p53 in hepatitis B x antigen-positive and negative hepatocellular carcinomas. Cancer Res., 1997.

40. Hadziyannis S.J. Hepatitis D.//Clin Liver Dis. 1999.

41.Mast E.E., Alter M.J., Margolis H.S. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. Vaccine 1999.

42.Zoulim F., Trepo C. New antiviral agent for the therapy of chronic hepatitis B virus infection. Intervirology, 1999.

43.Fattovich G., Giustina G., Christensen E. et al and the European Concerted Action on Viral Hepatitis(Eurohep). Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. Gut 2000.

44.Gandhi M.J., Yang G.G., McMahan B., Vyas G. Hepatitis B virions isolated

with antibodies to the Pre-S1 domain reveal occult viremia in surface antigen negative / antibody- positive carriers by polymerase chain reaction.//Transfusion, 2000.

45.Rodrigues-Mendez M.L., Gonzales-Quintela A., Aguilera A., Barrio E. Prevalence, patterns and course of past hepatitis B virus infection in intravenous drug users with HIV -1 infection.//Am J Gastroenterol, 2000.

Информационно издательский отдел  
Северо-Осетинской государственной медицинской академии.  
Подписано в печать 31.10.06г. Тираж 50 экз.  
Формат издания 60x84 усл. печ. л. 1,3  
Заказ № 310