

Вирусные гепатиты

ПП Ставрополь - 2020

Вирусные гепатиты – системные болезни с первичным поражением печени

- Вирусные гепатиты – группа **полиэтиологических** антропонозных вирусных поражений печени с различными **механизмами** и **путями** передачи возбудителей.
- Причиной вирусного поражения печени м.б. различные вирусы (ЖЛ, герпес), но развитие манифестного поражения печени при них не постоянно.
- Клинико-морфологическая картина вирусных гепатитов характеризуется преимущественным развитием диффузного воспалительного процесса в печёночной ткани с соответствующими астеновегетативными общетоксическими проявлениями, желтухой, гепатоспленомегалией и рядом возможных внепечёночных поражений.



Вирусные гепатиты – системные болезни с первичным поражением печени

К возбудителям вирусных гепатитов относят вирусы различных таксономических групп; но всех их отличает способность преимущественно вызывать **специфические поражения клеток печени.**

Hepatitis A virus

Hepatitis B virus

Hepatitis C virus

Hepatitis D virus

Hepatitis E virus

Hepatitis G virus

Hepatitis TT virus

Hepatitis F virus

Hepatitis Sen virus

Актуальность:

- ✓ широкое распространение в мире;
- ✓ частая хронизация;
- ✓ высокая смертность от последствий ВГ;
- ✓ недостаточная эффективность противовирусной терапии;
- ✓ трудность диагностики;
- ✓ отсутствие специфической профилактики для многих ВГ.

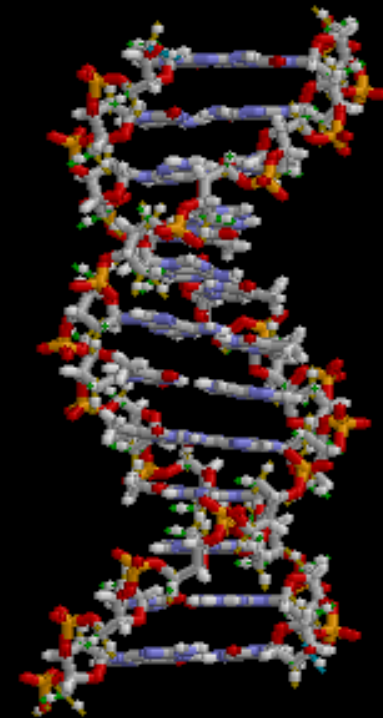







С учётом эпидемиологических особенностей выделяют вирусные гепатиты:

- С парентеральным механизмом передачи (В, С, D, G).
Пути передачи: трансфузионный, инъекционный, перинатальный и половой. Характерно хроническое течение заболевания и вирусоносительство.
- С энтеральным механизмом передачи (А, Е).
Пути передачи: пищевой, водный и контактный (м.б. гемотрансфузионный и половой пути заражения).
Инфекционные процессы – острые, без формирования вирусоносительства.

Вирусы гепатитов различают по характеру содержащихся в них нуклеиновых кислот:

- **ДНК**-содержащие – вирусы гепатитов В, ТТ, Sen
- **РНК**-содержащие – вирусы гепатитов А, Е, С, D, G, F.



Characteristic	Virus A	Virus B	Virus C	Virus D	Virus E
Illustration					
Type of nucleic acid	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Average incubation period (days)	30	70–80	50	30	40

Вирусные гепатиты



1962 – Бламберг, австр. АГ
1968 – Принс, связь АГ с сыв. Гепатитом
1970 – Дейн, обнаружил вирус ГВ

Энтеральные вирусные гепатиты

Вирус гепатита А

Вызывает острую инфекционную болезнь, характеризующуюся лихорадкой, поражением печени, интоксикацией, иногда желтухой и отличающуюся склонностью к эпидемическому распространению. Антропоноз.

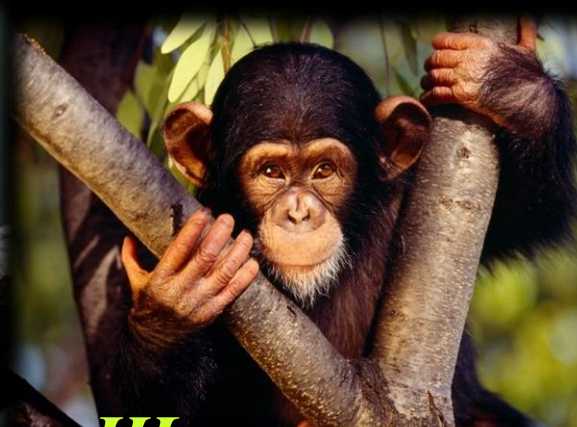
Устойчив при кипячении – 5 мин. В сухой среде сохраняется 1 нед, в жидкой – 3-10 мес, в экскрементах – до 30 сут.

Культивируют в культурах клеток, цикл репродукции более длительный, чем у энтеровирусов

Экспериментальная инфекция – мarmозеты, шимпанзе



7 **Мармозет**



Шимпанзе

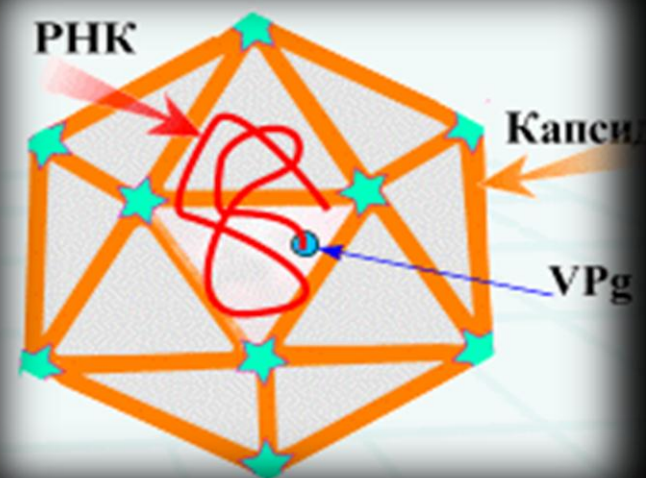
Структура ВГА



Открыт в 1973 г. Фейнстоуном как энтеровирус, в настоящее время **вирус гепатита А** относится к сем. ***Picornaviridae***, роду ***Hepatovirus***, является безоболочечным +РНК-содержащим вирусом сферической формы с диаметром 27-28 нм, обладает уникальной термостабильностью при 60 °.

Выделено 7 генотипов, из которых 1, 2, 3 и 7 изолированы от людей, а 4, 5 и 6 – от обезьян Старого Света (*Macaca fascicularis*, *M. rhesus*, *M. arctoides*, *Cercopithecus aethiops*).

Все 7 генотипов имеют один серотип – АГ – НААг. Это облегчает создание вакцины.

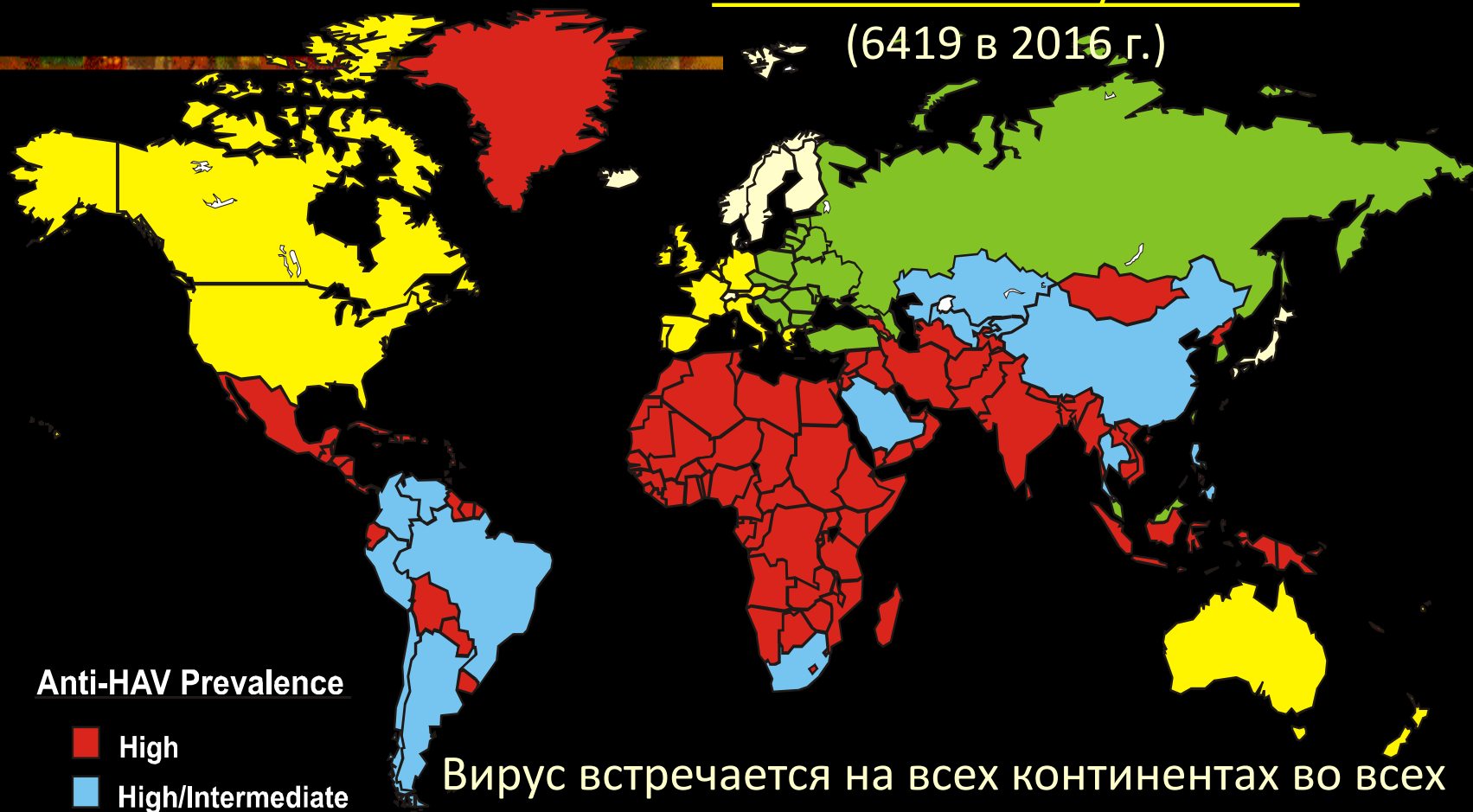


Географическое распространение ВГА

В 2018 г. в РФ 4165 случаев ВГА;

в 2017 г. - 8076 случаев ВГА

(6419 в 2016 г.)



Anti-HAV Prevalence

- High
- High/Intermediate
- Intermediate
- Low
- Very Low

Вирус встречается на всех континентах во всех странах, уровень зависит от культурного уровня

Эпидемиология ВГА

- Источник инфекции – больной человек .
- Основные пути передачи – бытовой, водный, алиментарный
- Механизм заражения – фекально-оральный

- Патогенез ВГА:**
- После орального заражения репликация вируса происходит в кишечнике, оттуда через портальную вену проникает в печень (**гепатотропизм**) и реплицируется в цитоплазме гепатоцитов.
 - Повреждение клеток печени возникает за счет прямого цитотоксического действия на гепатоциты.



Гепатоциты

Клиника: инкуб. период – 15-50 дней;
клиническое течение чаще лёгкое, до 5 лет – бессимптомное;
Продолжительность – 2-3 нед.
Хронизация и вирусоносительство не развиваются

Иммунитет при ВГА

- После инфекции или прививки формируется стойкий пожизненный иммунитет (IgG).
- В начале заболевания в крови появляются *IgM*, которые сохраняются в организме в течение 4-6 месяцев и имеют диагностическое значение.
- Помимо гуморального, развивается и местный иммунитет в кишечнике (*IgA*).
- У детей первого года жизни обнаруживаются антитела (*IgG*), полученные от матери через плаценту.
- Наиболее часто болеют дети с 1 года (особенно 3-12 лет в организованных коллективах) и молодые люди
- У большинства людей к **35-40** годам уже имеется активный иммунитет

Микробиологическая диагностика ВГА

Вирус ГА выявляется в сыворотке крови, желчи, фекалиях и цитоплазме гепатоцитов зараженных лиц. В крови и фекалиях больных вирус обнаруживается в конце инкубационного, в продромальном и в начальной фазе периода разгара болезни.

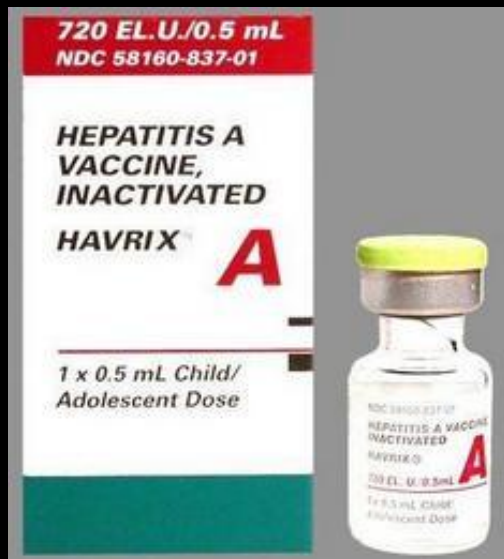
Материал д/исследования: испражнения, сыворотка крови, при летальном исходе – печень.

Специфическая диагностика ГА основана на определении:

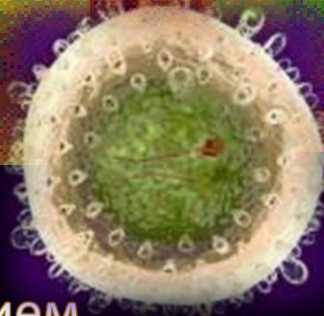
- **РНК** вируса ГА методом **ПЦР** в период вирусемии в крови и фекалиях;
- антител к вирусу класса М (**IgM**). Оба метода высокочувствительны и специфичны.
- Синтез IgM начинается еще до появления первых клинических симптомов и нарастает в острой фазе болезни, а затем титр IgM постепенно снижается, и они исчезают из циркуляции через 6-8 месяцев от начала болезни.

