



# Вирусные гепатиты А и Е

Кафедра инфекционных болезней  
ВНМУ им. Н.И. Пирогова

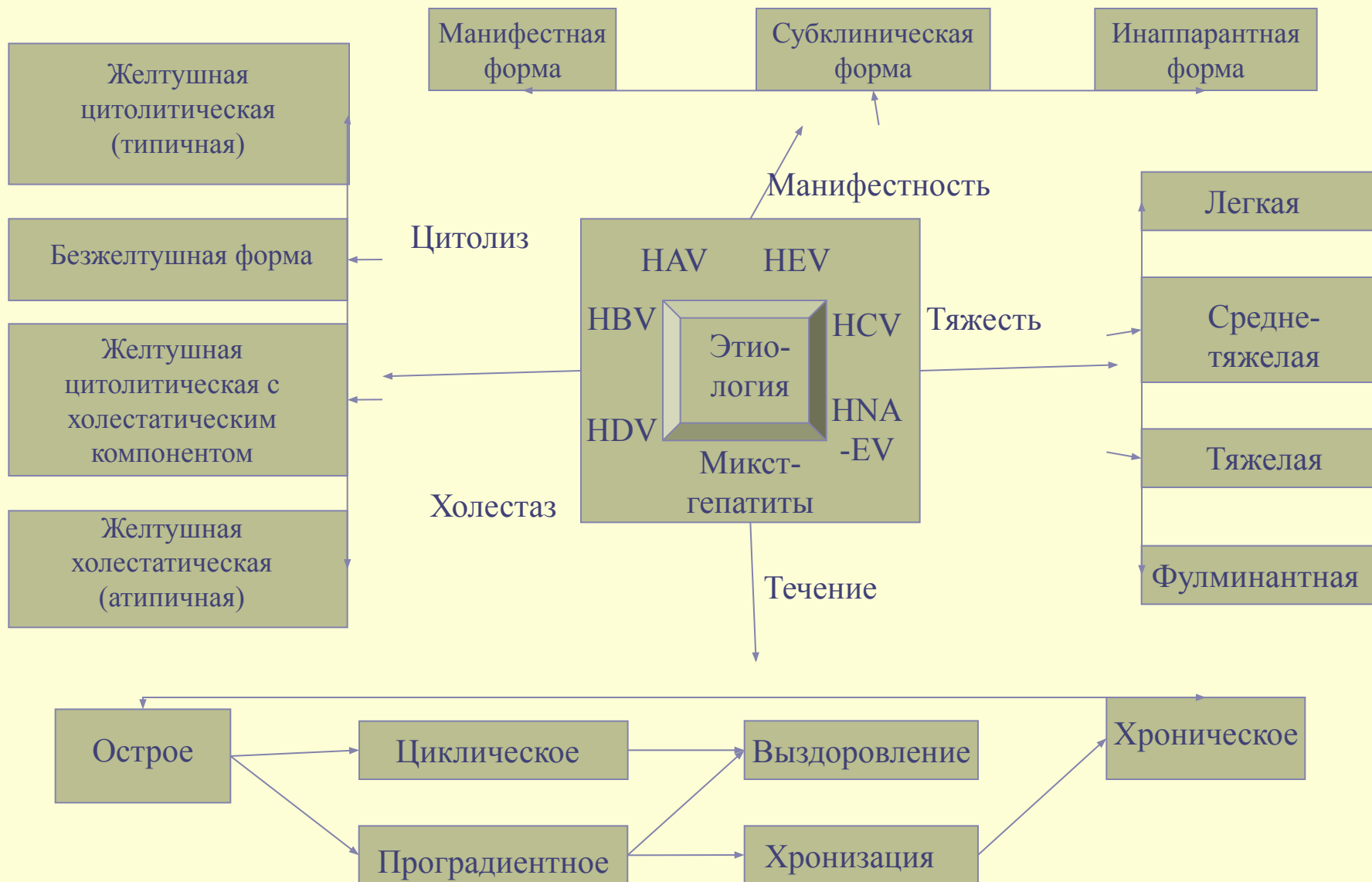
**Мороз Л.В., д.м.н., профессор**



Вирусные гепатиты – группа антропонозных вирусных заболеваний, объединённых преимущественно гепатотропностью возбудителей и ведущими клиническими проявлениями: гепатоспленомегалией, желтухой, интоксикацией.

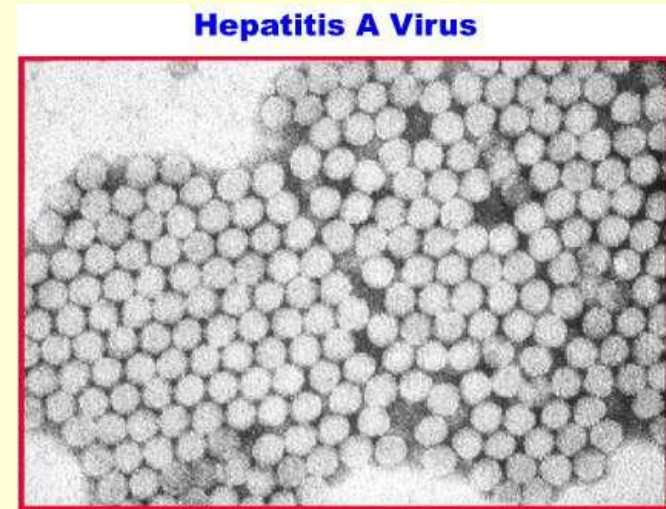


# Классификация

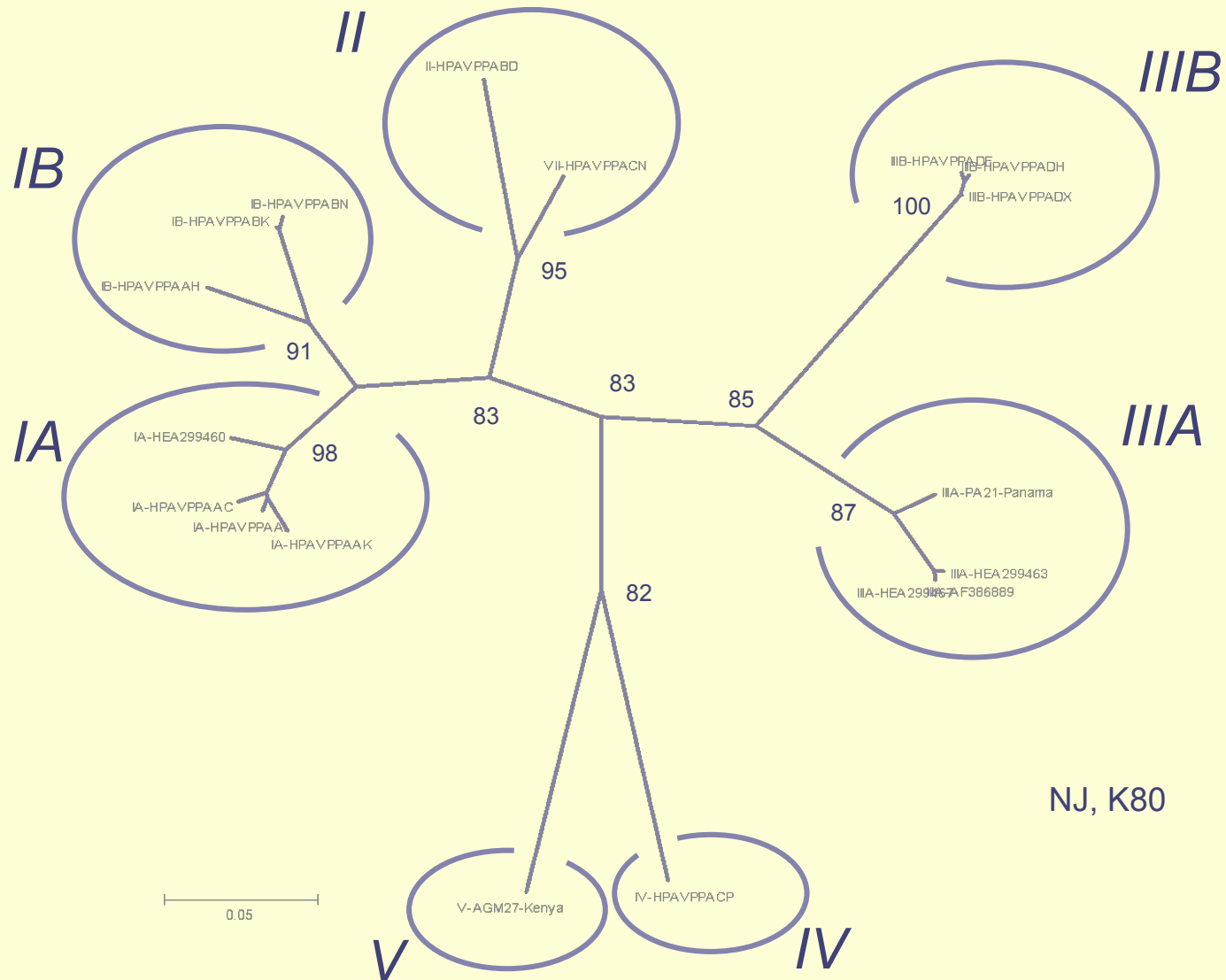


# Вирус гепатита А

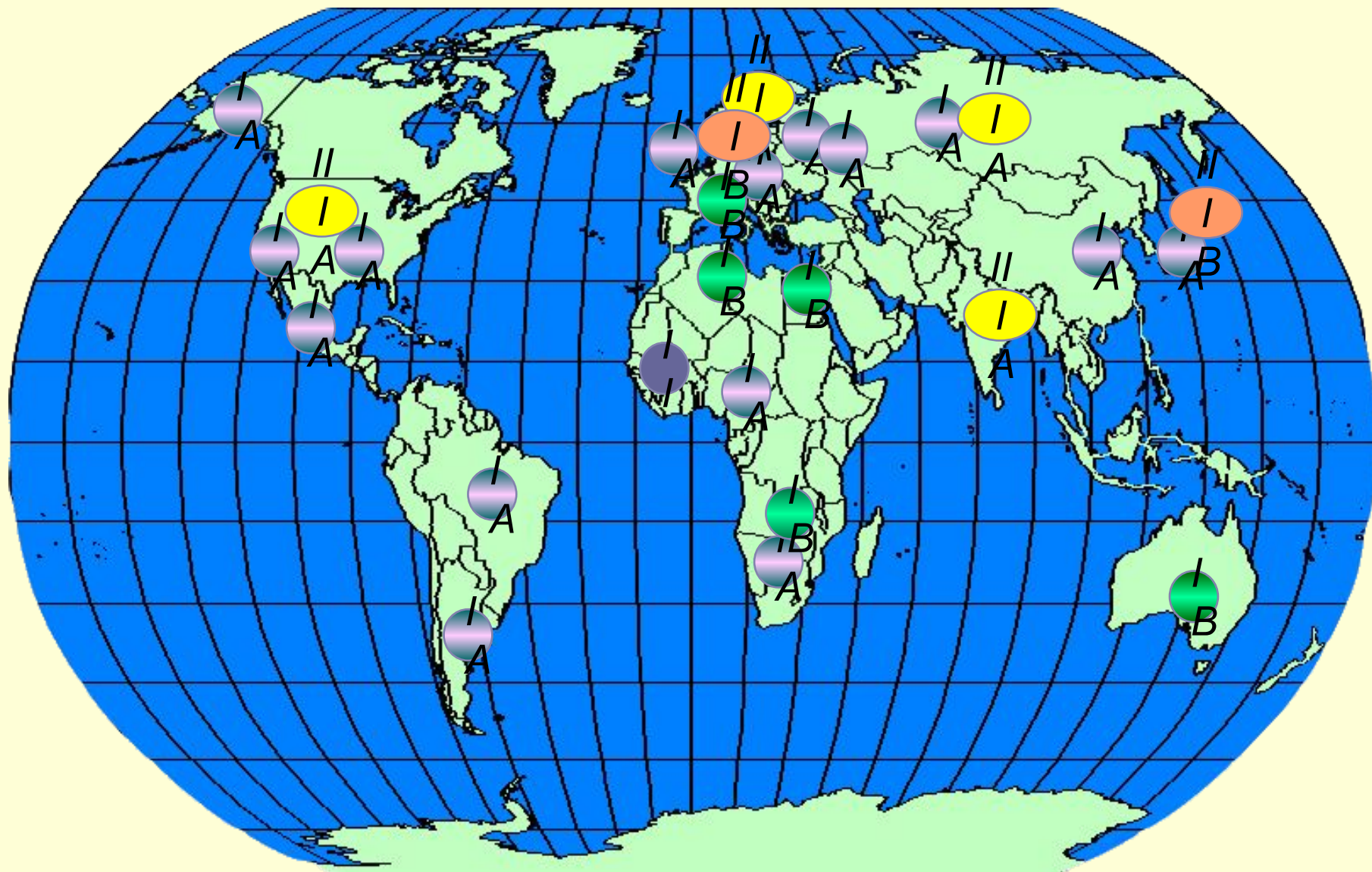
- Открыт Feinstone S.M. 1973
- РНК-содержащий вирус, семейство Picornaviridae
- 4 генотипа HAV выделены от больных
- 3 генотипа HAV выделены от обезьян
- Имеет HA Ag – обнаруживается в фекалиях



