



Лабораторная диагностика вирусных гепатитов

***Профессор кафедры биохимии и молекулярной
биологии с курсом клинической лабораторной
диагностики, доктор мед. наук
Т.Т. Радзивил***

Вирусный гепатит в России

- ***Вирусного гепатита стало больше, чем острой дизентерии***
- ***Гепатита В + С больше, чем гепатита А***
- ***В мире мы лидеры по росту гепатита***
- ***Идет рост первичного рака печени***
- ***Около 10 % гепатитов остаются не расшифрованными***
- ***У сотрудников КДЛ высокая частота гепатита В***

Вирусный гепатит в мире

- ***В настоящее время известно, по меньшей мере, 9 различных вирусов, классифицируемых как вирусы гепатита:***
- ***A, B, C, D, E, TT, GB-A, GB-B, G/GB-C***
- ***GB-A, GB-B не патогенны для человека***
- ***Роль вирусов TT, G/GB-C в патологии печени окончательно не определена***
- ***Все вирусы гепатотропны, т.е. первичное инфицирование происходит в печени***

Вирусный гепатит в мире

- **Более 350 млн носителей гепатита В в мире (HBsAg)**
- **Не менее 150 млн больных хроническим гепатитом С**
- **Ежегодно 1 миллион человек погибает от патологии, связанной с вирусными гепатитами**
 - **700 000 – цирроз печени**
 - **300 000 – первичный рак печени**



Вирусы гепатитов

- ***Вирусы с парентеральной передачей***
- ***Гепатита В***
- ***Гепатита D***
- ***Гепатита С***
- ***Гепатита G, TTV***
- ***Вирусы с фекально-оральной передачей***
- ***Гепатита А***
- ***Гепатита Е***
- ***Вирусы гепатитов ни А ни G***



Методы определения маркеров вирусных инфекций

Две основные группы

- **серологические**, позволяющие выявлять вирусные антигены и антитела к ним в сыворотке крови
- **молекулярно-биологические**, позволяющие:
 - обнаруживать вирусную ДНК или РНК в биологическом материале (плазма крови, биопсийный материал)
 - определять количество вируса (вирусную нагрузку)
 - охарактеризовать геном вируса (генотипирование, обнаружение мутаций и т. д.)

Причины ложно-отрицательных результатов

- Структуры вируса, вызывающие выработку антител, постоянно изменяются, что ведет к появлению мутантных форм с новыми антигенными детерминантами
- Такие мутантные формы вирусов не могут быть обнаружены в ИФА
- Недостаточная чувствительность тест-систем. Чувствительность современных тест-систем для обнаружения HBsAg 0,3-1,0 нг/мл, что составляет $3 \cdot 10^5$ вирусных частиц на 1 мл крови
- На ранних стадиях заболевания, когда концентрация вируса в крови низкая

Причины ложно-положительных результатов

- **Системные заболевания соединительной ткани**
- **Опухоли**
- **Беременность**

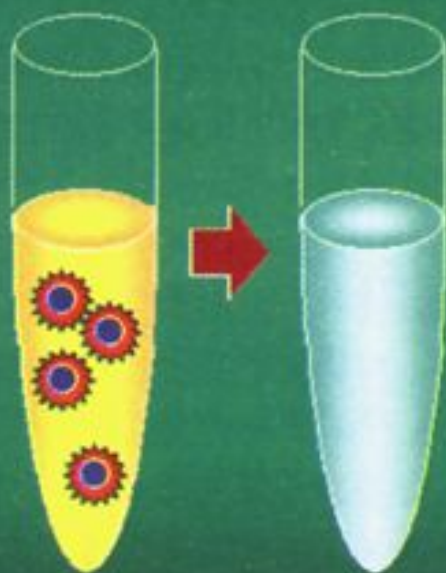


Происходит изменение соотношения белковых фракций крови, неспецифическое связывание в ИФА-тест-системах, что приводит к появлению ложноположительных результатов