Специфическая профилактика ВГА

- **Специфическая пассивная** профилактика: иммуноглобулин по эпидпоказаниям. Иммунитет сохраняется около 3 мес.
- **Специфическая активная** профилактика: инактивированная культуральная концентрированная вакцина. Разработана также рекомбинантная генно-инженерная вакцина.
- **Вакцинные препараты:**
Havrix 1440 и 720 (Бельгия), Авахим (Франция), Vaqta (США), ГЕП-А-ин-ВАК (Россия) и др.



Вирусный гепатит Е (ВГЕ)



Антропонозная вирусная инфекция из условной группы фекально-оральных гепатитов, характеризующаяся поражением печени, острым циклическим течением и тяжёлыми проявлениями у беременных

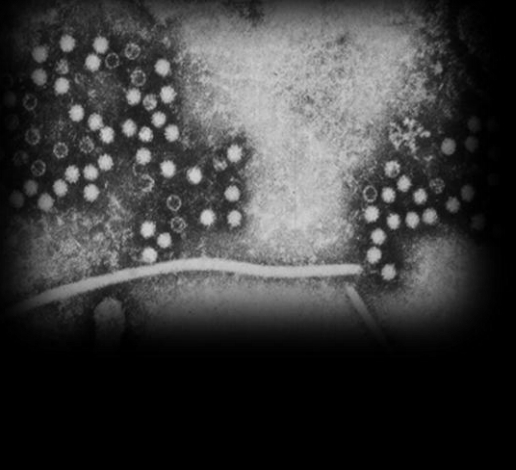
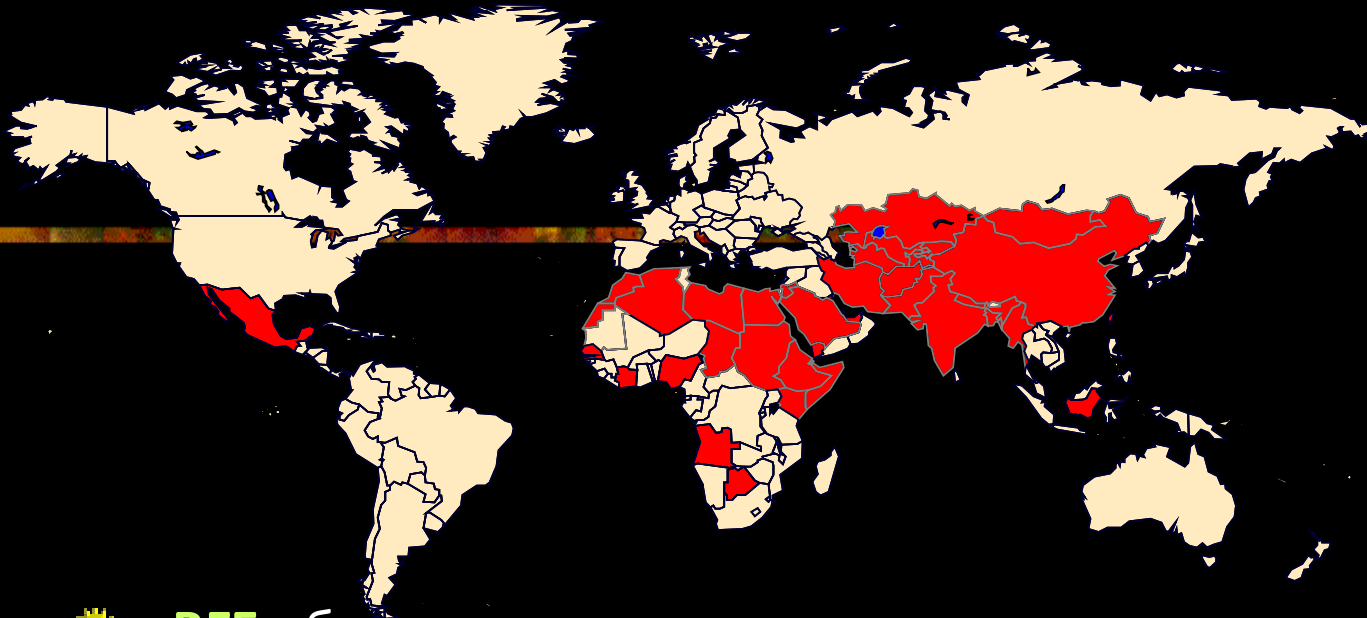
В мире ежегодно происходит 20 млн случаев инфицирования ВГЕ, что является причиной 3,3 млн симптоматических случаев гепатита Е, летальность – 3,3 %

Передача вируса происходит по фекально-оральному пути, главным образом через зараженную воду.

Вирус гепатита Е не имеет сходства с вирусом гепатита А, однако вызывает заболевание, имеющее сходную симптоматику (кроме проявлений у беременных)

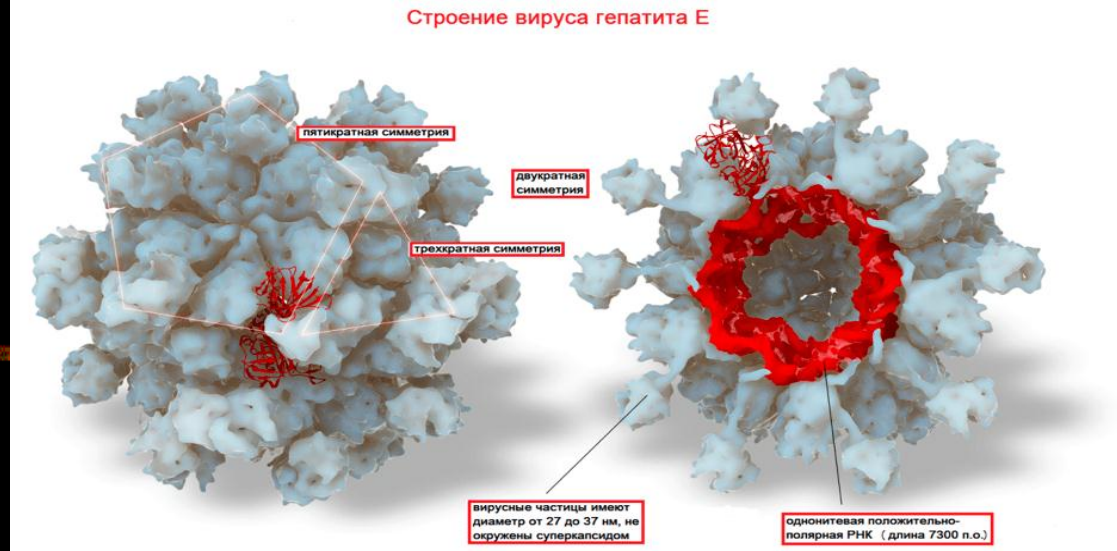
В Российской Федерации в 2018 г. – 157 случаев ВГЕ, в 2017 – 158, в 2016 г. – 113 случаев

География ВГЕ



- ☀ **ВГЕ** обнаруживается во всем мире, но его самая высокая распространенность отмечается в Восточной и Южной Азии
- ☀ **ВГЕ** обычно самоизлечивается ч/з 4-6 нед., но может развиваться в молниеносный гепатит (острую печеночную недостаточность).
- ☀ **ВГЕ** передается фекально-оральным путем, главным образом, через загрязненную воду.
- ☀ Возбудитель принадлежит к **виду *Orthohepevirus A* рода *Orthohepevirus***, происхождение которого датируется примерно 21 миллионом лет назад

Структура вириона ВГЕ



- Описан Балаяном в 1983 г.
- Вирион безоболочечный, сферический;
- Геном – однонитевая **плюс-РНК**, которая кодирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу, папаинподобную протеазу и трансмембранный белок, обеспечивающий внедрение вируса в клетку.
- Условно включён в род ***Calicivirus***, хотя в генетическом отношении он имеет существенные различия.
- Известно **4 типа** этого вируса – генотипы **1, 2, 3** и **4**. Генотипы 1 и 2 обнаружены только у людей. Вирусы генотипов 3 и 4 циркулируют среди многих животных (в том числе свиней, оленей), изредка вызывая заражение людей с ослабленным иммунитетом.

Эпидемиология ВГЕ

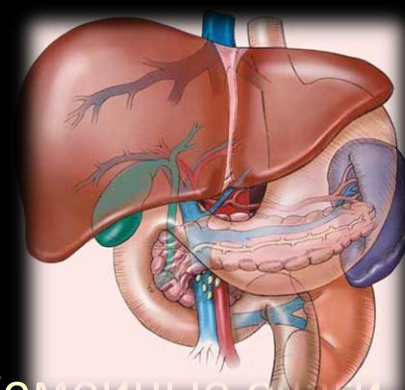
В местах нахождения гепатита Е наблюдаются два различных фона:

- районы с ограниченными ресурсами и частым загрязнением воды; - вспышки обычно следуют за периодами фекального загрязнения источников питьевой воды и могут затрагивать от нескольких сотен до нескольких тысяч человек; чаще связаны с генотипом 1.
- районы с безопасной питьевой водой – спорадические случаи в результате употребления в пищу не прошедшего достаточную термическую обработку мяса животных (включая печень животных, особенно свиную), и не связаны с заражением воды или других пищевых продуктов, чаще генотип 3.

Инкубационный период после воздействия ВГЕ составляет в среднем от 5 до 6 недель.

Инфицированные лица выделяют вирус в период начиная с нескольких дней до начала заболевания и заканчивая 3–4 неделями после него.

Эпидемиология ВГЕ



- Основной резервуар – человек;
- Источник инфекции – больной человек;
- Основной путь передачи – **водный, алиментарный**. Семейные очаги не регистрируются;
- Механизм передачи – фекально-оральный
- **За 2018 г. в РФ** зарегистрировано 157 случаев ВГЕ (158 в 2016)

В эпидемический процесс преимущественно вовлекаются лица в возрасте 15-40 лет, в основном мужчины.

Иммунитет после перенесенного заболевания продолжает изучаться - случаи хронической инфекции гепатита Е зарегистрированы у людей с ослабленным иммунитетом, особенно у получателей трансплантатов и иммуносупрессивных препаратов с инфекцией ВГЕ генотипа 3 или 4..

Клиника ВГЕ

- Инкубационный период: 2-6 нед. Умеренное поражение печени, интоксикация и, реже, желтуха. Хронизации процесса не наблюдают.
- Прогноз благоприятный, **кроме беременных**, у которых заболевание может привести к летальному исходу (смертность достигает 20-25 % и более).
- Наиболее опасен вирусный гепатит Е во **II и III триместрах** беременности. Течение желтушного периода быстро переходит в острую печёночную энцефалопатию, фазы которой быстро сменяют друг друга, и больные впадают в глубокую кому. Сильно выражен геморрагический синдром. Смерть плода наступает до рождения. Причины смерти: энцефалопатия и распространённая внутрисосудистая коагуляция.
- Случаи хронического ВГЕ зарегистрированы у людей с ослабленным иммунитетом, особенно у получателей трансплантатов и иммуносупрессивных препаратов с инфекцией ВГЕ генотипа 3 или 4.

Диагностика ВГЕ

- Подтвердить гепатит Е можно путем обнаружения в крови больного anti-HEV Ig M к вирусу гепатита Е (ИФА).
- ПЦР с обратной транскрипцией (RT-PCR) для обнаружения РНК вируса (HEV RNA) в крови или стуле больных

Маркеры гепатита Е (HEV)

- анти-ВГЕ IgM - маркер острой инфекции
- анти-ВГЕ IgG - маркер, свидетельствующий о предыдущей встрече с ВГЕ и о наличии иммунитета к этой инфекции
- Ag ВГЕ - маркер наличия ВГЕ
- РНК ВГЕ - маркер наличия ВГЕ и его активной репликации

Лечение ВГЕ

- Отсутствует **специфическое лечение**, способное изменить течение острого гепатита. Поскольку гепатит Е обычно самоизлечивается, госпитализация, как правило, не требуется.
- Однако люди со фульминантным гепатитом и **беременные женщины** могут получить преимущества от лечения противовирусным препаратом **рибавирином**. В определенных случаях также успешно используется **интерферон**.
- **Беременным** – введение специфического Ig.
- **Специфическая профилактика** – нет. В 2011 г. в Китае зарегистрирована рекомбинантная субъединичная вакцина, однако в других странах она не сертифицирована.

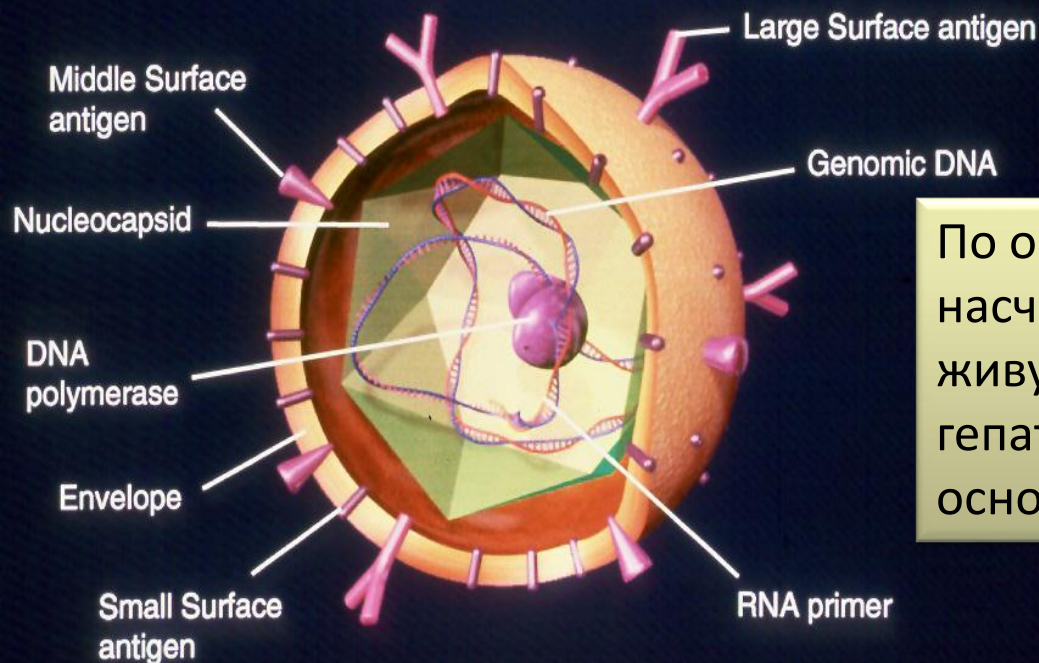
Парентеральные вирусные гепатиты

Группа острых инфекционных заболеваний человека, протекающих циклически, вызываемых вирусами **B, C, D, G, TTV, F?**, передающихся преимущественно гемоконтактным механизмом, и характеризующихся тем, что центральное место в клинической картине занимает поражение печени

Из информационных бюллетеней ВОЗ (01.2018 г., 19.07.2019 г.):

- В настоящее время в мире живет около 400 миллионов людей с парентеральными гепатитами,
- эта болезнь ежегодно уносит 1,45 миллиона человеческих жизней, являясь, таким образом, одной из основных причин смерти.
- гепатит В и С вместе приводят примерно к 80 % всех случаев смерти от рака печени;
- Доля диагностированных случаев хронического гепатита < 5 %;
- большинство людей не знает свой гепатит-статус. Простые и эффективные стратегии и средства тестирования отсутствуют, в результате менее 5 % живущих с хроническим гепатитом, знают об этом.