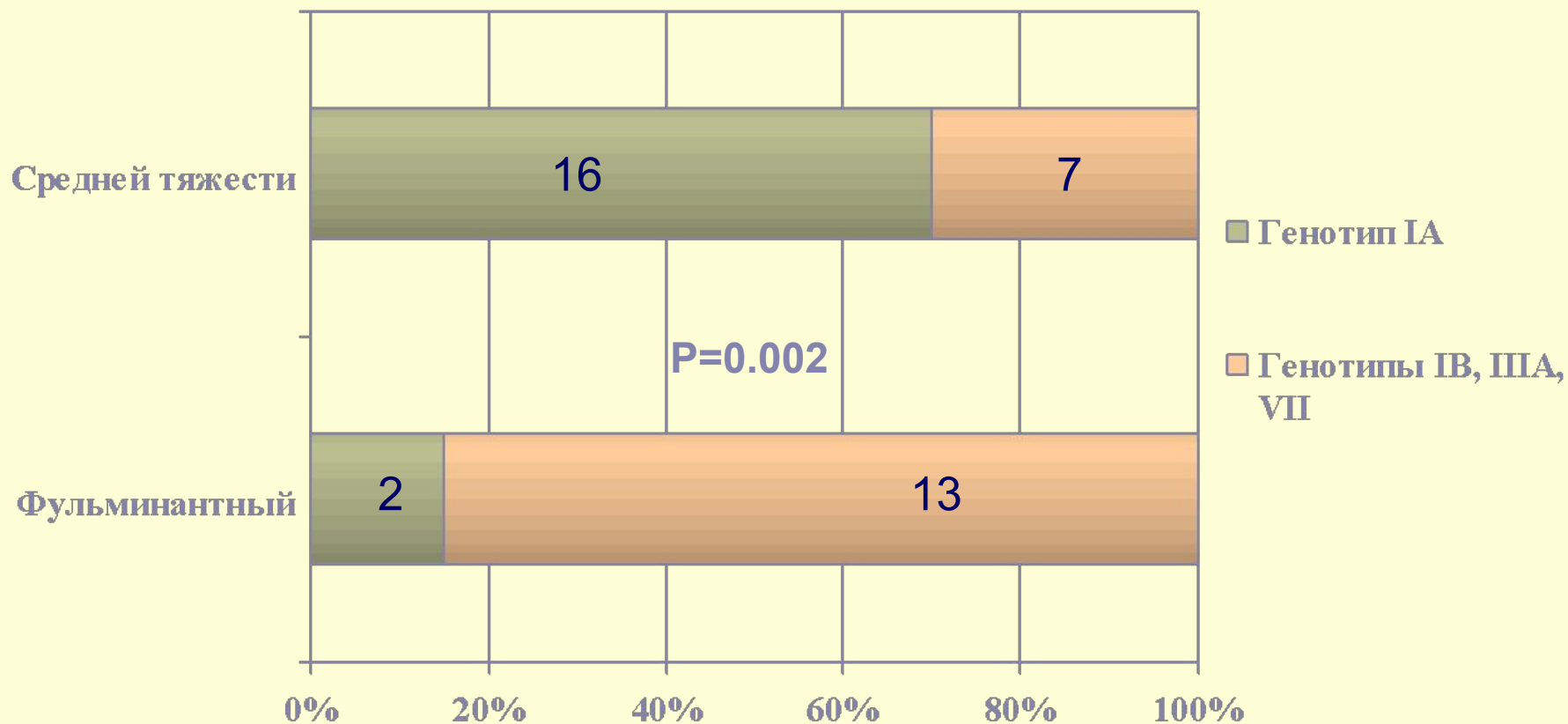
# Генотипы вируса гепатита А



# Распространенность генотипов HAV




# Связь генотипов HAV с развитием фульминантного гепатита






# Свойства вируса гепатита А

- Устойчив к действиям кислот и щелочей
  - Не инактивируется эфиром и хлороформом
  - При кипячении гибнет через 5 минут
  - При комнатной  $t^0$  – сохраняется 1 неделю
  - В воде – 3 - 10 месяцев
  - В экскрементах – 30 суток
- 





# Эпидемиология гепатита А

- Источник инфекции:
    - Больные манифестными формами
    - Больные атипичными формами
    - Больные субклиническими формами
  - Фекально-оральный механизм передачи:
    - Пищевой путь
    - Контактный путь
    - Водный путь
  - Половой/гомосексуальный – 31,7%
  - Парентеральный/инъекционный – 19%
- 

# Патогенез ВГА


- Инкубационный период:
  - Внедрение вируса
  - Энтеральная фаза
  - Региональный лимфаденит
  - Первичная генерализация
- Гепатогенная: размножение вируса приводит к гибели клетки – прямое цитотоксическое действие
- Инфицированная клетка становится мишенью для цитотоксических Т-лимфоцитов (опосредованный цитотоксический эффект)
- НАV обладает высокой иммуногенностью. Быстрый интенсивный иммунный ответ блокирует репликацию вируса, ограничивает его дальнейшее распространение на неинфицированные гепатоциты

# Варианты преджелтушного периода гепатита А

№	Варианты	Осложнения
1	Диспепсический	Снижение аппетита, нередко рвота, запор или понос, тяжесть или боли в правом подреберье и эпигастральной области, горечь во рту
2	Гриппоподобный	Озноб, головная боль, ломота в мышцах и костях, заложенность носа, боль или першение в горле, покашливание
3	Астено-вегетативный	Слабость, разбитость, недомогание, раздражительность, снижение работоспособности, бессонница или сонливость
4	Латентный	Этот вариант встречается в 2-5% случаев. Первый клинический симптом - желтуха




# Диагностика гепатита А

1. Детский или молодой возраст заболевших
  2. Указание на контакт с больным(и) ВГА за 7-50 дней до заболевания или употребление сырой воды из случайных источников, невымытых овощей, фруктов и т.д.
  3. Острое начало болезни с высокой температурой тела, диспепсическими и астеновегетативными явлениями
  4. Непродолжительность преджелтушного периода
  5. Улучшение самочувствия, нормализация температуры тела при появлении желтухи
  6. Гиперферментация с коэффициентом де Ритиса меньше 1
  7. Высокий показатель тимоловой пробы
- 

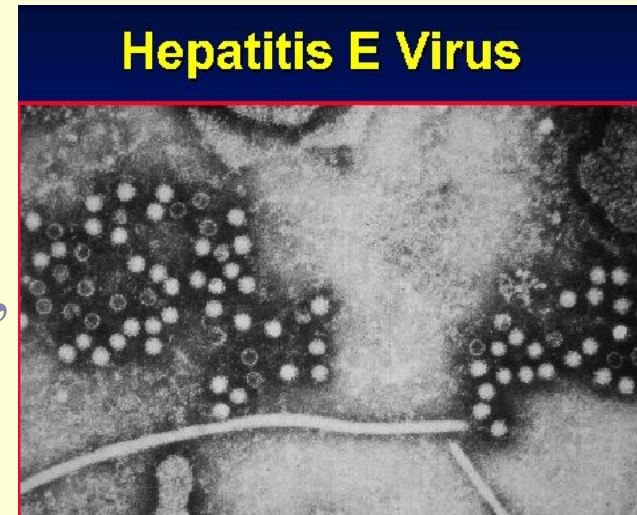


# Исходы гепатита А

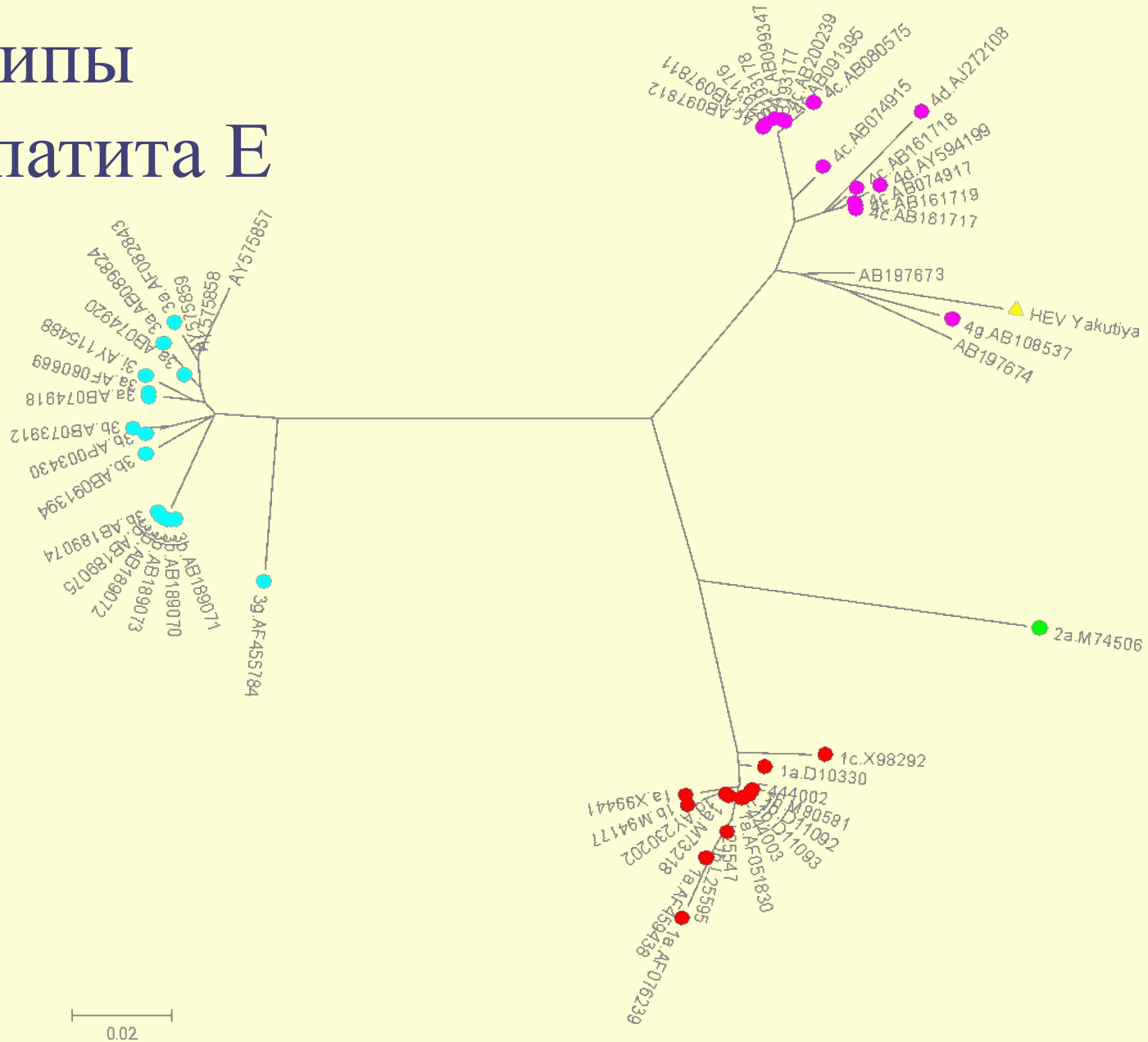
1. Полное выздоровление
  2. Остаточные явления в виде постгепатитной гепатомегалии
  3. Затянувшаяся реконвалесценция (1-3 месяца)
  4. Первое проявление синдрома Жильбера
  5. Дискинезия или воспаление желчевыводящих путей
- 