Hepatitis B Virus



Вирусный гепатит В

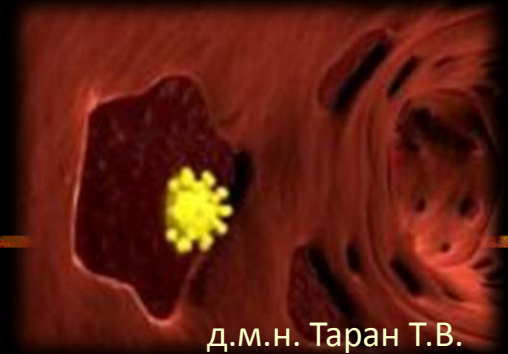
По оценкам ВОЗ, в **2015 г.** в мире насчитывалось **257 млн** человек, живущих с хронической инфекцией гепатита В; умерло **887 тыс.** чел., в основном – цирроз и рак печени

Гепаднавирусы (семейство *Hepadnaviridae*) относятся к **обратно транскрибирующимся** ДНК-содержащим вирусам; **вирус гепатита В** (ВГВ, HBV) обладает **строгим тропизмом к печени.**

В 2018 г. в РФ зарегистрировано 993 случая ОГВ (в 2017 г. – 1276), 13615 случая ХГВ (в 2017 г. – 14073), носительство – 12877 случаев (в 2017 г. – 14859, в 2016 г. – 17104 случая)

- **Гепатит В - антропонозная вирусная инфекция с парентеральным механизмом заражения, которая может протекать в форме вирусного носительства, острой и хронической форм и характеризуется **иммунологически опосредованным поражением гепатоцитов** с возможным развитием острой печеночной недостаточности, хронического гепатита, цирроза печени и первичного рака печени (гепатоцеллюлярной карциномы).**
- Впервые вирус был обнаружен под ЭМ в 1970 г. Дейном.
- На **поверхности поверхностного HBsAg** имеется рецептор, состоящий из полимеризованного **человеческого альбумина**, он служит для прикрепления HBsAg к аналогичному альбуминовому рецептору на поверхности **гепатоцита**. Это обеспечивает гепатотропность ВГВ и ограниченный круг хозяев (человек и человекообразные обезьяны)

Гепатит В является серьезным фактором профессионального риска для работников здравоохранения!



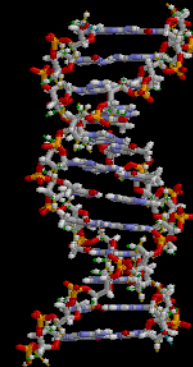
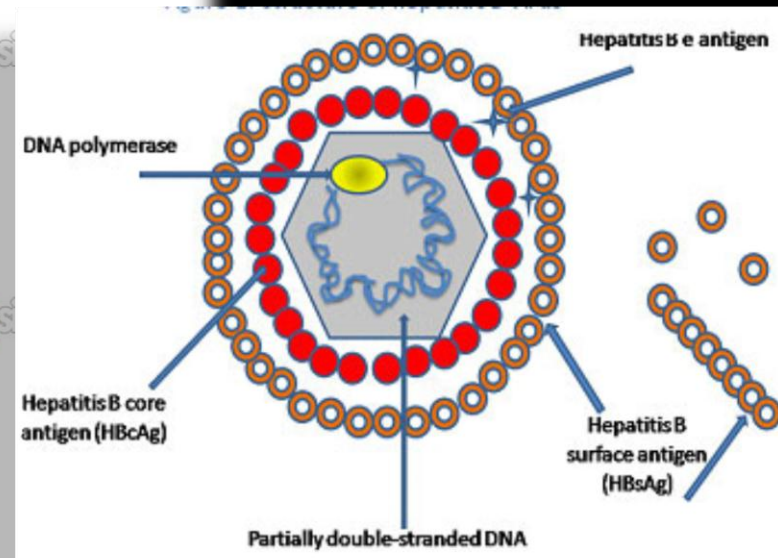
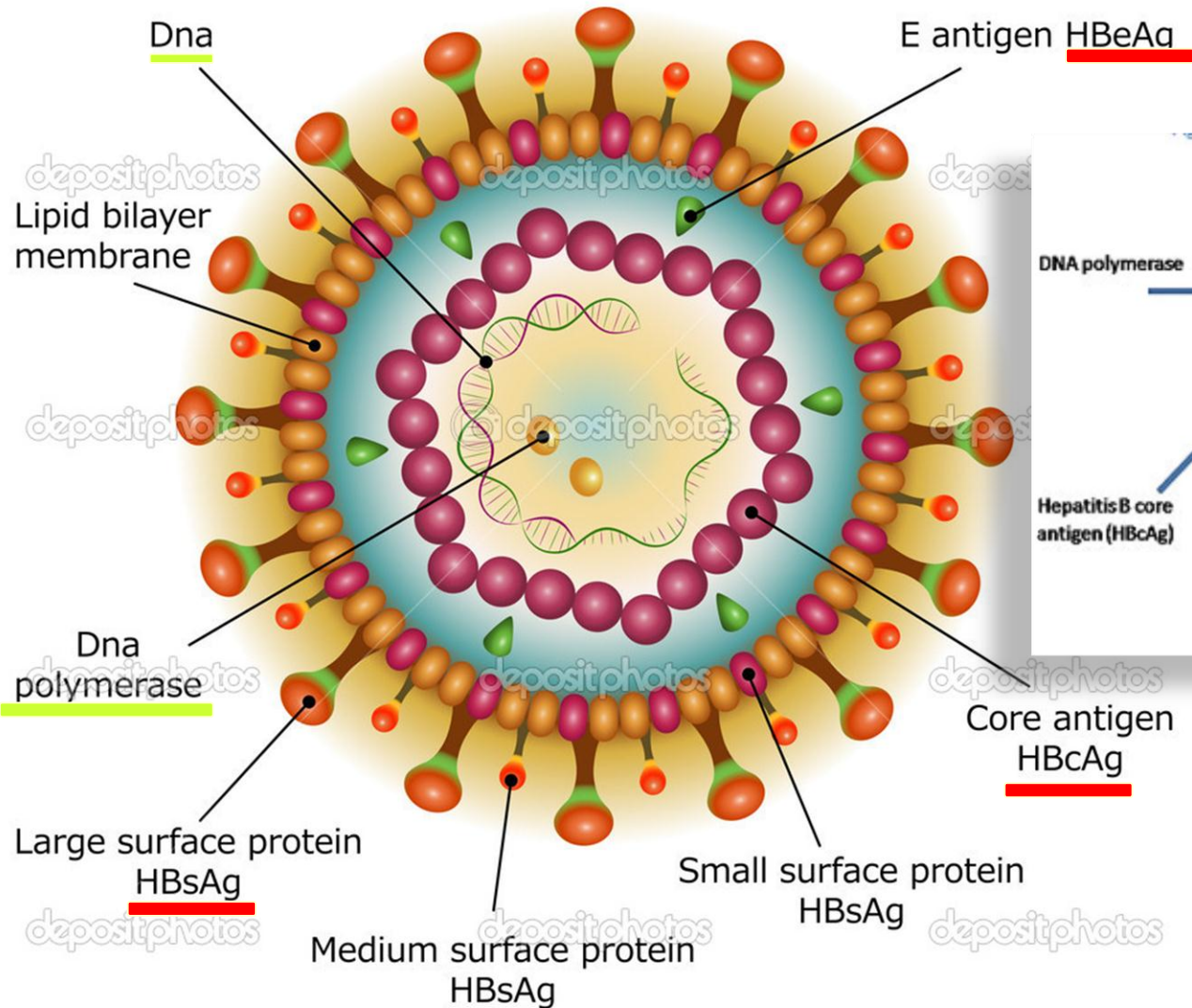
ВГВ. Основные факты

- По состоянию на 2016 г. о наличии у них инфекции в мире знали 27 млн человек (10 % людей, предположительно живущих с гепатитом В), и 4,5 млн (16,7 %) диагностированных лиц проходили лечение.
- Гепатит В можно предотвратить с помощью безопасных, доступных и эффективных вакцин.
- Заражение в зрелом возрасте приводит к развитию хронического гепатита менее чем в 5 % случаев (у 20–30 % взрослых с хронической инфекцией развивается цирроз и/или рак печени.), в то время как инфекция в младенческом возрасте и раннем детстве приводит к хроническому гепатиту примерно в 95 % случаев.

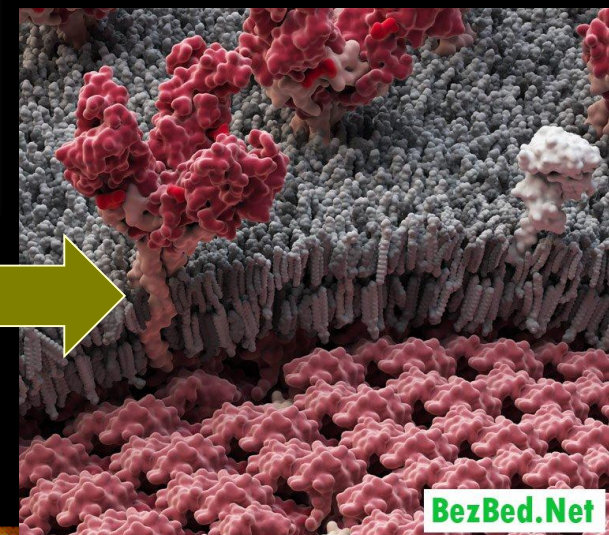
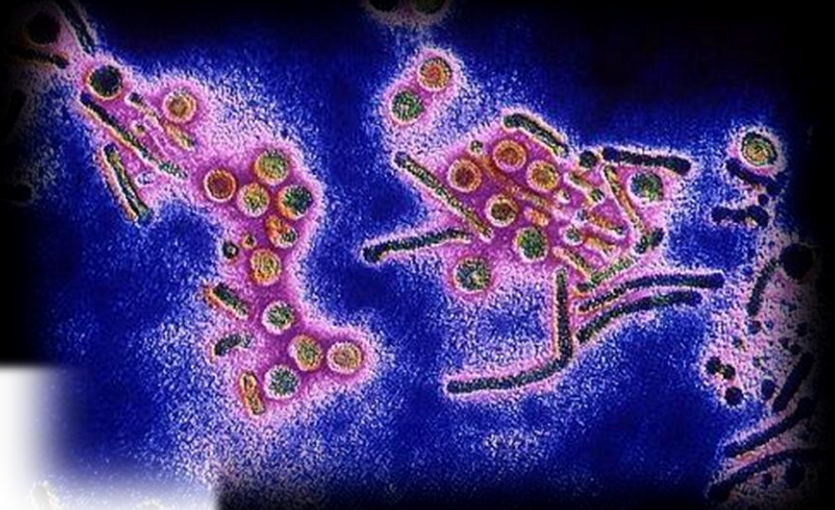
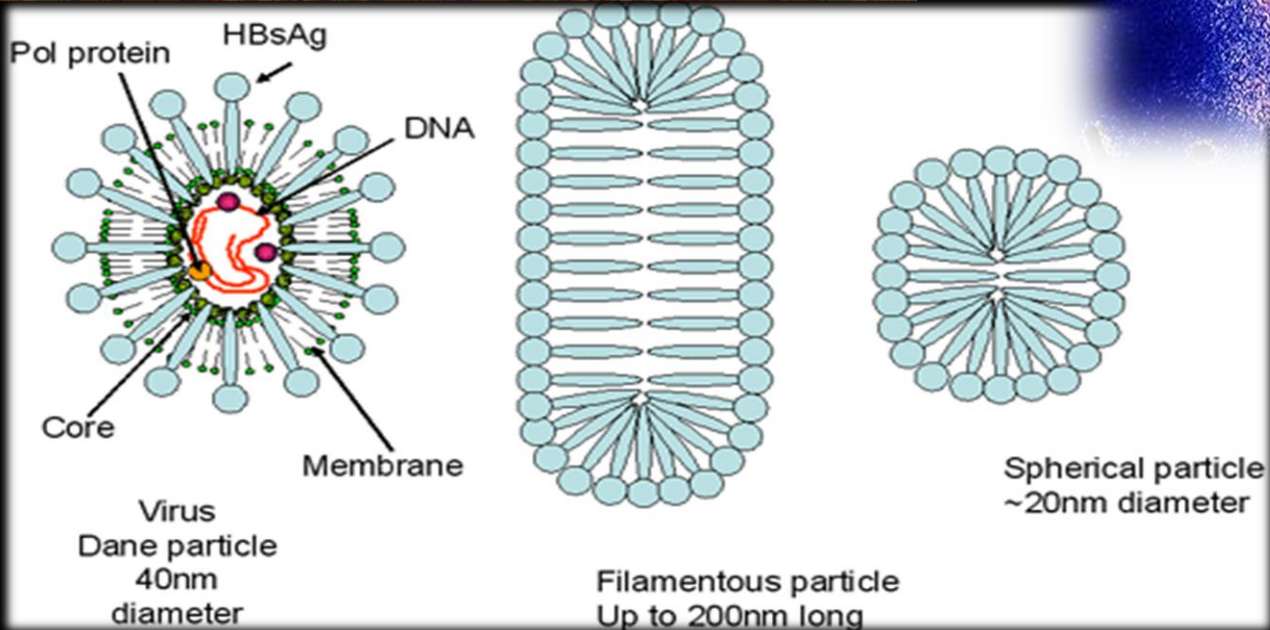
Hepatitis B Virus

Baltimore Group VII (dsDNA-RT)

Структура вируса ГВ



Hepatitis B virus particles



HBsAg имеет рецептор, состоящий из полимеризованного человеческого альбумина

Репродукция ВГВ

- Вирус гепатита В не репродуцируется в культурах клеток и куриных эмбрионах (только в **онкоклеточных** культурах).
- Репликация и транскрипция вирусного генома происходит в **ядрах** гепатоцитов. При этом короткая цепь в кольцевой молекуле ДНК достраивается по длинной цепи с помощью ДНК-полимеразы, после чего начинается репликация обеих нитей.
- Необычным является возможность **транскрибирования с вирусной ДНК молекулы РНК**, выполняющей функцию матрицы для синтеза вирусной ДНК путем обратной транскрипции. Это происходит при участии имеющегося в зараженных гепатоцитах фермента обратной транскриптазы, происхождение которой неизвестно.
- Данный процесс, понятный в случае РНК-содержащих вирусов, которые с помощью обратной транскрипции получают возможность встроить свой геном (ДНК- транскрипт) в хромосому клетки хозяина (например, ретровирусы), остается загадочным для ДНК-содержащего вируса гепатита В.

Резистентность ВГВ

Вирус ГВ при -20°C вирус сохраняется десятилетиями, при нагревании до 60°C – до 1-5 ч. Сухожаровая камера (160°) – в теч. часа, автоклавирование (120°) – в теч. 45 мин, кипячение – 20 мин.

Вирус гепатита В сохраняет инфекционность в сыворотке крови при $30-32^{\circ}\text{C}$ в течение 6 месяцев

Концентрация возбудителя гепатита В в крови в разгар болезни крайне высока: 1 мл крови содержит 1.000.000.000.000 вирусов. Одной капли такой крови достаточно, чтобы заразить сотни людей.

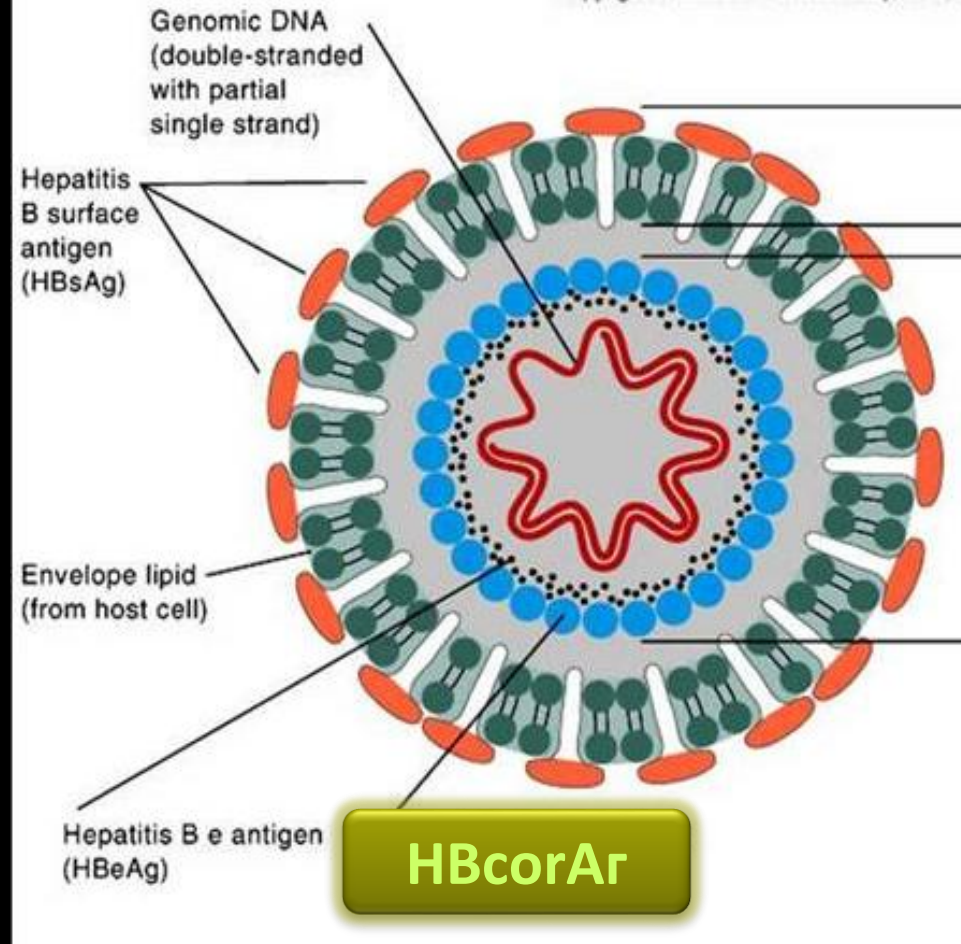
Оказавшись, скажем, на бритве или пилке для ногтей, вирус до нескольких недель сохраняет опасность. Именно благодаря такой живучести он так распространен в природе

Следовательно, использование одноразового инструментария и материалов спасает от многих проблем!

Вирус чувствителен к действию формалина, эфира, хлорамина

HBcorAg

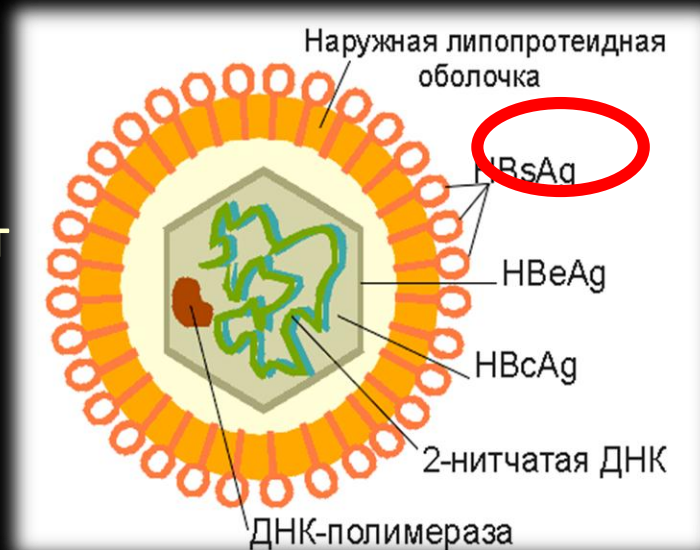
- Сердцевинный HBcorAg (HBcAg), нуклеопротеид, содержится в сердцевине вирионов, находящихся в ядрах гепатоцитов, не поступает в кровь. Его можно обнаружить только в зараженных вирусом гепатоцитах.



- Высокие титры IgM к HBcorAg в крови указывают на наличие «**свежей**» инфекции.

НВе-Аг

- НВе-Аг также является сердцевинным Аг, производным НВс_{ог}-Аг (отщепляется от НВс-Аг при его прохождении через мембрану гепатоцитов, вследствие чего обнаруживается в крови).



НВе-Аг появляется в сыворотке в инкубационном периоде, сразу после появления HBsAg.

Появление **НВе-Аг в крови** связано с **репликацией** вируса в гепатоцитах и расценивается как наиболее чувствительный диагностический показатель **активной острой** инфекции или **активизации хронической**.

- Лица с **HBs-АГ** в крови представляют собой самую высокую эпидемическую опасность – оказалось, что **инфекционность сывороток крови с HBsAg в 10^6 раз выше**, чем с **анти-HBs**.
- Предполагают, что у матерей, больных ВГВ, **HBsAg**, проходя через плаценту, вызывает у ребенка развитие иммунной толерантности к вирусу, приводящей к развитию первично хронического ВГВ.
- Таким образом, **обнаружение HBsAg** свидетельствует о **репликации** вируса гепатита В в гепатоцитах и очень **высокой инфекционности пробы**.
- ❖ **HBx-АГ** – трансактиватор, опосредует злокачественную трансформацию клеток печени. Слабо изучен.

Вирулентность вируса ГВ

Особенностью вируса является его высокая инфекциозность - восприимчивость людей к ВГВ очень высокая.

Для заражения ВГВ достаточно 10-100 вирусных частиц (или **0,0001 мл** инфицированной крови).

Восприимчивый контингент – все, кроме вакцинированных и переболевших.

Наиболее восприимчивы дети первого года жизни.

На одном из конгрессов инфекционистов прозвучало образное высказывание: если капля крови с **НВеАГ вируса** ГВ попадет в 50-метровый бассейн, то получившийся раствор вполне сможет инфицировать здорового человека, будучи занесен в его кровь (на самом деле хлор инактивирует ВГВ).

Несмотря на наличие эффективной вакцины ВГВ остается серьезной проблемой в мире

Эпидемиология ХГВ меняется и возрастает доля НВеАг отрицательных форм заболевания

Течение ХГВ отличается вариабельностью

В настоящее время прогноз для больных, страдающих ХГВ, неблагоприятен и необходимо улучшать методы его лечения

Кто подвергается риску развития хронической болезни?

- Вероятность того, что вирусная инфекция гепатита В станет хронической, зависит от возраста, в котором человек приобретает инфекцию. С наибольшей вероятностью хронические инфекции развиваются у **детей**, инфицированных гепатитом В в возрасте до шести лет:
 - хронические инфекции развиваются у **80–90 %** детей, инфицированных в течение первого года жизни; [?]
 - хронические инфекции развиваются у **30–50 %** детей, инфицированных в возрасте до 6 лет.
 - среди **взрослых** людей [?] хронизация процесса развивается у **< 5 %** инфицированных взрослых людей, здоровых в остальных отношениях;
 - **15-25 %** взрослых людей, хронически инфицированных в детстве, умирают от связанных с ВГВ **рака** или **цирроза печени** в среднем в течение 20 лет после заражения.

Факторы передачи:

контаминированная кровь, слюна, слезная жидкость, сперма, фекалии, моча, грудное молоко, спинномозговая жидкость – т.е. практически все биологические жидкости

Пути передачи:

- Парентеральный (не медицинские процедуры, медицинские инъекции)
- Половой (гомо- и гетеросексуальные контакты)
- Перинатальный (во время родов)

Передача вируса

Общие иглы	Приспособления для приема наркотиков	Переливание крови до 1992 – донорская кровь, продукты крови, процедура переливания
При половом контакте (1-3%)	Медработники – случайные уколы заражёнными иглами	Общие бытовые принадлежности – бритвы и зубные щётки
От матери ребёнку <5%	Татуировки и пирсинг	Можно проследить менее 10% путей заражения

Группы риска ВГВ



Восприимчивый контингент – все, кроме вакцинированных и переболевших.

Патогенез ВГВ

- Инфекционный процесс наступает после проникновения вируса **в кровь**. ВГВ из крови эндоцитозом проникает в гепатоцит. Там происходит достраивание плюс-нити ДНК ДНК-полимеразой до полноценной структуры, после чего возможно развитие **2-х типов вирусной инфекции: интегративной и продуктивной**.
- **Интегративная** инфекция сопровождается *интеграцией* кольцевой ДНК вируса в хромосому гепатоцита с образованием провируса. При этом происходит синтез *HBsAg*. Клинически это проявляется вирусоносительством, показателем которого является обнаружение в крови **HBsAg**. Следствием вирусоносительства может быть развитие первичного рака печени, при этом в крови начинает определяться **HBxAg**.

Патогенез ВГВ (продолжение)

- В процессе **продуктивной** инфекции происходит репликация вируса. Клинически это проявляется активным инфекционным процессом в виде острого или обострения хронического гепатита, маркером которых служит появление в крови **HBeAg** и анти-**Hbc** IgM.

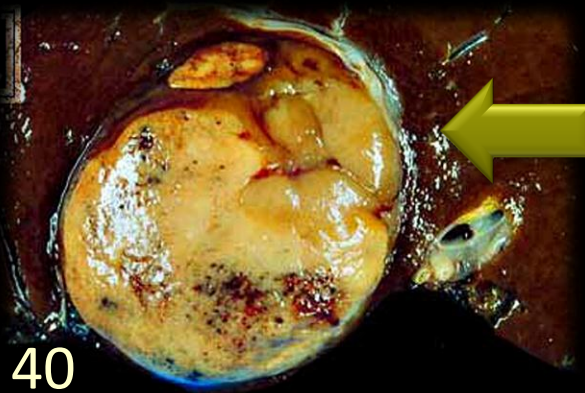
HbcAg совместно с антигеном видовой специфичности I класса HLA являются непосредственной мишенью на мембранах гепатоцитов для сенсibilизированных цитотоксических Т-лимфоцитов.

Их презентация на мембранах гепатоцитов, а также активный синтез аутоиммунных АТ к измененным тканям печени и отдельным субклеточным структурам (митохондриям) инициируют цитотоксические реакции.

Указанный механизм является ведущим в цитолизе гепатоцитов.

Иммунитет при ВГВ

- **Гуморальный**, представленный АТ к НВ_s-Аг, которые образуются как в процессе активной вирусной инфекции, так и у носителей, защищают гепатоциты от вируса, элиминируя его из крови.
- **Клеточный** (основная роль принадлежит НВ_c-Аг) – освобождает организм от инфицированных гепатоцитов благодаря цитолитической функции эффекторных CD8 Т-лимфоцитов, а выделяемые ими цитокины вызывают угнетение репликации вируса.
- У лиц с хроническим персистирующим гепатитом В отсутствует выраженный Т-клеточный иммунный ответ.



40

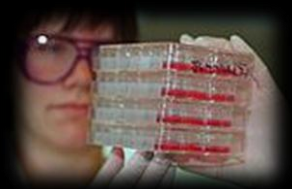
Гепатоцеллюлярная карцинома

Цирроз печени



20 марта 2020

д.м.н. Таран Т.В.