# Вирус гепатита E

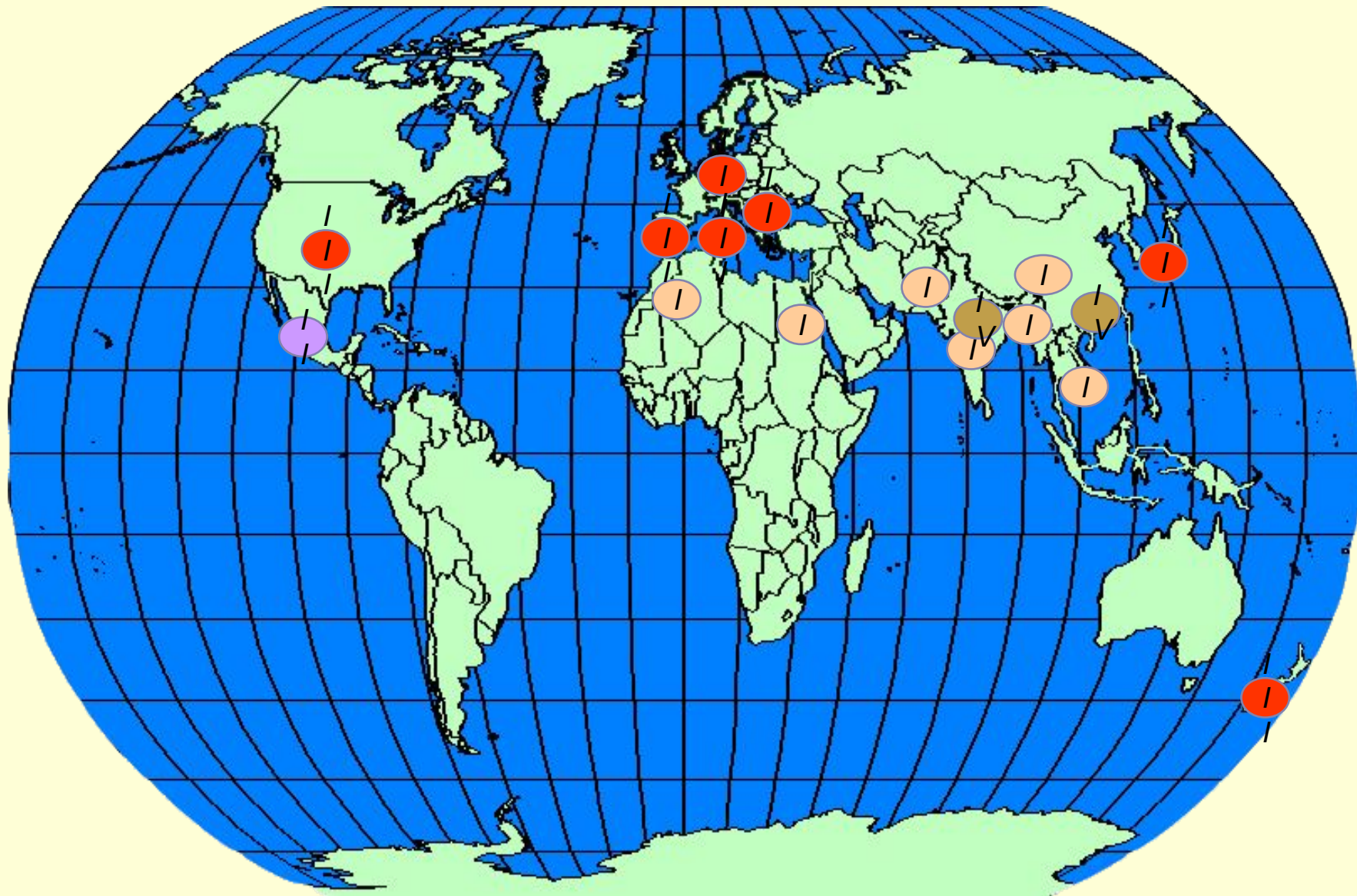
- Однонитевой, РНК-содержащий, лишен оболочки
- Близок группе Caliciviridae
- Основные источники – мексиканский и 2 азиатских (Бирма, Пакистан)
- Разрушается при  $t^0 - 70^0\text{C}$  в течении 1 минуты
- Разрушается при высокой концентрации поваренной соли



# Генотипы вируса гепатита Е



# Распространенность генотипов HEV





# Гепатит Е (ГЕ) – определение




ГЕ – острая антропонозная инфекция с фекально-оральным м-м передачи, вызванная РНК – вирусом семейства Caliciviridae, характериз-я поражением печени с особенно тяжёлым течением у беременных, распространённым в Азии, Африке, Центральной Америке

ГЕ – острая либо хроническая антропзоонозная инфекция с множественными, но преимущественно с водным и алиментарным путями передачи, вызванная РНК – вирусом семейства Нереviridae, характериз-я поражением печени с особенно тяжёлым течением у беременных и иммуносупессивных пациентов, с различной частотой повсеместно распространённый

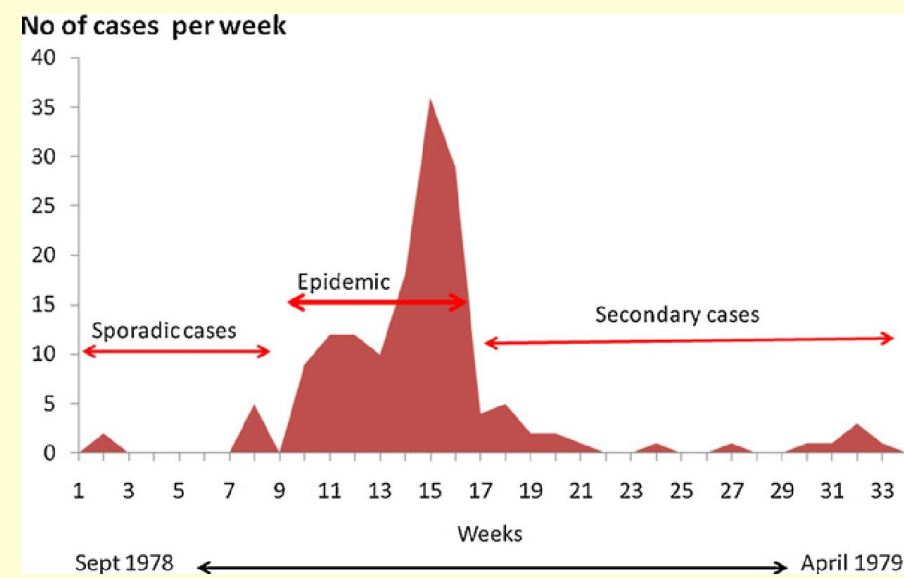


## Гепатит Е: история

- 1955 год - **Нью-Дели**, эпидемия острого гепатита ( **29 000 человек** )
  - Причина эпидемии - **попадание сточных вод в питьевую воду**
  - Официальная версия – **вирусный гепатита А**
  - Начало 90-х годов ретроспективное исследование сохраненных образцы крови, идентификация **нового энтерального вируса**
  - Название гепатита - **ни А ни В гепатит с энтеральным м-м заражения**
- 

# Гепатит Е: история

Вспышка гепатита в Кашмирской долине в Индии (ноябрь 1978 - апрель 1979);  
Mohammad Sultan Khuroo



## Гепатит Е: история

В 1981 году были зарегистрированы случаи «гепатита Ни- А Ни – В» среди военнослужащих СССР, воевавших в Афганистане, которые ранее переболели гепатитом А.

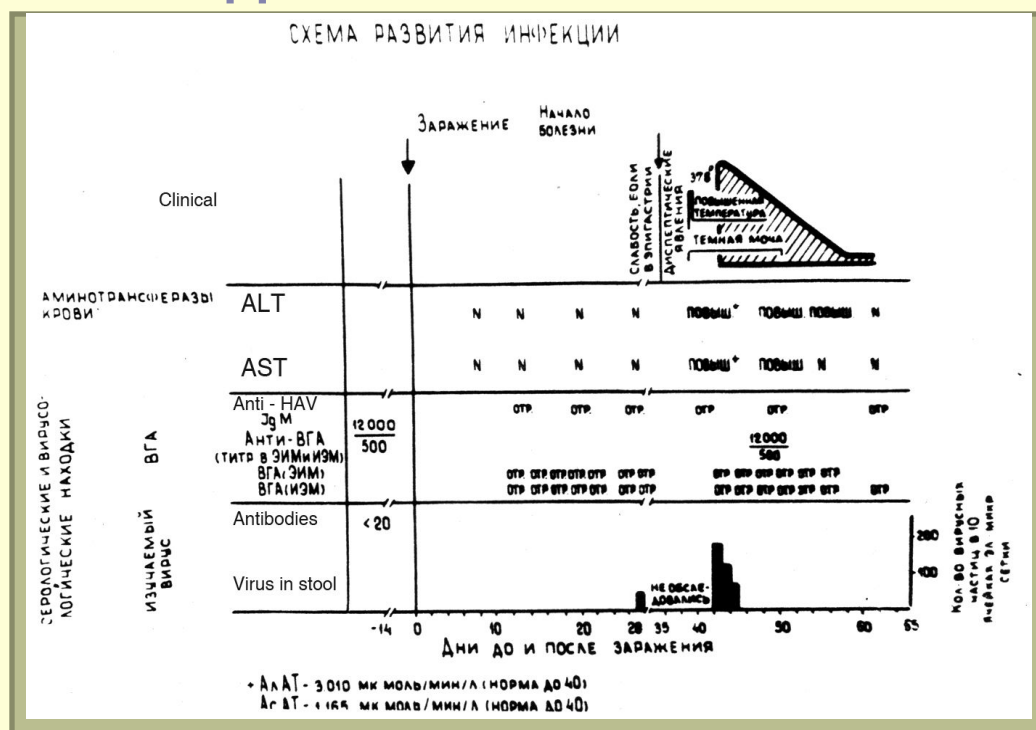
Обнаружение anti – HEV через 14 лет после окончания войны.



# Михаил Суренович Балаян



12 августа 1981 г. -  
пероральное заражение  
объединенным экстрактом,  
содержащим образцы стула  
от 9 больных со вторым  
эпизодом гепатита



# Волонтер (М.С. Балаян)

- Клинические проявления зарегистрированы на 37 день после заражения (боль в животе, тошнота, рвота и лихорадка).