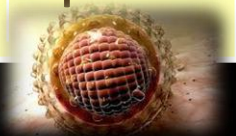
Диагностика гепатита В

- У пациентов с **клинически** проявляющимся гепатитом титр **HBsAg** сначала растет, а затем (по мере развития иммунных реакций) снижается.
- **АТ к HBsAg** можно выявить только через неск. нед., что объясняется их активным связыванием в ИК. В течение этого периода (так называемого «окна», длительность от 3-4 мес. до года) можно обнаружить лишь **АТ к HBcorAg**. Анти-HBs служат критерием **ретроспективного** подтверждения ранее перенесенного ГВ.
- Обнаружение **анти-HBs** в сочетании с **анти-HBe** рассматривают как надежный критерий развития постинфекционного протективного **иммунитета**, выздоровление после острого ГВ.
- Ранее появление **анти-HBs** сразу после исчезновения **HBsAg** указывает на **неблагоприятный** прогноз.

Маркеры гепатита В

Все АГ вируса гепатита В и образующиеся к ним АТ являются **маркерами инфекционного процесса**. Различные сочетания этих маркеров характеризуют определенную стадию течения процесса.

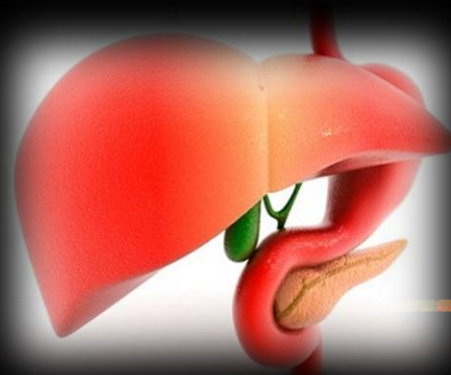
HBsAg	Острая инфекция. Хроническая инфекция Контакт с вирусом. Носительство вируса
Анти-HBsAg	Перенесенная инфекция. Поствакцинальный иммунитет
Анти- HBc Ig M	Активная репликация вируса
Анти- HBc Ig G	Предыдущая встреча с вирусом
HBeAg	Активная репликация вируса. Высокая инфекциозность сыворотки крови. Высокий риск перинатальной передачи
Анти -HBeAg	Завершённая репликация вируса (исключая мутантные формы)
ДНК-HBV	ПЦР. Наличие возбудителя и его активная репликация



Лечение HBV



1. Рекомбинантный **α-2 интерферон** по 3 МЕ 1 раз/3 суток в/м. (более эффективно, но и гораздо дороже, пегилированный ИФН, 1 раз в неделю) – иммуностимулирующее и противовирусное действие.
2. **Аналоги нуклеозидов** – препараты с прямым противовирусным действием (в виде таблеток) – ламивудин, адэфовир, **энтекавир**, телбувидин, **тенофовир** – в течение нескольких лет – подавляют репликацию вируса.
3. Комбинация ИФН с ламивудином (1+2)



Лечение ВГВ

- ВОЗ рекомендует использовать пероральные препараты **тенофовир** или **энтекавир** — наиболее эффективные препараты для подавления вируса гепатита В.
- Вместе с тем в большинстве случаев терапия не позволяет добиться полного излечения гепатита В, а только подавляет репликацию вируса. Поэтому большинство пациентов, которые начинают лечение от гепатита В, должны продолжать его на протяжении всей жизни.
- Во многих регионах с ограниченными ресурсами доступ к диагностике и лечению гепатита В по-прежнему затруднен. В 2016 г. из 257 млн ВГВ-инфицированных, о своем диагнозе знали 10,5% (27 млн). У диагностированных лиц глобальный охват лечением составил 16,7% (4,5 млн). Многим пациентам диагноз ставится уже при наличии прогрессирующего заболевания печени.

Специфическая профилактика ВГВ

- **Пассивная иммунизация.** Лицам, контактировавшим с инфицированным материалом и носителями HBsAg (включая половых партнеров и детей, родившихся от HBsAg-положительных матерей), вводят специфический Ig (HBIG).
- **Активная иммунизация** – с 1982 года доступна **вакцина** против гепатита В. Эта вакцина эффективна в предотвращении инфекции и ее хронических последствий на 95 % и является первой вакциной против одного из основных видов рака человека.
- **Вакцина** имеет чрезвычайно высокие показатели безопасности и эффективности. Начиная с 1982 г. во всем мире было использовано более 1 млрд доз вакцины против гепатита В. Во многих странах, в которых доля детей с хронической инфекцией гепатита В составляла 8 -15 %, вакцинация позволила снизить уровень хронической инфекции у привитых детей до менее 1 %.
- **Иммунологическая память** (иммунитет) – **20 и более лет.**

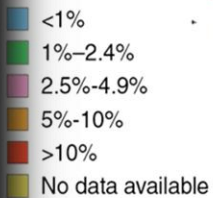
- ВОЗ рекомендует прививать от гепатита В всех детей грудного возраста, желательно в течение первых 24 часов. Охват плановой иммунизацией детей грудного возраста против гепатита В вырос во всем мире и в 2017 г. составил 84 % (охват третьей дозой вакцины). Низкая распространенность хронической ВГВ-инфекции у детей в возрасте до пяти лет может быть объяснена широким применением вакцины против гепатита В. В большинстве случаев рекомендуется придерживаться одной из следующих двух схем вакцинации:
 - трехдозовая схема вакцинации от гепатита В, при которой первая доза (моновалентной) вакцины вводится при рождении, а вторая и третья дозы (моновалентной или комбинированной вакцины) вводятся одновременно с первой и третьей дозами АКДС;
 - четырёхдозовая схема, при которой первая доза моновалентной вакцины вводится при рождении, после чего вводятся три дозы моновалентной или комбинированной вакцины, обычно вместе с другими плановыми прививками грудного возраста.
- Полный курс вакцинации вызывает повышение уровня защитных антител у более чем 95 % младенцев, детей и молодых людей. Защита сохраняется на протяжении как минимум 20 лет и, вероятно, в течение всей жизни. В связи с этим ВОЗ не рекомендует проводить повторные прививки лицам, прошедшим трехдозовую вакцинацию.

В странах с низкой или средней эндемичностью вакцинация показана всем непривитым детям и подросткам в возрасте до 18 лет. В этих странах вероятность заражения среди представителей групп повышенного риска является более высокой, и им также следует пройти вакцинацию. К этим **группам риска относятся:**

- лица, которым часто требуются кровь или продукты крови, пациенты, находящиеся на диализе, и реципиенты трансплантации солидных органов;
- заключенные в местах лишения свободы;
- потребители инъекционных наркотиков;
- лица, имеющие бытовые и половые контакты с людьми с хронической ВГВ-инфекцией;
- лица, имеющие несколько половых партнеров;
- медицинские работники и другие лица, которые могут иметь контакты с кровью и продуктами крови при исполнении служебных обязанностей;
- не прошедшие полный курс прививок от гепатита В лица, совершающие поездки в районы, эндемичные по гепатиту В (этой категории лиц рекомендуется перед поездкой пройти вакцинацию).

Вирусный гепатит С

У лиц с хронической инфекцией ВГС (до 85 % всех заболевших острым ВГС) риск цирроза печени составляет 15-30 % в пределах 20 лет от инфицирования.



- Гепатит С встречается во всем мире. В наибольшей степени им затронуты регионы Африки, а также Центральной и Восточной Азии.
- Наиболее затронутыми регионами являются Регион Восточного Средиземноморья и Европейский регион ВОЗ – показатели распространенности составляют 2,3 % и 1,5 %, соответственно. Уровни распространенности инфекции ВГС в других регионах ВОЗ варьируются от 0,5 % до 1,0 %.
- Вирус гепатита С имеет многочисленные генотипы (более 15), и их распределение зависит от региона
- [«Гепатит С», Инф. бюлл. ВОЗ, 09.07.2019].

Хронические ВГ

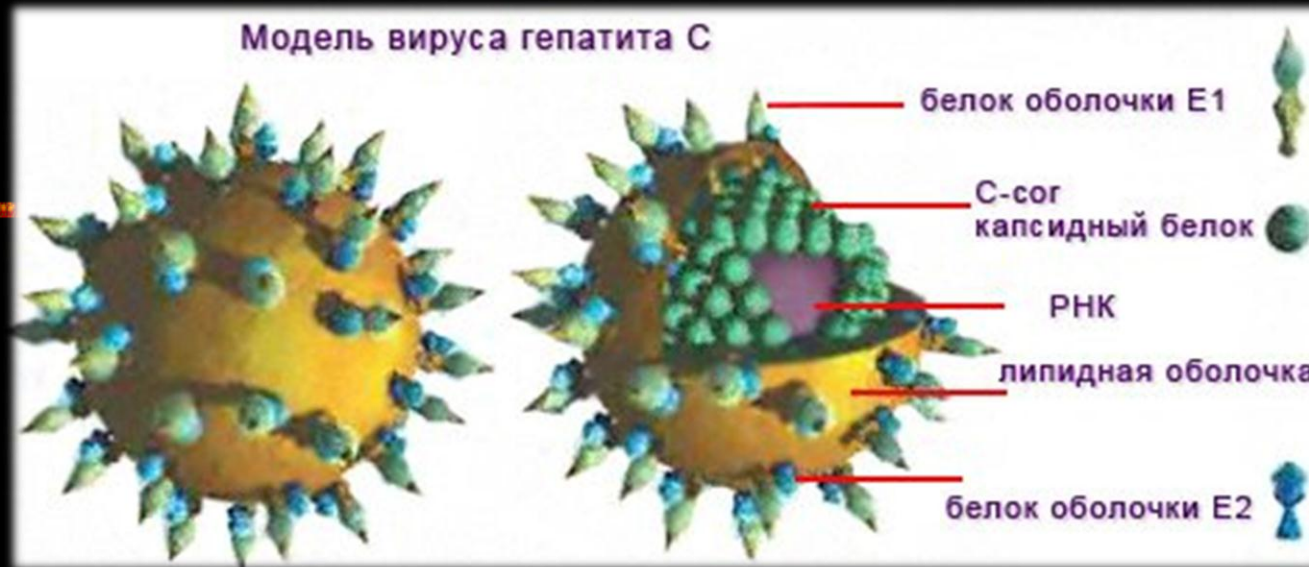
- В последние годы на территории РФ при значительном снижении активности эпидемического процесса, проявляющегося острыми формами вирусных гепатитов, продолжают регистрироваться высокие уровни заболеваемости **впервые выявленными хроническими формами вирусных гепатитов (ХВГ)** с тенденцией к снижению.
- Всего в 2017 году зарегистрировано 65,1 тыс. случаев ХВГ (в 2016 г. – 68,1 тыс. сл.), заболеваемость составила – 44,42 на 100 тыс. населения (2016 г. – 46,53)
- В этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев ХВГ преобладает хронический гепатит **С** (ХГС), с начала регистрации (1999 г.) до 2017 года его доля **возросла** с 54,8 до 77,97 % (в 2016 г. – 77,7 %), доля хронического гепатита **В** (ХГВ) **снизилась** с 38,0 % в 1999 году до 21,5 % в 2017 году.

Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017-году»

- В 2018 в РФ кол-во впервые выявленных **хронических** гепатитов (В+С) составило **61866** случаев; из них – **хронического ВГС – 48012** (в 2017 – 50777 случаев впервые выявленных случаев ВГС), что 3,5 раза превысило кол-во впервые выявленного хронического ВГВ..
- **Острый ВГС в 2018 г. – 1624 случая** (в 2017 – 1785 случаев).
- Согласно данным, представленным субъектами в программе сбора, хранения и обработки эпидемиологической информации по вирусным гепатитам (АИС «Вирусные гепатиты»), в Российской Федерации в 2009–2018 гг. ежегодно регистрировалось более 2 тыс. **сочетанных** форм вирусных гепатитов, отличающихся более тяжелым течением и исходами. Более **70 %** из них составили сочетанные формы ХГВ, ХГС и носительства ВГВ.

Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году»

Структура вириона ГС и антигенная структура (Сем. *Flaviviridae*, род – *Hepacivirus*)



- Гликопротеины оболочки (gp-антигены), **E1** (содержит гемагглютинин) и **E2**.
- Сердцевинный антиген НСс-Аг (core-антиген)
- Неструктурные белки: NS2, NS3, NS4, NS5.
- Геном: +РНК. На основании различий нуклеозидных последовательностей в области ядра вируса выделяют более **15 основных генотипов** вируса, более **80 субтипов** и множество **вариантов**
- Различия в генотипе (и подтипе) вируса определяют тяжесть заболевания, ответную реакцию на лечение, взаимодействие вируса с хозяином.

Наиболее вирулентен 1b генотип (в России это преобладающий генотип) – сочетается с более высоким уровнем виремии и низким ответом организма на лечение интерфероном альфа.

Культуральные свойства – вирус гепатита С не растет на куриных эмбрионах, не обладает гемолитической и гемагглютинирующей активностью.

Трудно адаптируется к культивированию в культуре клеток.

Экспериментальной моделью является шимпанзе.

Резистентность. Вирус ГС чувствителен к эфиру, детергентам, УФ-лучам, нагреванию до 50 °С.

Во всем мире хронической инфекцией гепатита С страдают 71 миллионов человек.

Гепатит С является основной причиной рака печени.

Наиболее вирулентен 1b генотип (в России это преобладающий генотип) – сочетается с более высоким уровнем виремии и низким ответом организма на лечение интерфероном альфа.

Культуральные свойства – вирус гепатита С не растет на куриных эмбрионах, не обладает гемолитической и гемагглютинирующей активностью.

Трудно адаптируется к культивированию в культуре клеток.

Экспериментальной моделью является шимпанзе.

Резистентность. Вирус ГС чувствителен к эфиру, детергентам, УФ-лучам, нагреванию до 50 °С.

Во всем мире хронической инфекцией гепатита С страдают 71 миллионов человек.

Гепатит С является **основной причиной рака печени**. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. от гепатита С умерли приблизительно 399 000 человек, главным образом от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени).

Эпидемиология ВГС



- Эпидемиология ВГС аналогична инфекциям, вызванным ВГВ.
- Основные отличия – более низкая способность ВГС к передаче от беременной плоду и при половых контактах; для заражения ВГС требуется бо́льшая инфицирующая доза, чем при гепатите В.
- Наиболее часто ВГС передается у наркоманов (38-50 %), при переливании крови (10 %), трансплацентарно (10 %), половым путем (7 %).
- В мире насчитывается более 500 млн носителей ВГС.

Высокий уровень HCV среди наркоманов, которые начали вводить наркотики парентерально даже совсем недавно, свидетельствует об очень „высокой эффективности” этого пути передачи HCV



Эпидемический процесс при ВГС формируется за счет действия нескольких категорий источников инфекции:

- больных хроническими формами инфекции (хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома);
- больных острыми формами;
- носителей вируса.

Больные **хроническим гепатитом** являются самыми опасными источниками инфицирования в течение длительного времени.

ВГС **не** передается через грудное молоко, пищевые продукты, воду или при безопасных контактах (объятиях, поцелуях и употреблении продуктов или напитков совместно с инфицированным лицом).



Hepatitis C virus
Acute infection

15%

Recovery and
clearance

85%

Persistent infection

↓

Chronic hepatitis

6%

Liver failure

20%

Cirrhosis

4%

Hepatocellular
carcinoma



Причины частой (до 85 %) хронизации ВГС

- Вирус ГС способен к длительному персистированию, что обуславливает высокий процент хронизации – в 55-85 %. Механизмы неэффективной элиминации вируса изучены недостаточно, однако известно, что:
 - устойчивость вируса не связана с его интеграцией в геном хозяина;
 - вирус ГС реплицируется с высоким уровнем мутаций, в результате возникает несколько иммунологически различающихся вариантов или **квази-видов**, благодаря которым вирус избегает иммунного надзора.
 - формирование **интерферонорезистентных квазиразновидностей** обуславливает неэффективность терапии.
 - низкий уровень виремии, свойственный данной инфекции, способствует **недостаточной стимуляции** иммунного ответа.

- HCV оказывает прямое цитопатическое действие. Такое действие, как правило, не определяет персистенцию вируса.
- Но HCV обладает **слабой иммуногенностью**, что определяет замедленный неинтенсивный иммунный Т-клеточный ответ, появление антител в поздние сроки и в низких титрах. Это в определенной мере может способствовать преимущественному развитию хронической патологии печени.
- **Резистентность**. ВГС чувствителен к эфиру, детергентам, УФ-лучам, нагреванию до 50 °С.

Группы повышенного риска инфицирования ВГС

ВКЛЮЧАЮТ [Гепатит С. ВОЗ, Информационный бюллетень, Апрель 2017 г.]:

- людей, употребляющих инъекционные наркотики;
- людей, использующих интраназальные лекарственные средства;
- людей, получающих продукты крови или инвазивные процедуры в медицинских учреждениях с неадекватной практикой контроля инфекции;
- детей, родившихся у матерей, инфицированных ВГС;
- людей, имеющих сексуальных партнеров, инфицированных ВГС;
- людей с ВИЧ-инфекцией;
- людей, находящихся или находившихся в заключении; и
- людей, имеющих татуировки или пирсинг.



Клиника ВГС

- Значительная часть заболеваний протекает **субклинически**, однако у 60-85 % заболевших развивается **хронический гепатит**, часто приводящий к фатальным осложнениям – циррозам и карциномам печени.
- Фазность течения инфекционного процесса зависит от **репликативной активности** вируса, регулируемой соотношением антигенных вариантов с разной скоростью мутаций. При ВГС разграничивают острую и хроническую стадии болезни с разделением хронической фазы на латентную и реактивации.
- Инкубационный период короче, чем при гепатите В, и составляет от 6 до 120 недель. Клиническое течение острого гепатита С более легкое, чем гепатита В. Часто встречаются безжелтушные формы, выявить заболевание при которых можно по увеличению аланинтрансаминазы в крови.

Лечение гепатита С

- «Золотой стандарт» до июля 2014 г.: **Пегинтрон** (Пегасис) 140-180 мкг 1р/6 дней (пегилированный ИФН, обеспечивающий постоянную концентрацию препарата в теч. 6 дней) + **Рибавирин** в той же дозе – по данным ВОЗ эта схема вылечивает 5 % больных. Лечение инъекционное, практически пожизненное и тяжело переносится.
- **Даклатосвир, боцепревир** (ингибиторы протеазы) **софосбувир** (нуклеотидный ингибитор полимеразы NS5B) – **июль 2014 г.**
«Эти пероральные препараты производят революцию в лечении гепатита С. Срок лечения сокращается до 12 недель, а в будущем может быть еще короче. Они безопасны и излечивают почти всех – 90-95 %» (руководитель Глобальной программы ВОЗ по борьбе с гепатитами Штефан Виктор, 2014 г.). Получены учеными из Университета Джона Хопкинса, США в 2014 г.)
- **2016 г.: теллапревир, боцепревир, софосбувир, симепревир и др.** – препараты прямого действия (ППД) в зависимости от генотипов ВГС (1-го, 2-го, 3-го и 4-го генотипов)

2018 г. – лечение ВГС

- Область разработки терапевтических средств для лечения ВГС быстро развивается, и ряд препаратов находится на разных стадиях разработки. С помощью этих новых препаратов можно успешно лечить более 95 % людей с инфекцией ВГС.
- Новые препараты эффективны в отношении генотипов вируса, которые ранее с трудом поддавались лечению.
- На 2017-2018 г. лицензированные препараты для лечения инфекции ВГС включают (в зависимости от генотипа вируса и больного)
 - **рибавирин (РБВ),**
 - **пегилированный и стандартный ИФН альфа,**
 - **ингибиторы протеазы боцепревир, телапревир и симепревир и**
 - **нуклеотидный ингибитор полимеразы NS5В софосбувир.**

- Стандарты лечения быстро меняются. Препараты прямого действия (ППД) входят в состав схем лечения и могут способствовать достижению показателей излечиваемости на уровне 95 %.
- Доступ к лечению ВГС улучшается, но остается **ограниченным**. В 2015 г. из 71 млн человек с ВГС в мире 20 % (14 млн) знали о своём диагнозе, **7,4 % (1,1 млн человек) начали лечение**.
- Для достижения цели по охвату лечением **80 %** нуждающихся к **2030 г.** необходима значительная активизация усилий.

Лечение ВГС

- Гразопревир/элбасвир – комбинированный препарат прямого противовирусного действия, предназначен для лечения вирусного гепатита С генотипов 1 и 4, а также генотипа 3 в комбинации с софосбувиром у различных групп пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями.
- Зепатир® (Гразопревир/элбасвир) – это единственная в России схема монотерапии в 1 таблетке, принимаемой 1 раз в день независимо от приема пищи, позволяющая добиться излечения вирусного гепатита С генотипа 1b с эффективностью 99 % за 8-12 недель.

Процесс и стоимость лечения в Финляндии, г. Хельсинки (2020)

- Приём у врача (361 €), исследование аппаратом “Фиброскан” (225€), необходимые для определения стадии лабораторные тесты (335€), рецепт на препараты на 12 недель лечения и промежуточные приёмы (128€).
- Стоимость лекарств варьируется в зависимости от типа и стадии гепатита. Пример: ZEPATIER, 50/100 mg, 28 таблеток, 18 434€.
- <https://www.hyksin.com/ru/servisy/meditsinskie-uslugi/gastroenterologiya/gepatit-s/>

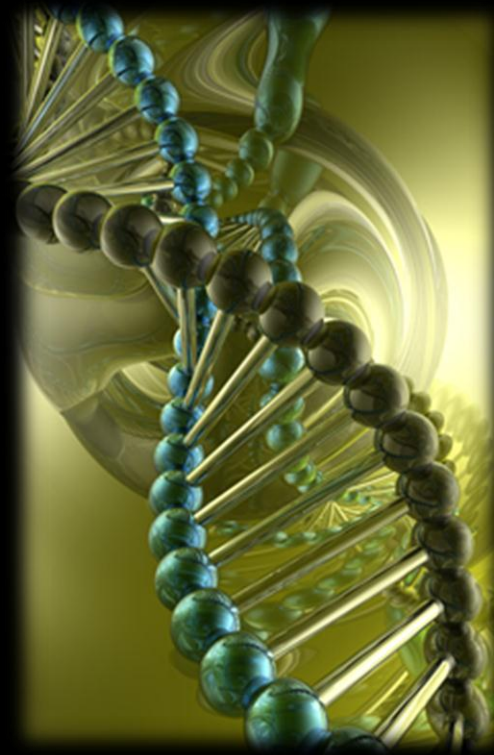
Лаб. диагностика ВГС

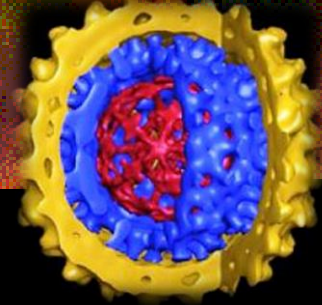
- Основные методы выявления вирусного ГС – **ИФА** и **ПЦР**.
- Серологическое исследование направлено на определение антител к NS3 методом ИФА. Показание для поиска АГ вируса – наличие любого воспалительного заболевания печени.
- Аналогично проводят проверку препаратов крови и доноров с последующей выбраковкой при получении положительных результатов.
- Для подтверждения результатов **ИФА**, а также при обследовании пациентов, не относящихся к основным группам риска, применяют метод **рекомбинантного иммуноблоттинга**, также эффективно дифференцирующий ложноположительные результаты ИФА.
- Подтверждением активного инфекционного процесса является обнаружение в крови **вирусной РНК** с помощью **ПЦР**.

Обнаружение возбудителей вирусных гепатитов методом ПЦР в режиме «реального времени»

Показания:

- выявление скрытых (латентных) форм вирусных гепатитов В и С;
- мониторинг эффективности противовирусной терапии (перед лечением и каждые 3-6 месяцев). Повышение вирусной нагрузки в 10 раз от min значения является признаком устойчивости к лекарственному препарату;
- ранняя диагностика острых вирусных гепатитов В и С (ДНК/РНК появляются в крови через 1 месяц после заражения, а антигены – на 3 недели позже);
- выявление мутантных штаммов вирусных гепатитов (массовые программы вакцинации приводят к возрастанию частоты их появления).





Вирусный гепатит D

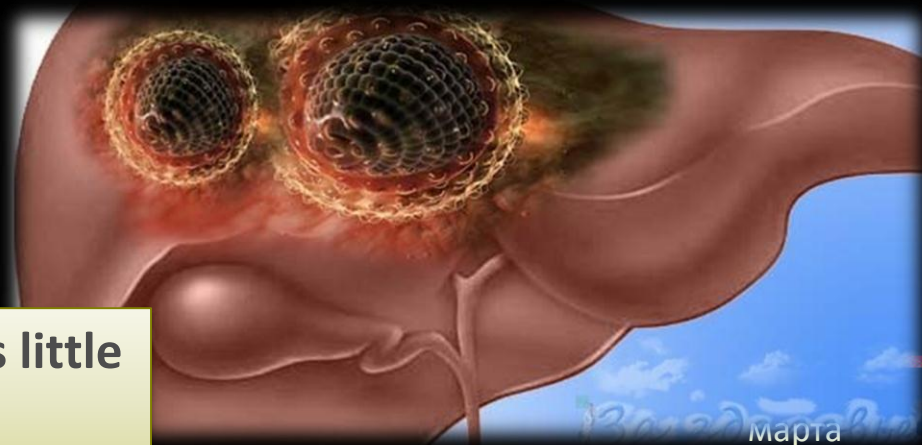
ВГД (HDV, дельта-вирус, *Deltavirus* семейства *Togaviridae*) является сателлитом вируса гепатита В, необходимого для репликации ВГД

ВГД – дефектный РНК-содержащий вирус.

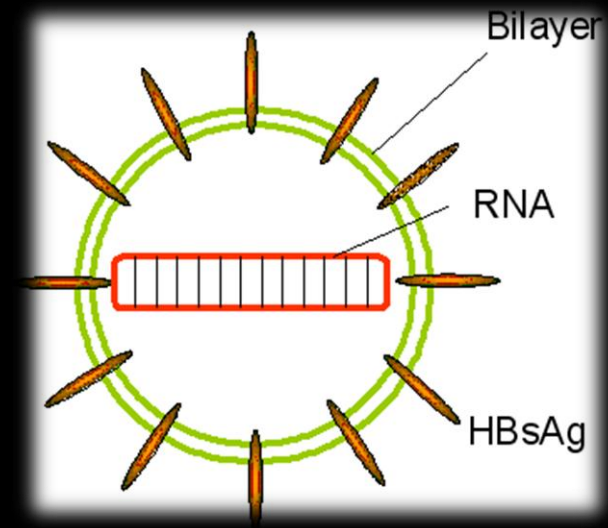
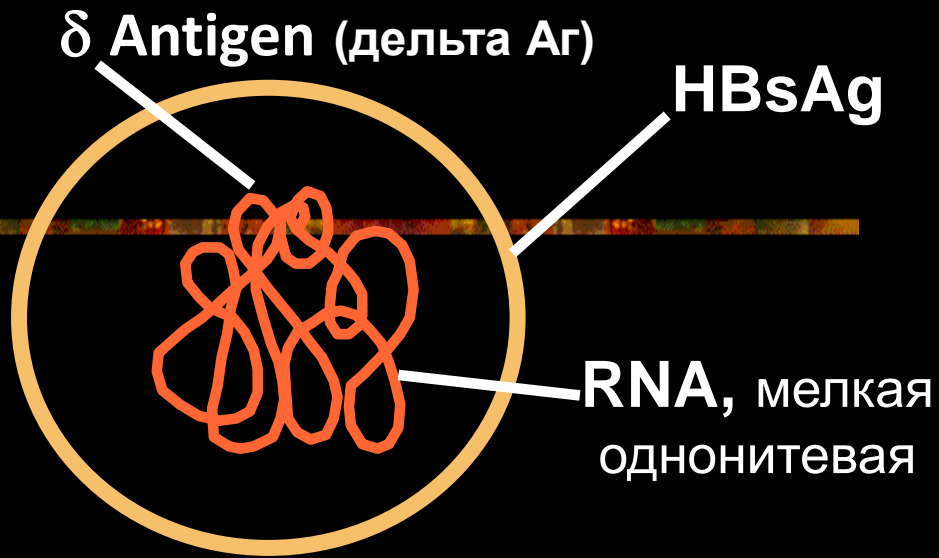
Выделяется только от пациентов, инфицированных ВГВ.



HDV – Hepatitis B's little brother



Hepatitis D (Delta) Virus



Частица вируса имеет сферическую форму диаметром около 36 нм. Ее сердцевина содержит РНК и внутренний белок (дельта-антиген, фосфопротеин), представляющий собой единственный вирусоспецифический продукт генома дельта-вируса.