На 43 день – иктеричность кожи и склер глаз, темная моча и обесцвеченный стул, увеличение печени, высокий уровень

АЛТ-3011 МЕ/л и АСТ – 1165 МЕ/л.

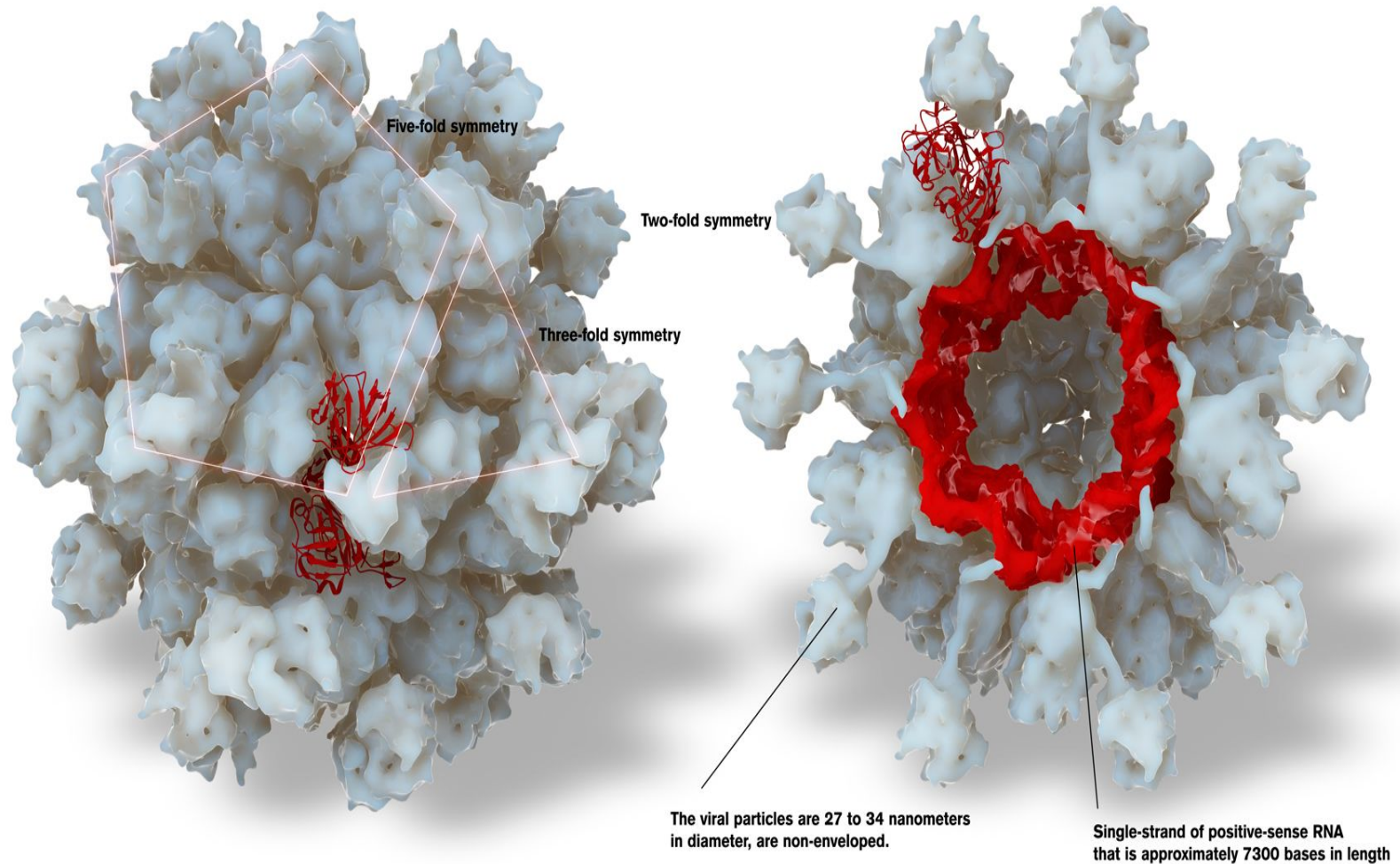
Симптомы гепатита продолжались 25 дней и после этого уровень активности ферментативного профиля и другие параметры возвратились к нормальному уровню.

Вирусные частицы были обнаружены в пробах стула на 28, 43, 44, 45 день после заражения.

- Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S. - Evidence for a causative agent of human non-A, non-B hepatitis.: *Hepatitis Scientific Memoranda*, 1982, N 4, p.51-53.

# Структура вируса гепатита E

## Structure of the hepatitis E virus-like particle



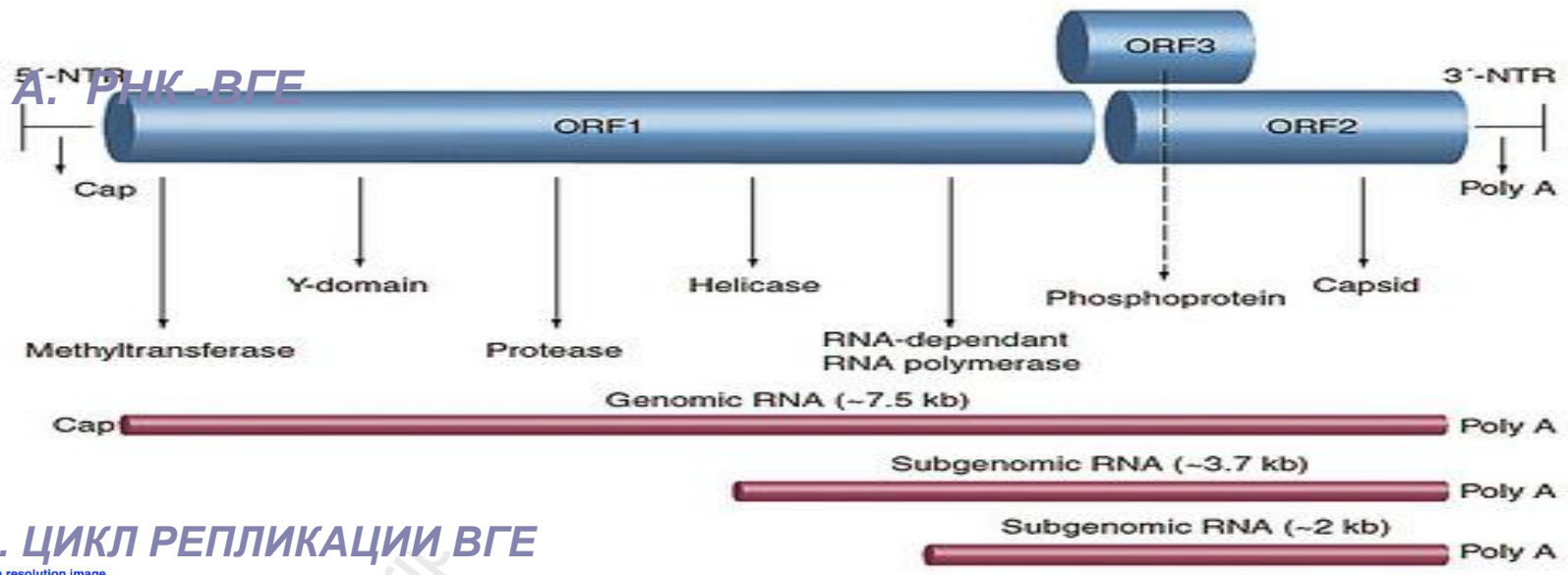
# Сравнительная характеристика вируса гепатита А и вируса гепатита Е

	<b>ВГА</b>	<b>ВГЕ</b>
<b>Семейство</b>	<b>Picornaviridae</b>	<b>Hepeviridae</b>
<b>Нуклеиновая кислота</b>	<b>+ РНК</b>	<b>+ РНК</b>
<b>Размер вириона</b>	<b>28 nm</b>	<b>30-34 nm</b>
<b>Размер РНК</b>	<b>7.5 kb</b>	<b>7.2 kb</b>
<b>Устойчивость вируса</b>	<b>Высокая</b>	<b>Низкая</b>
<b>Инфицирующая доза</b>	<b>Низкая</b>	<b>Большая</b>



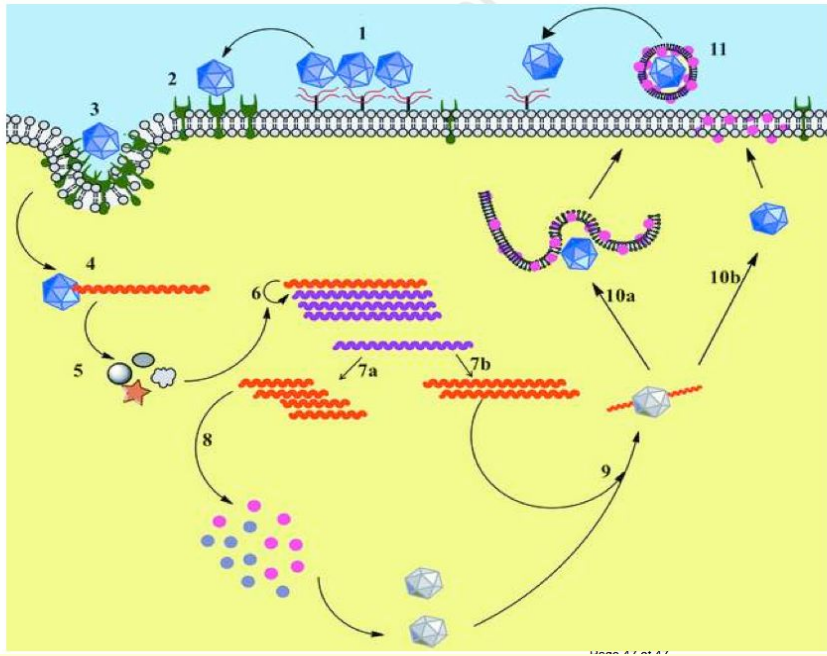
# МОЛЕКУЛЯРНАЯ ВИРУСОЛОГИЯ ГЕ

## А. РНК-ВГЕ

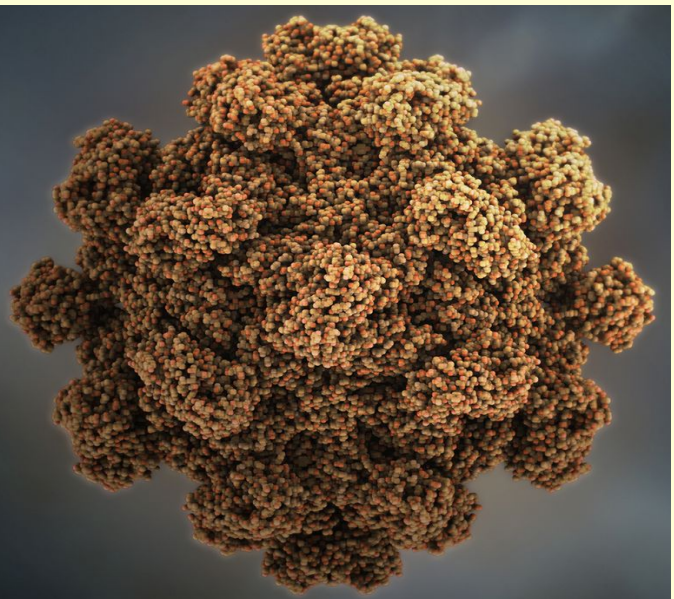


## В. ЦИКЛ РЕПЛИКАЦИИ ВГЕ

Figure 5  
Click here to download high resolution image



Hepatitis E  
PDB: 2ztn





# Генотипы ГЕ

**1-й – Бирманский**

**2-й – Мексиканский**

**3-й – Американский**

**4-й - Китайский**



## Вирус гепатита Е человека, животных и птиц

HEV обнаружен :	Генотип	Антит-ВГЕ
Человек	1,2,3,4	
Домашняя Свинья	3,4	30-80%
Дикая свинья (кабан)	3,4, новый генотип -?	5-42%
Крысы	новый генотип -?	50-80%
Олень, Косуля	3	2,6 %
Мангуст	3	8.3%
Крупный рогатый скот	4 (?)	4.4 -93%
Кролик	3	До 75%
Кошки	4 (?)	33%
Овца	4 (?)	2-12 %
Курица	1,2,3 (возможно генотип 5)	20-30%

Анти-ВГЕ антитела могут быть выявлены у собак, коз, обезьян резусов

# Различия в эпидемиологии гепатита Е в зависимости от генотипа вируса ГЕ

<b>Характеристика</b>	<b>ВГЕ генотип 1,2</b>	<b>ВГЕ генотип 3,4</b>
<b>Эндемичные районы</b>	<b>Азия, Африка, Ближний Восток</b>	<b>Экономически развитые страны Америки, Европы, Азии, Океания</b>
<b>Основной путь передачи</b>	<b>Водный</b>	<b>Неустановленный, Алиментарный</b>
<b>Группа населения с самым высоким риском заболевания</b>	<b>Молодые люди</b>	<b>Старшего возраста (старше 60 лет)</b>
<b>Хронизация</b>	<b>Нет</b>	<b>Редко у лиц иммуносупрессивных</b>
<b>Уровень смертности</b>	<b>Высокий у беременных</b>	<b>Ниже чем у лиц с 1,2 генотипами</b>

John W. Ward. M.D. «Hepatitis A and Hepatitis E in the Viral Hepatitis Landscape»

Seoul, Korea . Symposium on Hepatitis E. September 15-16, 2010

# Пути передачи вируса ГЕ

1. Водный
2. Алиментарный
3. Контактный
4. Парентеральный
5. Половой
6. Вертикальная трансмиссия

*H. C. LEWIS et al. Epidemiol. Infect., (Accepted 19 August 2009)*


*(адаптированный перевод)*

## Эпидемиологически ГЕ имеет два характерных проявления:

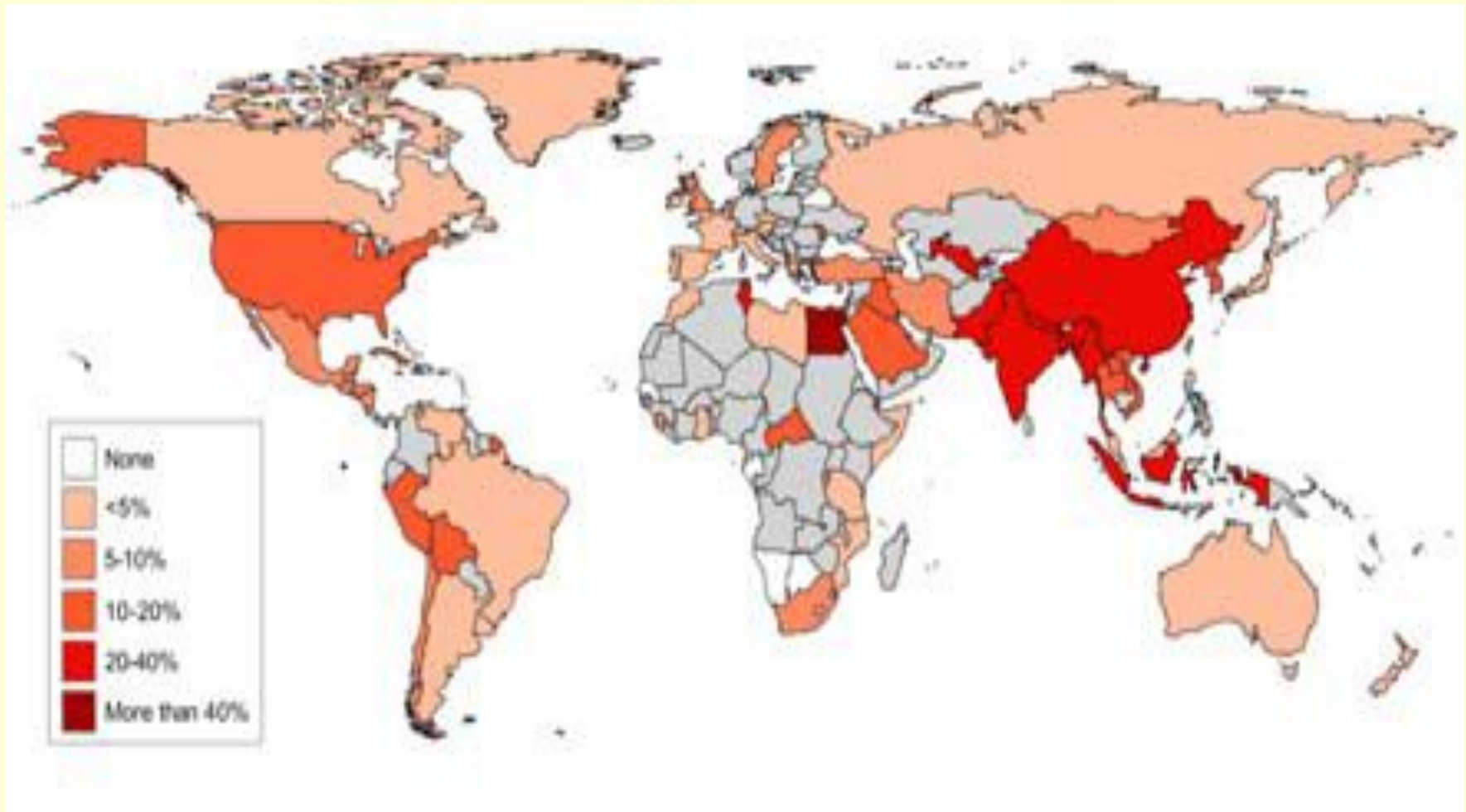
- вспышки водного или пищевого происхождения
- спорадические случаи, преимущественно среди взрослых



## Распространённость ГЕ в Украине

- Не изучена
  - Единичные сведения: Ровенская обл.  
из 95 обследованных рабочих свиноферм  
у 18(18,9%), из 86 обсл-х доноров у 2(2,3%)  
определялись **Anti-HEV IgG**  
*(по данным Хоронжесвской-Муляр и соавт., 2007)*
  - Винница с 1997 по 2011гг.- 1 случай острого  
ГЕ (1-студент из Индии)
- 

# Уровень обнаружения анти-ВГЕ

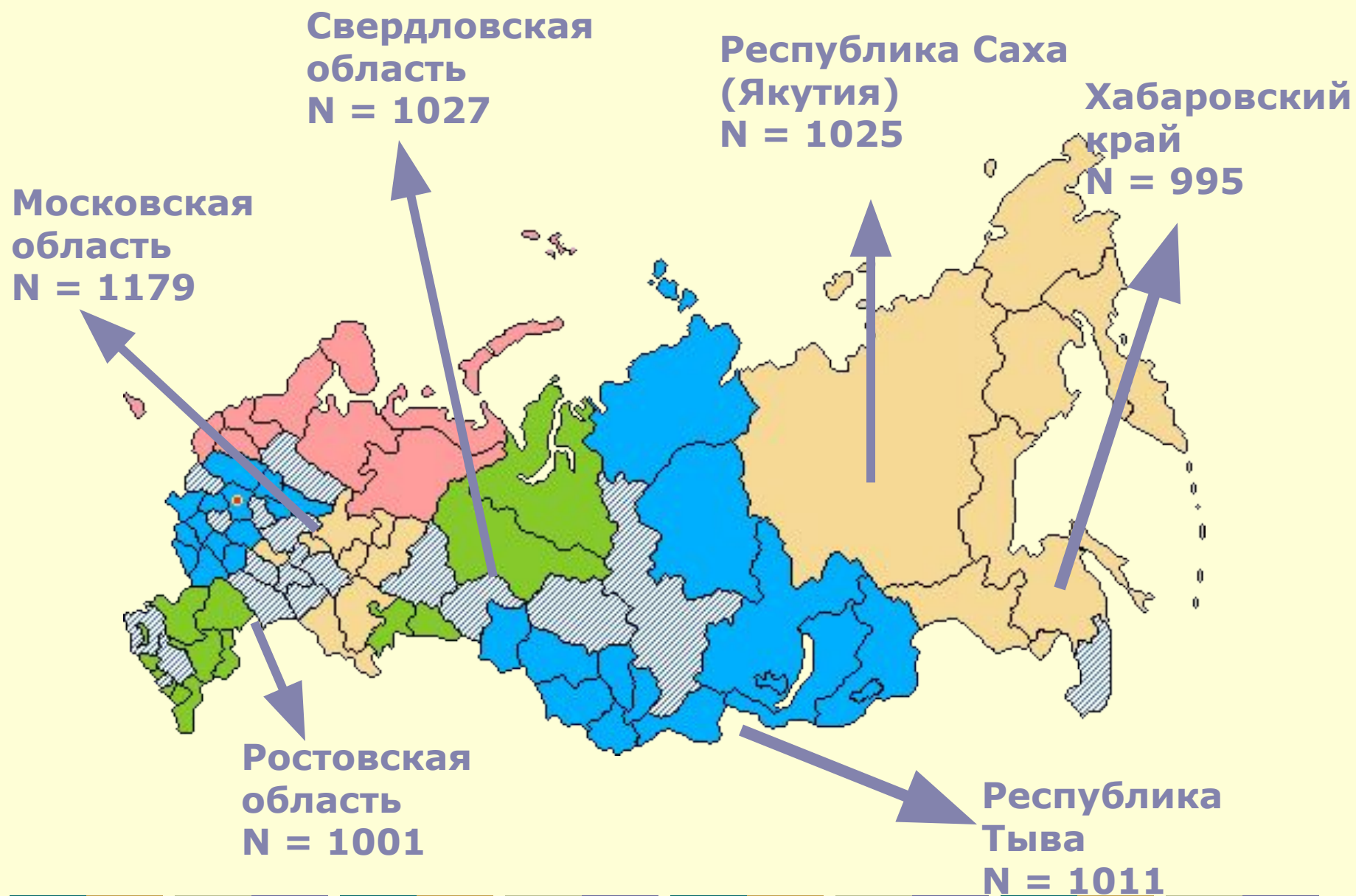


Rakesh Aggarwal, Chhavi S Nanda, Steven Wiersma\*

Global Prevalence of Hepatitis E Virus Infection and Suceptibility:  
A Systematic ReviewInternational