Внешняя оболочка последнего содержит HBs-антиген.

Для репродукции данного вируса необходимо участие вируса-«помощника», роль которого играет вирус гепатита В (HBV).

Вирус гепатита D термоустойчив, УФ-облучение инфекционную активность не уменьшает. Надежно убивается при автоклавировании в режимах, аналогичных для HBV. Погибает при кипячении не раньше, чем через 1-2 мин.

- Этиологический агент гепатита **дельта** является наиболее необычным среди всех гепатотропных вирусов человека.
- Современные данные молекулярной биологии HDV подтверждают его место среди так называемых «*сателлитов*» (спутников) в семействе (*family*) субвирусных агентов, большинство из которых являются патогенными для высших растений.
- Теории о происхождении HDV включают в себя рекомбинацию между растительными вириоидами и вирусами животных, спонтанное возникновение из какой-то клеточной РНК, и спонтанное возникновение из генома гепатита В.
- Вирус гепатита D настолько вариабелен, что вся филогенетическая информация о его предках была, похоже, стерта эволюцией.
- Наибольшая **зараженность ВГД** в странах экваториального и тропического климата. Эндемичной зоной HDV является Италия и страны Ближнего Востока.

География HDV-инфекции



Среди животных резервуар пока не обнаружен.
Распространение HDV коррелирует с уровнем выявления HBsAg.

- Облигатная связь обоих вирусов определяет возможность возникновения инфекции, которая проявляется либо при одновременном заражении этими вирусами, либо при суперинфицировании дельта-вирусом больного гепатитом В.
- **Коинфекция** - чаще острый процесс, низкий риск хронической инфекции
- **Суперинфекция** - высокий риск развития хронических поражений печени
- Резервуаром и источником инфекции являются больные острыми и хроническими формами инфекции, протекающими как в манифестной, так и в субклинической формах.
- Механизм и пути передачи, по-видимому, такие же как при ВГВ.
- Наибольшее число инфицированных обнаружено среди потребителей инъекционных наркотиков (52 %) и больных гемофилией.
- Есть сведения о высоком риске заражения при сексуальных контактах

Hepatitis **Delta** – клинические проявления

- Распространение HDV коррелирует с уровнем выявления HBsAg. Среди носителей HBV около 5 % (от 0,1 % до 20-30 % по разным данным) инфицировано HDV.
- Дельта-инфекция существует в нескольких формах, отличающихся по клинике, частоте, исходам. Вирус может вызывать как состояния, неотличимые от острого вирусного гепатита (ОВГ), так и типичные формы хронического гепатита (ХГ) и цирроза печени (ЦП).
- Имеются указания и на возможность бессимптомного носительства HDV.
- По оценкам ВОЗ, не менее 25-30 млн носителей HBsAg в мире имеют одновременно и вирус дельта.

Лабораторная диагностика ВГ Delta

- Поставить диагноз ВГD можно на основании обнаружения в крови больного:
антител к ВГD (Ig M анти-HDV),
дельта-антигена и
РНК вируса гепатита D.

Для диагностики острых и хронических ВГD-инфекций широко применяют методы иммуноферментного и радиоиммунного анализов (ИФА и РИА).

Первый маркер инфекции – **IgM**, появляющиеся через 10-15 дней после развития клинических проявлений.

Через 2-11 недель можно идентифицировать **IgG**, постоянно циркулирующие у инфицированных и переболевших лиц.

Профилактика ВГД

Поскольку вирус гепатита D не способен репродуцироваться в отсутствие возбудителя гепатита В, то основные мероприятия должны быть направлены на предупреждение развития ВГВ (вакцинация, профилактическое введение специфического Ig и т.д.).

Pegivirus A (ранее – вирус гепатита G)

➤ *Pegivirus A* (ранее вирус гепатита G) - вирус с парентеральным механизмом передачи возбудителя, до недавнего времени классифицировавшийся как возбудитель гепатита **G**.

Единственное клиническое проявление GBV-C, предварительно установленное и в настоящее время активно изучающееся, – **повышение сопротивляемости у больных ВИЧ при совместной инфицированности обоими вирусами.**

Никаких иных симптоматических проявлений с вирусом пока не связано; иными словами, в отличие от гепатитов **GBV-C не является патогенным.**

У иммунокомпетентных носителей в большинстве случаев виремия прекращается без внешнего вмешательства, но в некоторых случаях инфекция сохраняется десятилетиями.

Pegivirus A – история

- В 1966 г. хирург Джордж Баркер (отсюда название **GB**) перенес вирусный гепатит, возбудитель которого ещё не был отнесен ни к одному известному вирусу — возбудителю гепатитов. По инициалам врача он был обозначен **GB-антигеном**.
- Дальнейшие исследования показали неоднородность этого вируса, похожие, но не идентичные вирусы выделяли из крови больных сывороточным гепатитом, а выделенный возбудитель получил название **HGV** или **GBV-C**.
- Методом ПЦР установлено, что РНК вируса часто обнаруживается у лиц, которым производили переливания крови и парентеральные вмешательства, у больных гемофилией, хроническими гепатитами В, С и D, в образцах коммерческой плазмы, предназначенной для приготовления препаратов крови

Регivirus А

Научная классификация

Домен: Вирусы[1]

Реалм: Riboviria

Семейство: Flaviviridae

Род: Регivirus

Вид: Регivirus А

Международное научное название
Регivirus А

Синонимы

GBV-C (GB вирус С)

HGV (Вирус гепатита G)

Группа по Балтимору

IV: (+)оцРНК-вирусы

Pegivirus A

- GBV-C относят к пегивирусам, однонитевый РНК-содержащий.
- Неустойчив в окружающей среде, мгновенно погибает при кипячении.
- Механизм передачи возбудителя — парентеральный.

Другие возбудители вирусных гепатитов

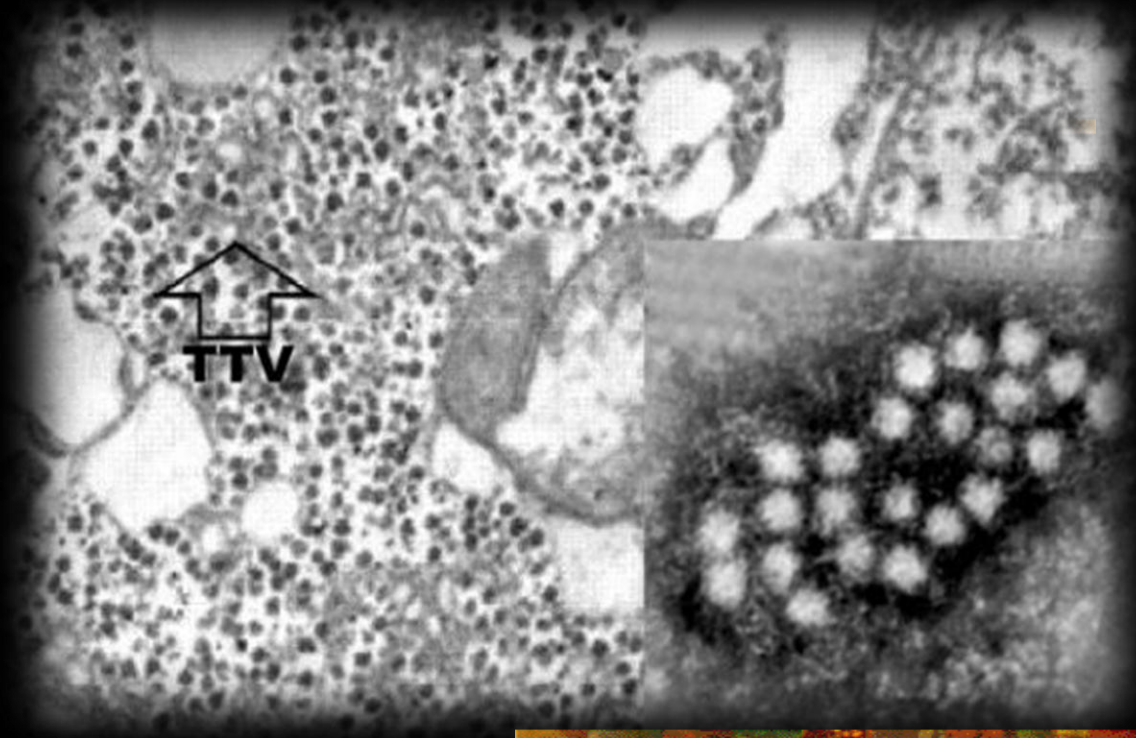
- Современные представления о вирусных гепатитах изменяются быстро, список вирусов расширяется. К новым гепатотропным вирусам, действие которых уточняется, следует отнести **TTV** (ДНК- вирусы нового семейства *Circinoviridae*) и **SEN**- вирусы.

TTV- вирус- спутник, сопутствующий известным вирусным парентеральным гепатитам. Это- вирус - оппортунист, активирующийся при иммунодефицитах (в т.ч. ВИЧ- инфекции).

SEN- вирусы- это ДНК -вирусы, близкие к семейству TTV, связаны с переливаниями крови, реплицируются в гепатоцитах, чаще встречаются у больных с парентеральными вирусными гепатитами В и С, генетически высоко изменчивы.

Вирус гепатита ТТ (TTV)

- Вирус гепатита ТТ (TTV) по традиции получил свое наименование по инициалам пациента, у которого он был впервые выявлен. Иногда его называют «Torque teno virusis», или вирус «тонкого ожерелья». Он представляет собой частицу размером 30 - 50 нм (рис.).



Вирус ТТ в гепатоците
(И.А. Морозов)

Вирус ТТ

- Геном вируса представлен ДНК, имеющей кольцевую структуру протяженностью около 3800 нуклеотидов.
- Вирус ТТ можно назвать первым членом нового семейства вирусов, которое могло быть обозначено *Circinoviridae* (от латинского «*circinatio*» — «описывающий круг»), род *Anellovirus*.
- Сравнение штаммов ТТ вируса позволило выявить **более 20 генотипов** вируса. Кроме того, были дополнительно идентифицированы агенты, близкие к этому вирусу и имеющие общую систему организации генома. Выявлены изоляты вируса, обозначенные **YONBAN** и **SANBAN**, отличающиеся по последовательностям ДНК от «прототипных» штаммов TTV более, чем на 50 %.
- Значительно большие различия зарегистрированы в изоляте вируса, обозначенном — «малый ТТ вирус».
- Поиск вариантов TTV позволил обнаружить несколько новых вирусов: TCHN-A, -B и TUS01, L01, L02, KAV. По структуре генома и свойствам эти вирусы близки к «прототипным» штаммам вируса ТТ.

Вирус ТТ

- Также как и при изучении **GBV-C/BFG** для **TTV** окончательно не установлена его роль в развитии патологического процесса. Сегодня выдвинуто несколько предположений о возможной этиологической связи вирусов группы ТТ с развитием следующих патологических состояний человека:
 - воспаление гепатоцитов. В научной литературе описаны случаи развития клинически выраженного острого и хронического гепатита, которые с достаточно высокой долей достоверности можно связать с ТТ вирусом;
 - поражение эпителия желчных протоков — холангит;
 - заболевание легких (идиопатический лёгочный фиброз);
 - гематологические заболевания;
 - одна из причин апластической анемии и др.
- Кроме того, слишком мало информации о взаимном влиянии друг на друга ТТ вируса и других вирусов, в том числе вирусов гепатита.

HFV – вирус гепатита F

- Одно из первых сообщений о новом гепатотропном вирусе после тщательных экспериментальных и вирусологических исследований появилось в 1994 г. Это сообщение сделал американский ученый Acter H.S.
- Вирусные частицы диаметром 27-37 нм, были выделены из фекалий резус-макак, зараженных фекалиями, взятых от 5 больных из Франции. Поэтому обнаруженный антиген был обозначен как антиген **французского вируса гепатита (HFVAg) – гепатит F.**
- Ввиду недостаточности сведений относительно вирусологической, иммунологической и морфологической характеристик возбудителя гепатита F его осторожно относят к **«иным гепатотропным вирусам».**

- По другим сведениям: HFV - это не один, а два разных вируса (с парентеральным и энтеральным путями передачи).
- Данные, имеющиеся на сегодняшний день об этом вирусе, крайне противоречивы и требуют разработки клинических и лабораторных подтверждений.



Печень на разрезе при вирусном гепатите

SEN-вирус

- **SEN-вирус**, кандидат для включения в алфавит вирусных гепатитов, в 1999 г. был обнаружен в сыворотке крови больного ВИЧ-инфекцией с повышенной активностью АЛТ и АСТ и отрицательными результатами исследования сыворотки крови на маркёры А- G вирусных гепатитов.
- Данный случай гепатита был расценен как вызванный вирусом «ни А, ни G». Затем вирусу было присвоено обозначение (по инициалам первого больного, у которого он был обнаружен) **SEN-вирус**.
- По мнению Х. Альтера (Национальный институт здоровья, США), сейчас можно утверждать, что SEN-вирус не является вновь появившимся вирусом или вирусом по значимости равным ВИЧ. Вирус SEN существовал ранее и отвечал за возникновение этиологически нерасшифрованных случаев острого и хронического гепатита.

SEN-вирус

- SEN-вирус – безоболочечная частица, содержащая **кольцевую одноцепочечную ДНК**, приблизительно 3800 нуклеотидов
- По физико-химическим и структурным характеристикам этот вирус близок к TTV и может быть классифицирован как член семейства *Circoviridae*.
- Исследования изолятов SEN-вируса продемонстрировали существование восьми его генотипов: А; В; С; D; Е; F; G и H. Установлено, что генотипы D и H наиболее часто выявляются у пациентов с посттрансфузионными ни-А - ни- G гепатитами (более 50 %).
- Исследования, проведённые в различных странах и регионах мира, показали высокий уровень распространения вируса среди различных групп населения. Чаще всего он выявлялся у пациентов, перенёвших операции на сердце, получавших гемотрансфузии и заболевших далее острым гепатитом ни А ни Е (83,3 %); больных хроническими гепатитами ни А ни Е (68 %).