Seoul, Korea . Symposium on Hepatitis E. September 15-16, 2010

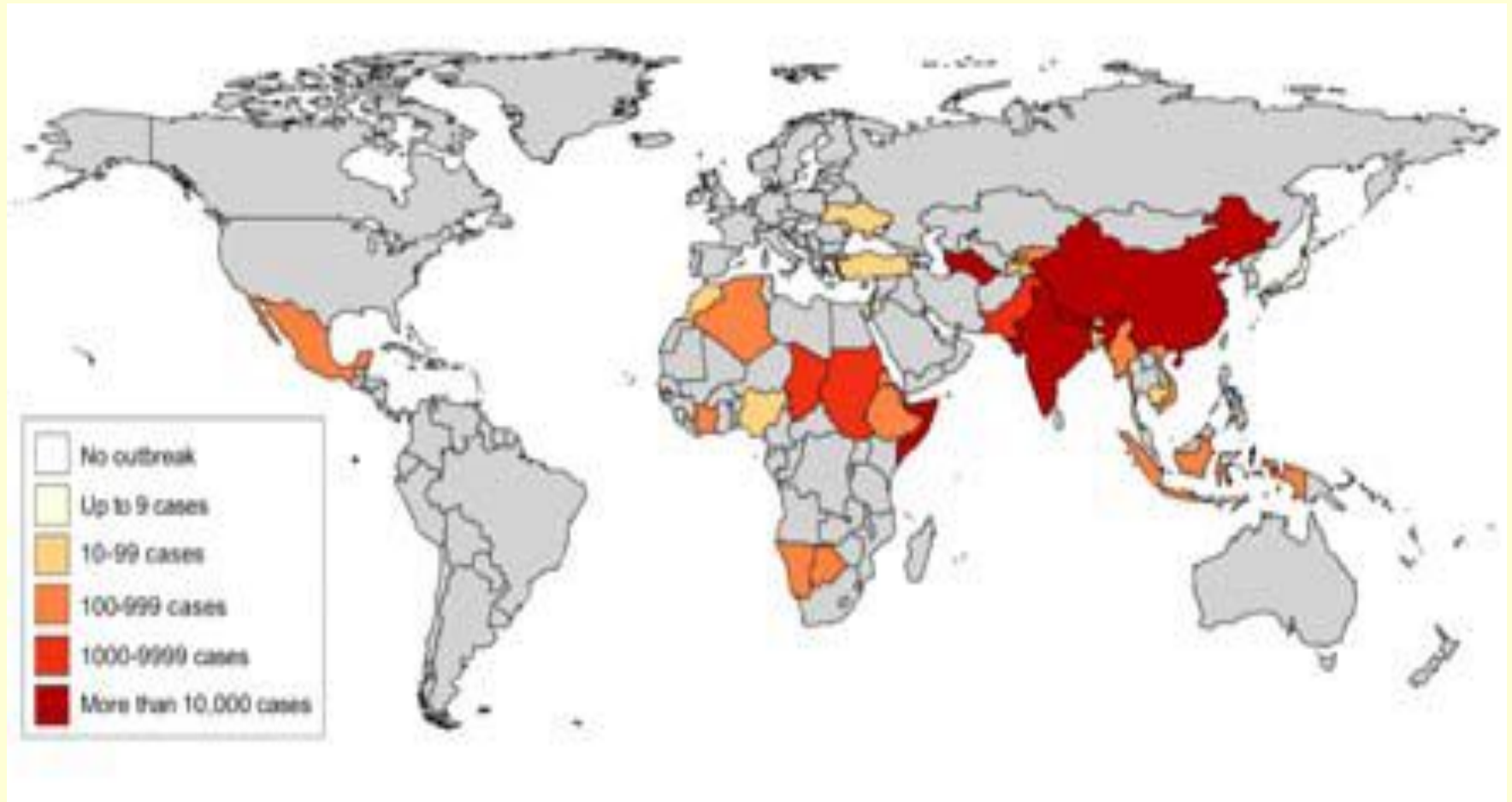
# Изучение частоты выявления anti-HEV IgG в Российской Федерации





# Гепатит Е: Вспышки

(Сообщения из 29 стран)



Rakesh Aggarwal, Chhavi S Nanda, Steven Wiersma\*  
Global Prevalence of Hepatitis E Virus Infection and Susceptibility:  
A Systematic Review International  
Seoul, Korea . Symposium on Hepatitis E. September 15-16, 2010

# Гепатит Е и беременность, Кашмир


(Khuroo et al Am J Med 1981)



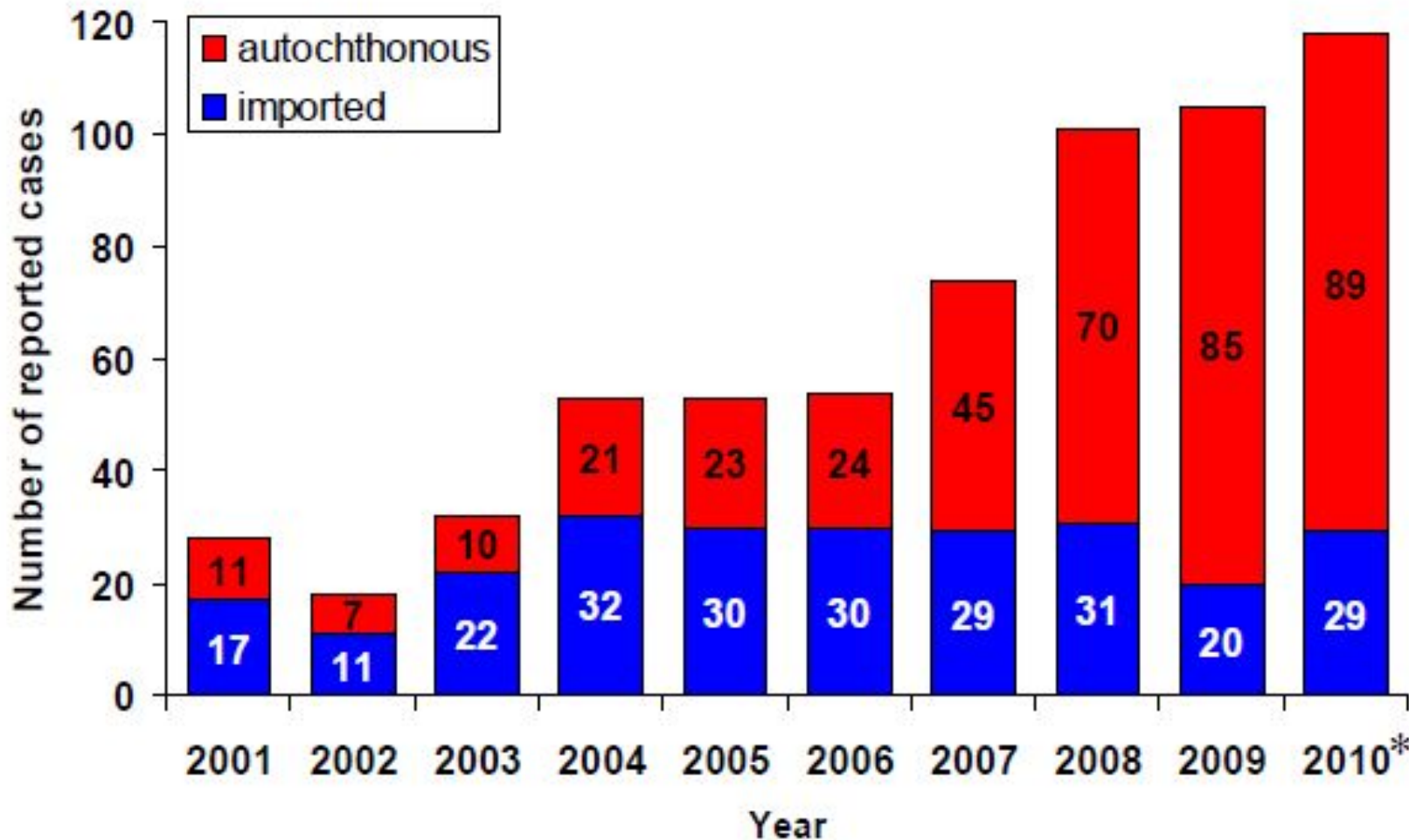
	Кол-во случаев	Желтушная Форма (%)	Фул-й Гепатит (%)
Муж. (15-45 лет)	3822	2.8	2.8
Не беремен-е (15-45 лет)	2350	2.1	0
<b>Беременные</b>	<b>208</b>	<b>17.3</b>	<b>22.2</b>
I-й триместр	34	8.8	0
II-й триместр	77	19.4	0
<b>III-й триместр</b>	<b>97</b>	<b>18.6</b>	<b>44.4</b>



## **ПРИЧИНЫ ВСПЫШЕК ГЕПАТИТА Е**

- утечка сточных вод в открытые водоемы, насосные станции после наводнений или муссонных дождей**
  - отсутствие условий безопасного водоснабжения и утилизации отходов человека**
  - дырявые водопроводы, которые проходят через загрязненную почву или в непосредственной близости от канализационных труб**
  - отсутствие хлорирования питьевой воды**
- 

# КОЛИЧЕСТВО СЛУЧАЕВ ГЕПАТИТА Е, ЗАРЕГЕСТРИРОВАННЫХ В ГЕРМАНИИ с 2001 г. по сентябрь 2010 г



5

## Возраст и пол больных гепатитом Е в Европе и США

Страна	Количество (% м )	Средний возраст
Англия	29 (62 %)	65 (44-82)*
Венгрия	27 (55 %)	61 (17 – 78)*
Франция	21 (67 %)	48 (17- 81)*
Испания	18 (72 %)	57 (39 –80)*
Голандия	8 (63 %)	56 ( 20-84)*
Австрия, Германия, Италия , Греция, США	5 (80 %)	60 (43 –69)
Швеция	5 (60 %)	61 (49 – 67)
Дания	6 (100 %)	48 (37 – 70)

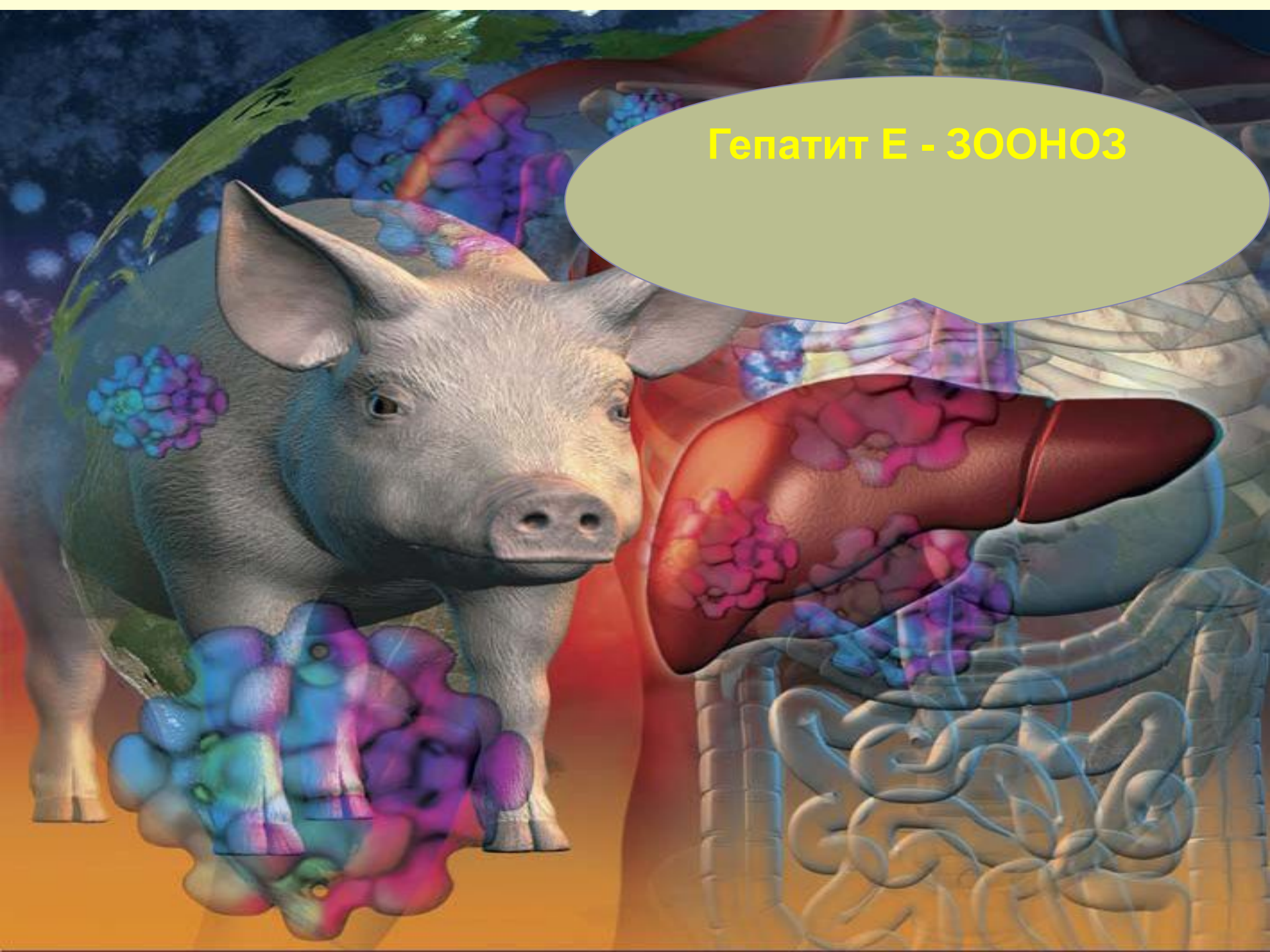
\*Adapted from Chong Gee Theo 2006  
Helène Norder, SMI 2009

J Clin Virol. 2011 Feb;50(2):175-6. Epub 2010 Nov 16.