Sen -вирус


- **Эпидемиология.** Источник инфекции – человек. Пути передачи – парентеральный, вертикальный. Так, генотипы SEN D и SEN H идентифицировали у 70,3 % обследованных наркоманов, у 51-90% пациентов с другими факторами риска (гемотрансфузий, гемодиализ, трансплантация печени).
- В целом, в группе лиц, имеющих повышенный риск инфицирования вирусами гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителя, частота обнаружения ДНК SEN-вируса в 2-3 раза выше частоты выявления его у первичных доноров.
- **Клиническая картина.** Наибольший интерес представляют исследования, касающиеся больных хроническим гепатитом С (ХГ С), позитивных по SEN. Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют об отсутствии различий в клинических проявлениях заболевания, гистологической картине печени у больных ХГ С с SEN вирусом и без него.

Лабораторная диагностика SEN-инфекции

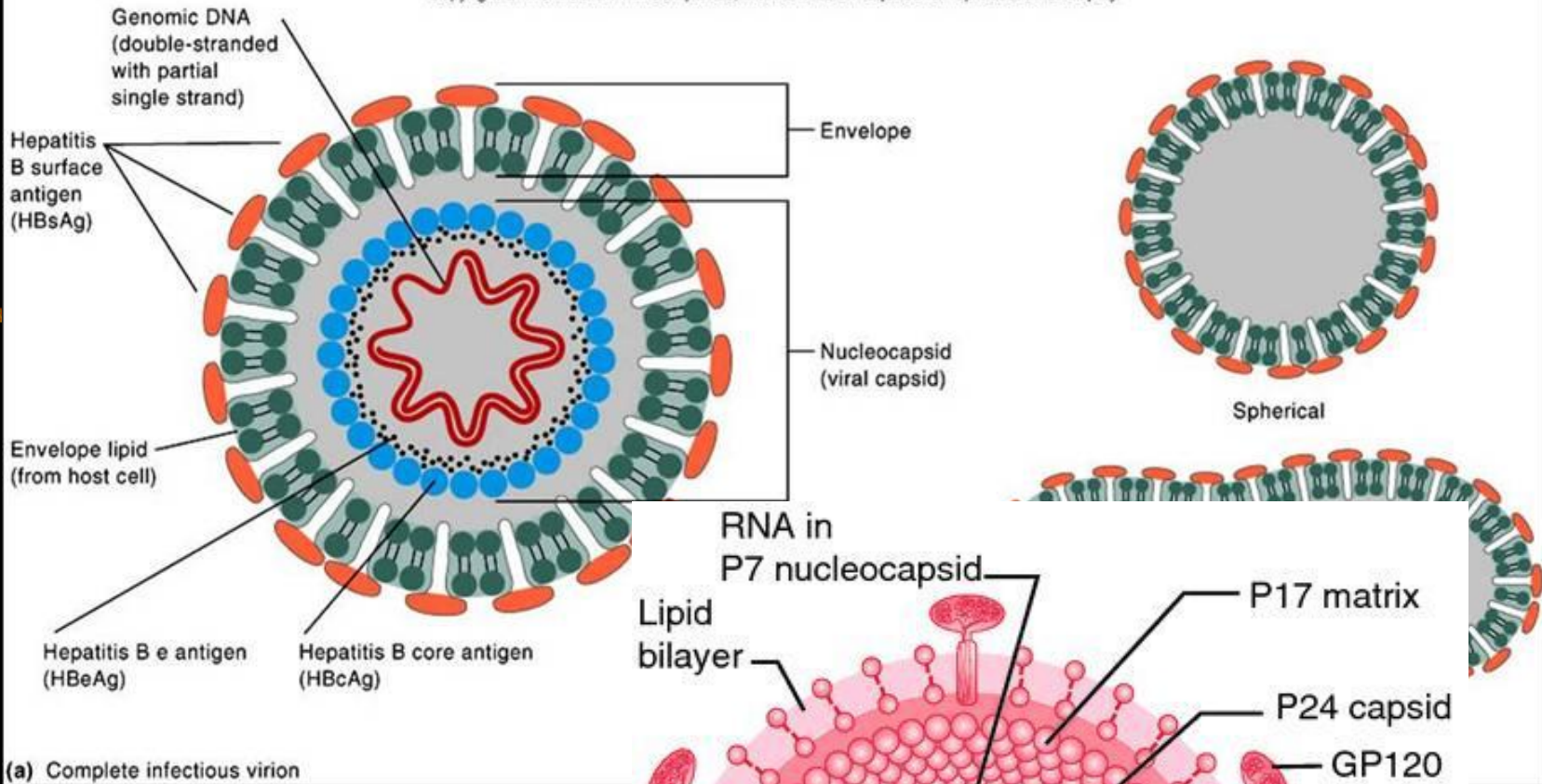
- Не существует коммерческих тест-систем для обнаружения маркёров SEN-вируса в биологических жидкостях организма
- Только обнаружение ДНК вируса

Лечение – не разработано

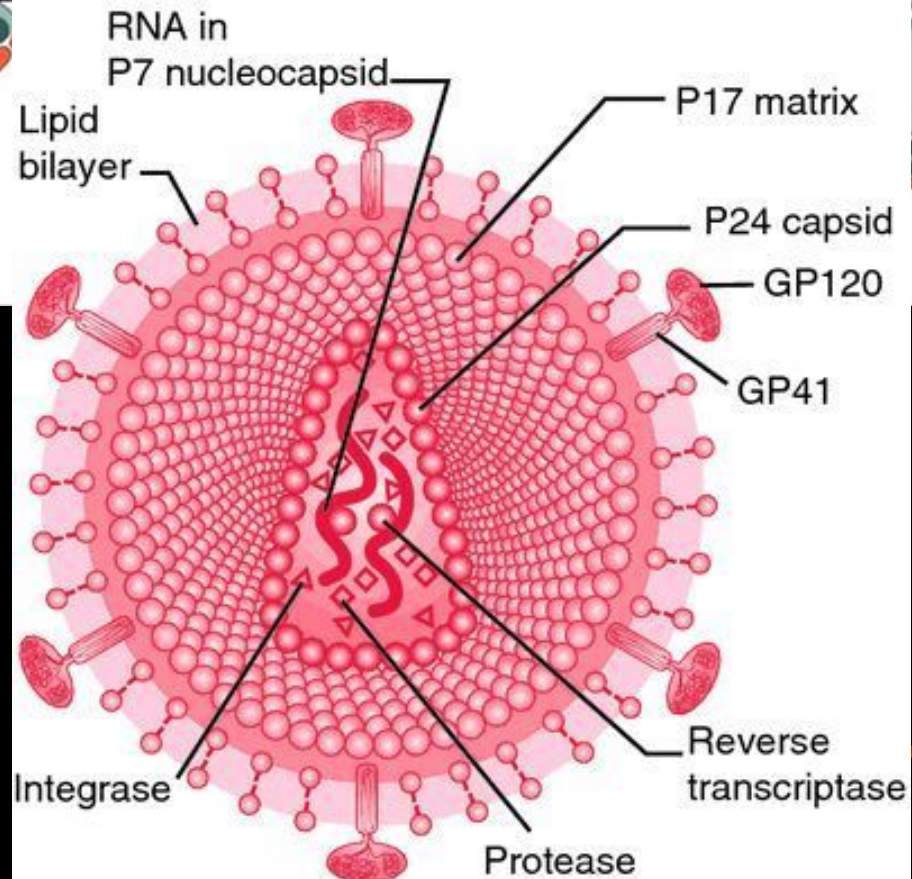
Специфическая профилактика – не разработана



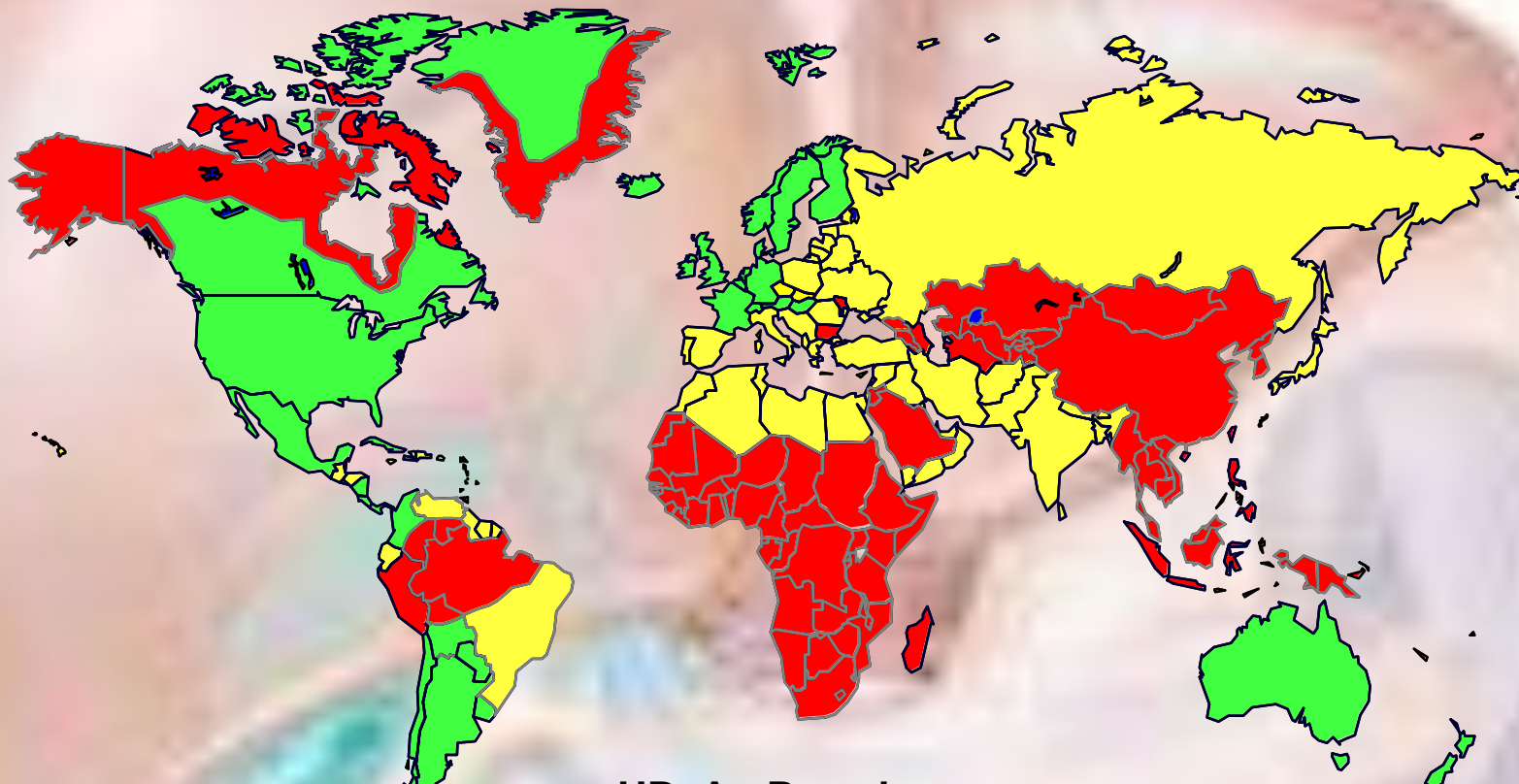
Благодарю за внимание



(a) Complete infectious virion



Распространенность ВГВ



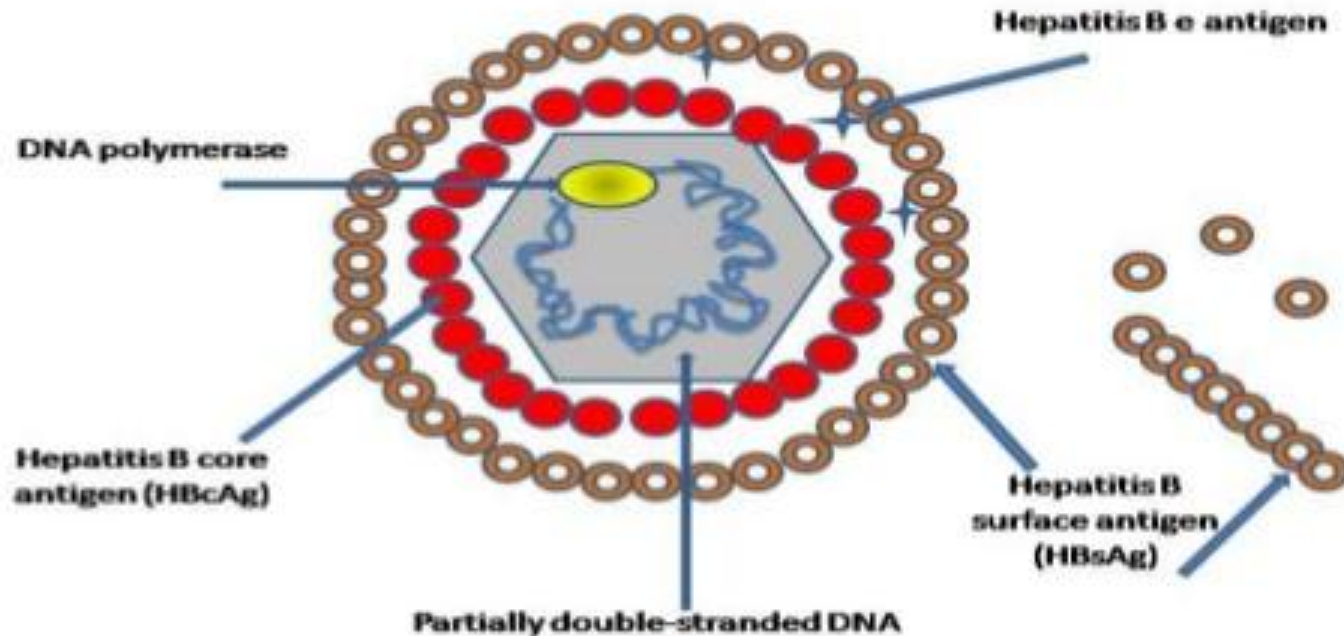
HBsAg Prevalence

- $\geq 8\%$ - High
- 2-7% - Intermediate
- $< 2\%$ - Low

<http://www.slideshare.net/ssuser05/c231/hepatitis-b-virus-22877525>



HBV Structure & Antigens ...



HBsAg = surface (coat) protein (**4 phenotypes** : adw, adr, ayw and ayr)

HBcAg = inner core protein (**a single serotype**)

HBeAg = secreted protein; function unknown