**First report of an autochthonous Hepatitis E virus genotype 3 infection in a 5 month old female child in Germany.**

**Krüttgen A** Krüttgen A, **Scheithauer S** Krüttgen A, Scheithauer S, **Häusler M** Krüttgen

# Гепатит Е - ЗООНОЗ



# ЮНЫЙ ВОЛОНТЁР (экспериментальная модель самозаражения)

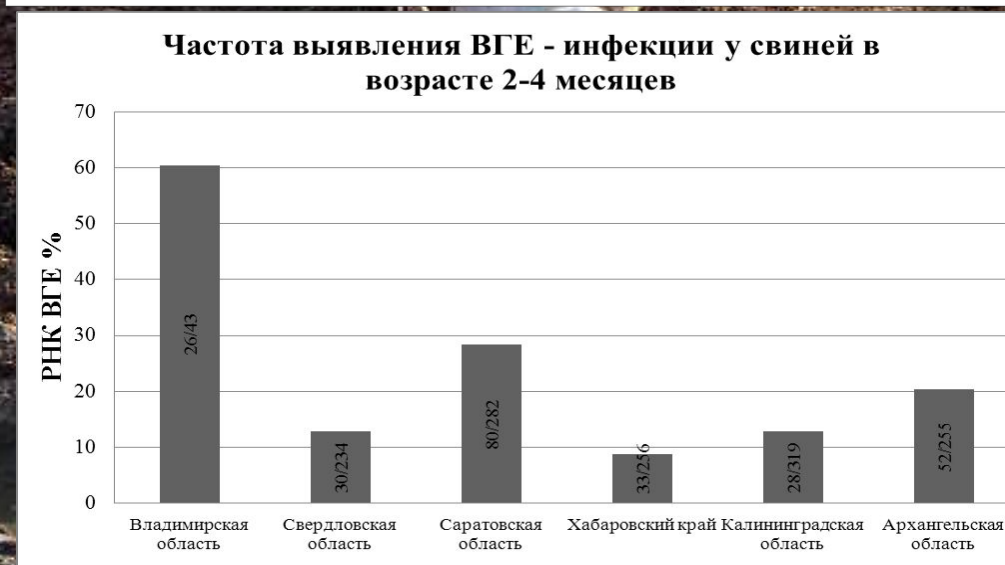
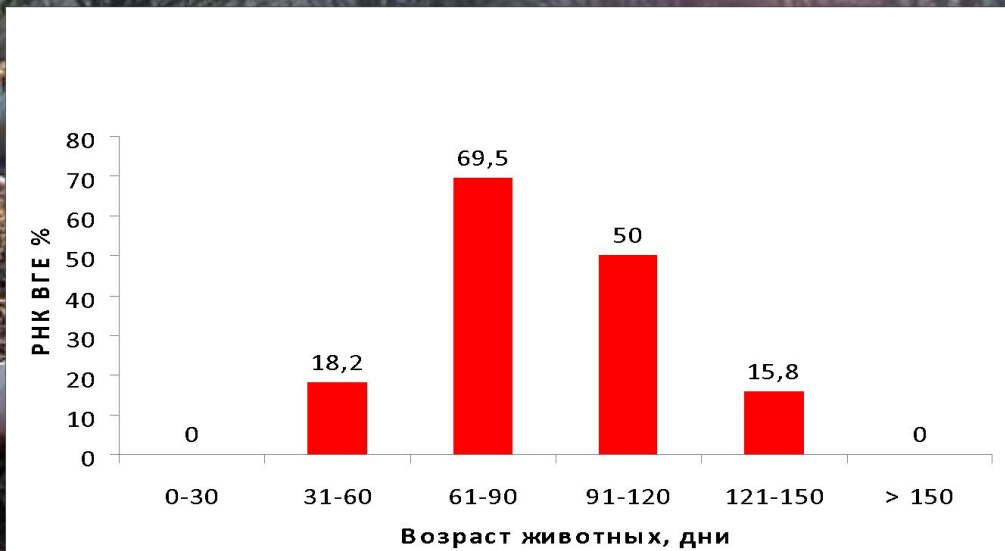


# РЕЗУЛЬТАТЫ ОБНАРУЖЕНИЯ РНК ВГЕ у ПОРОСЯТ в РОССИИ



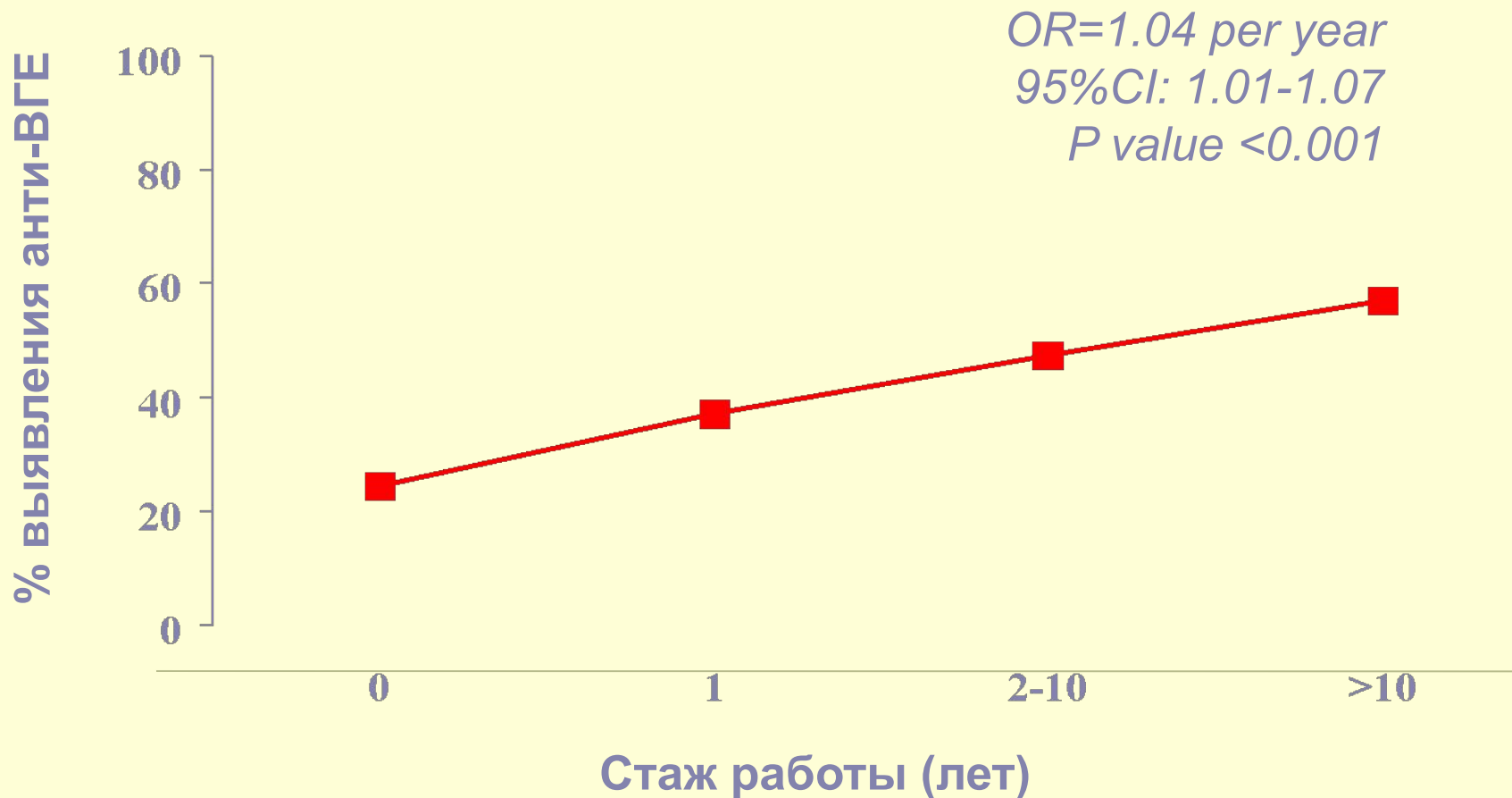
Среди 17 обследованных свиноводческих ферм только на 3-х не удалось обнаружить ВГЕ у животных.

данные ИПВБ им М.П. Чумакова РАМН,  
2010





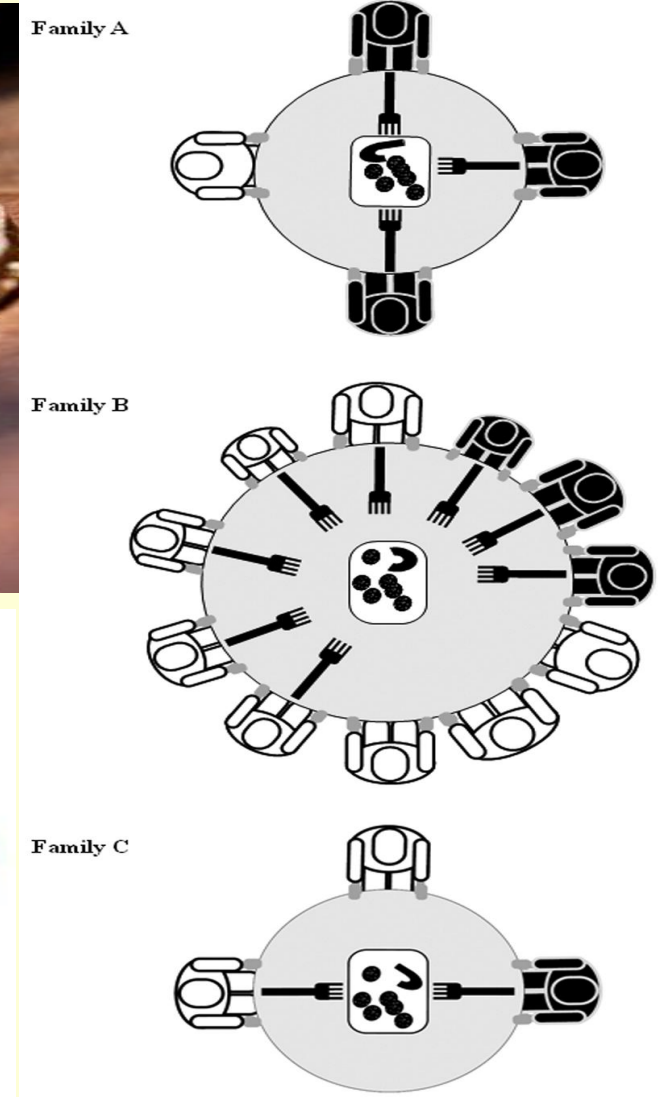
**Результаты выявления анти-ВГЕ у работников свиноводческих ферм в зависимости от стажа работы**  
(Ж.Дробенюк с соавт. J. of Infec. Dis., 2001;15 Dec, 184: 1594-7)



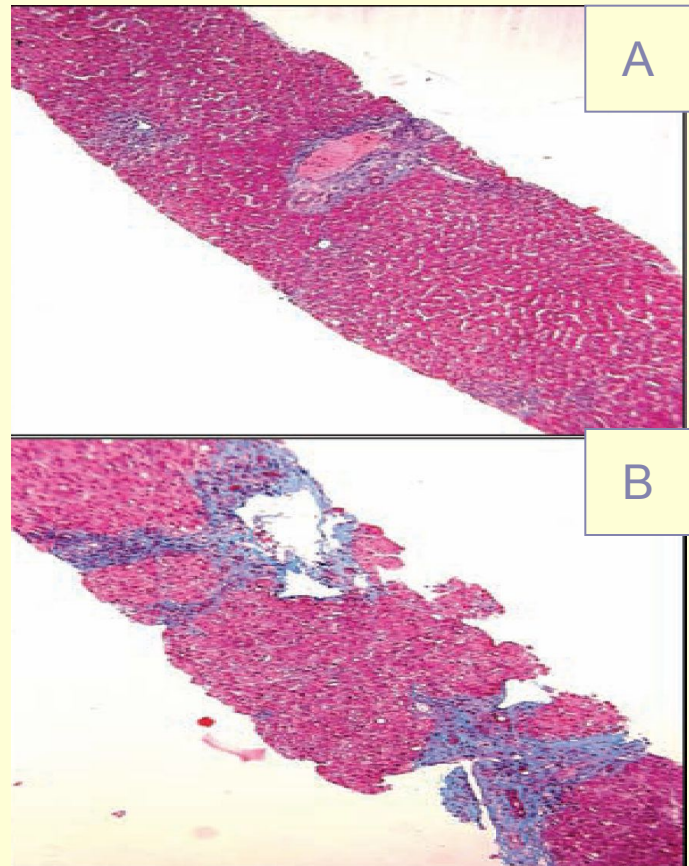
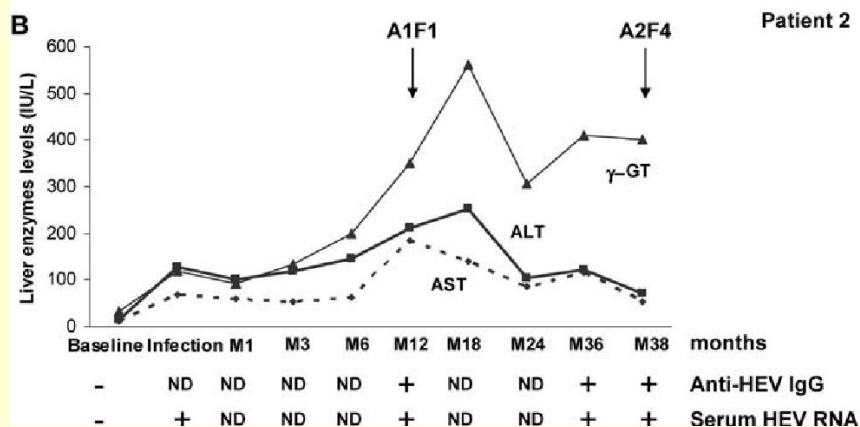
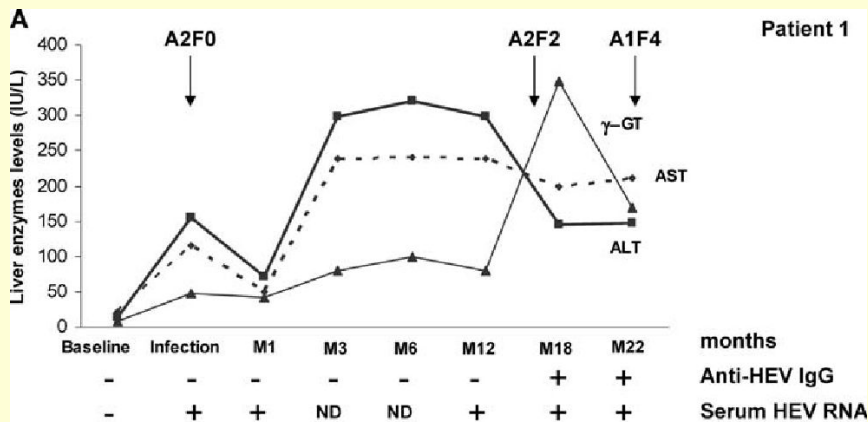
# Заражение людей вирусом гепатита E ОТ ЖИВОТНЫХ

- Наблюдение Tei S. с соавт. (2003 г.) 4 человека, после того как они ели сырое мясо дикого оленя.
- Наблюдение Matsuda H. с соавт (2003 г.) Заболело гепатитом E два пациента, 53 и 70 лет (умер от фульминантного гепатита E). Фактор передачи ВГЕ - свиная печень
- Наблюдение Tamada Y. с соавт. (2004 г.) 4 пациента (возраст 69-75 лет) Фактором передачи ВГЕ признано плохо прожаренное мясо кабана.
- Наблюдение Masuda J. Наблюдение Masuda J. Наблюдение Masuda J.I. с соавт. (2005 г.) 71 летний мужчина. Фактор передачи ВГЕ - плохо прожаренное мясо кабана.

Колбаса «Le figatelli» приготовленная из свежей свинины и печени, ароматизированная чесноком (*Корсиканский деликатес*).  
(*J. Infect. Dis.* 2010 Sep 15;202(6):825-34).



# ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ E – воспалительный процесс печени, вызванный вирусом HE, характеризующийся повышенным уровнем активности сывороточных трансаминаз и обнаружением РНК ВЕ в сыворотке и/или стуле пациента на протяжении 6 месяцев и более.



# ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ E

Пациенты	Количество пациентов с хроническим гепатитом E	Страна, публикация
После пересадки печени, почек, поджелудочной железы	56 ( из 700 пациентов)	Kamar N. et al. Gastroenterology, 2011 (в печати) Франция (г. Тулуза)
	1	Chen Dong et al. Hepatology 2010, 692A, США
После химиотерапии	1	Ollier L et al. Ann Intern Med. 2009 Mar 17; 150(6):430-1. Великобритания
ВИЧ инфицированные	1	Dalton HR et al. N Engl J Med. 2009;361:1025–7; Великобритания

# ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ E у ПАЦИЕНТОВ С

## ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПЕЧЕНИ и ПОЧЕК во ФРАНЦИИ (Kamar N. et al. Gastroenterology, 2011 (in press))

У 56 из 85 больных с трансплантацией печени или почки, заболевших гепатитом E, зарегистрирован **хроническим гепатит E (65.9 %)**.

### Причины частого выявления гепатита E в Тулузе.



Анти-ВГЕ  
3,1%

Анти-ВГЕ  
16,6%

### Факторы риска развития хронического гепатита E

применение такролимуса (*Tacrolimus*)  
— иммуносупрессивного препарата, а не циклоспорина А.  
низкое количество тромбоцитов

- Эндемичный район по гепатиту E
- Исследование случай-контроль выявило, что **потребление свинины** - единственный прогнозирующий фактор, связанный с инфекцией ВГЕ после трансплантации органа (Legrand-Abravanel F. et al. J.Infect Dis 2010, 302: 835-844)
- Регулярное обследование больных на наличие РНК ВГЕ

# ВАКЦИНА ПРОТИВ ГЕПАТИТА Е



- Непал (GlaxoSmithKline)

- Из 898 лиц, получивших вакцину, у трех (0,34%) зарегистрирована ВГЕ- инфекция в отличие от 66 (7.37%) из 896 лиц, которые получили плацебо.

**(96% эффективность)**

- Xiameng; China

- Привито вакциной против ГЕ 56 302 человек и placebo (n=58 305);

- У 15 лиц получивших плацебо. зарегистрирована ВГЕ- инфекция и не в одном случае у вакцинированных.


**(100% эффективность)**

Mammen M et al., Armed Forces Research Institute of Medical Sciences

*Feng-Cai Zhu, Jun Zhang, Xue-Feng Zhang et al., www.thelancet.com August 23, 2010*



## Выводы

1. ГЕ – антропозооноз
  2. Уровень распространения ГЕ значительно выше, чем представлялось ранее
  3. Вероятно, в регионах неэндемичных по ГЕ, существуют районы с повышенным уровнем циркуляции вируса ГЕ
  4. Необходимо углубленное изучение клинико-эпидемиологических особенностей ГЕ (спорадическая и групповая заболеваемость) в сравнении с гепатитом А в неэндемичных районах
- 





## Выводы (продолжение)

5. При ГЕ возможно хроническое течение гепатита с переходом в цирроз печени, особенно у людей с иммунодефицитами
  6. Тяжёлое течение ГЕ характерно для беременных, пожилых, людей с иммунодефицитами, на фоне ко-инфекции другими вирусами гепатитов
  7. В алгоритм обследования людей, поступающих в инфекционные стационары и отделения гастроэнтерологии следует включить обследование на маркеры ГЕ
  8. Необходимо создание и скорейшее внедрение в практику здравоохранения вакцины против ГЕ для защиты людей и животных.
- 

Не послушался Алёнку,  
Выпил воду стал козлёнком



Тут уж нечего терять!  
«Буду жажду утолять!»  
И продолжив наслаждаться,  
Стал в свинью он  
превращаться...



Доля свинок всем известна,  
Только разве ж виновата,  
Хрюшка в том, что сыровата,  
И пройдёт немного дней...


Пожелтеет у гурмана всё до  
кончиков ногтей.



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**




# Особенности эпидемиологического процесса при гепатите E

1. Очерчение вспышки водного происхождения с высоким уровнем заболеваемости
  2. Взрывообразный (эксплозивный) характер заболеваемости
  3. Своеобразная возрастная структура заболевших с преимущественным поражением лиц 15-29 лет в регионах с высоким уровнем заболеваемости ГЕ в этой возрастной группе 96% обследованных имеют антитела к ВГА класса G)
  4. Незначительная очаговость в семьях (в подавляющем большинстве имеют место очаги с одним случаем)
  5. Повторяющиеся подъемы заболеваемости на эндемичных территориях с интервалом 7-8 лет
  6. Резко выраженная неравномерность территориального распределения уровня заболеваемости
  7. Сезонная неравномерность заболеваемости на протяжении года с началом подъема в летние месяцы
- 




# Опорные критерии диагностики гепатита Е

- Пребывание в пределах инкубации (до 2-х месяцев) в неблагополучных регионах
  - Сведения о потенциально возможной контаминации источников водоснабжения
  - Несоблюдение правил личной гигиены
  - Указания о подобных заболеваниях в окружении больного
  - В отличие от ВГА, преимущественно болеют взрослые молодого возраста (15-40 лет)
  - Преобладание безжелтушных форм
  - В отличие от ВГА, жалобы на боли в суставах в преджелтушном периоде
  - Отсутствие улучшения состояния больного при появлении желтухи
- 



# Опорные критерии диагностики гепатита E (продолжение)

- Увеличение печени без сочетанного увеличения селезенки
  - Течение болезни легкое, без хронизации
  - Особая тяжесть течения у беременных женщин (особенно 3 триместр беременности), с развитием фулминантного гепатита, печеночно-почечной недостаточности, ДВС-синдромом, высокой летальностью
  - Увеличение АЛТ, часто не резко выраженное
  - Обнаружение в крови анти-HEV IgM, а в начальном периоде болезни и HEV-РНК
  - Обнаружение HE Ag в фекалиях и биоптатах печени
  - Исключение вирусных гепатитов другой этиологии
- 

Лекция окончена