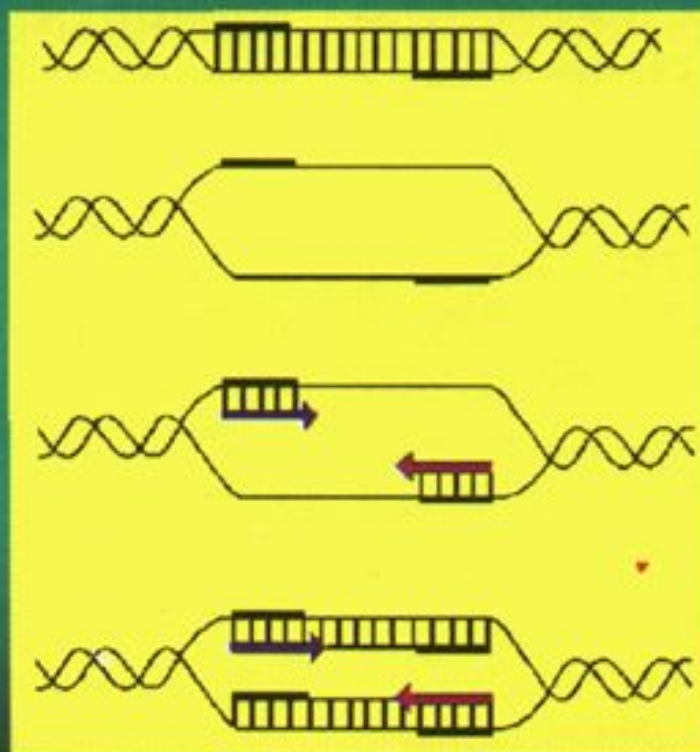
Преимущества ПЦР перед ИФА

- **Высокая чувствительность и специфичность** позволяет использовать ПЦР как **референсный метод** с случае сомнительных результатов ИФА
- Для диагностики HCV ПЦР является **единственным методом**, с помощью которого можно отличить перенесённую инфекцию от текущей
- ПЦР используют для мониторинга эффективности противовирусной терапии: исчезновение вирусной РНК или ДНК в процессе лечения – признак его эффективности
- Используют как дополнительный метод диагностики при сомнительных или отрицательных результатах ИФА

I. Выделение из образца ДНК или РНК



II. Полимеразная цепная реакция



III. Детекция продуктов ПЦР

электрофорез



или

гибридизация



Вирус гепатита А (HAV)



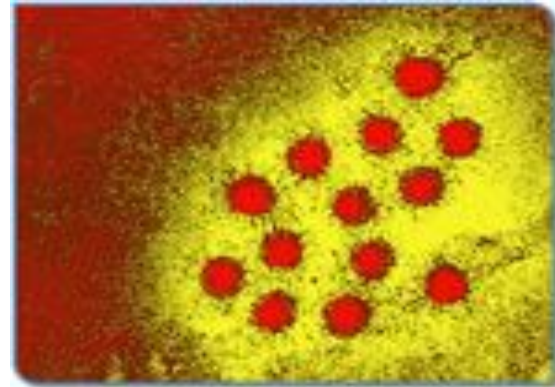
Вирус гепатита А (HAV), открыт в 1973г

- **РНК-вирус, очень устойчив, культивируется *in vitro***
- **Гепатит А - кишечная инфекция с орально-фекальным способом передачи**
- **Имеет глобальное распространение, с ним контактирует 70-90 % населения планеты**
- **С 2000 наблюдается подъем заболеваемости, это касается и Северо-Кавказского региона**
- **Раньше рассматривалась как детская инфекция, сейчас наибольшая заболеваемость среди подростков и взрослых в возрасте 20 – 29 лет**
- **Свыше 90 % - безжелтушная форма**

Вирус гепатита А (HAV)

Вирус гепатита А

- Относится к *гепатовирусам*
 - Семейства пикорнавирусов
- Содержит одноцепочечную линейную РНК
- Не имеет оболочки, высокоустойчив к воздействию растворителей и дезинфектантов
- Передается в основном фекально - оральным путем



Вирус гепатита А (HAV)

- ***Источник инфекции — человек с любой формой гепатита А на ранней стадии болезни***
- ***Способы передачи инфекции***
 - ***Водный***
 - ***Пищевой***
 - ***Контактно-бытовой***
 - ***Парентеральный***

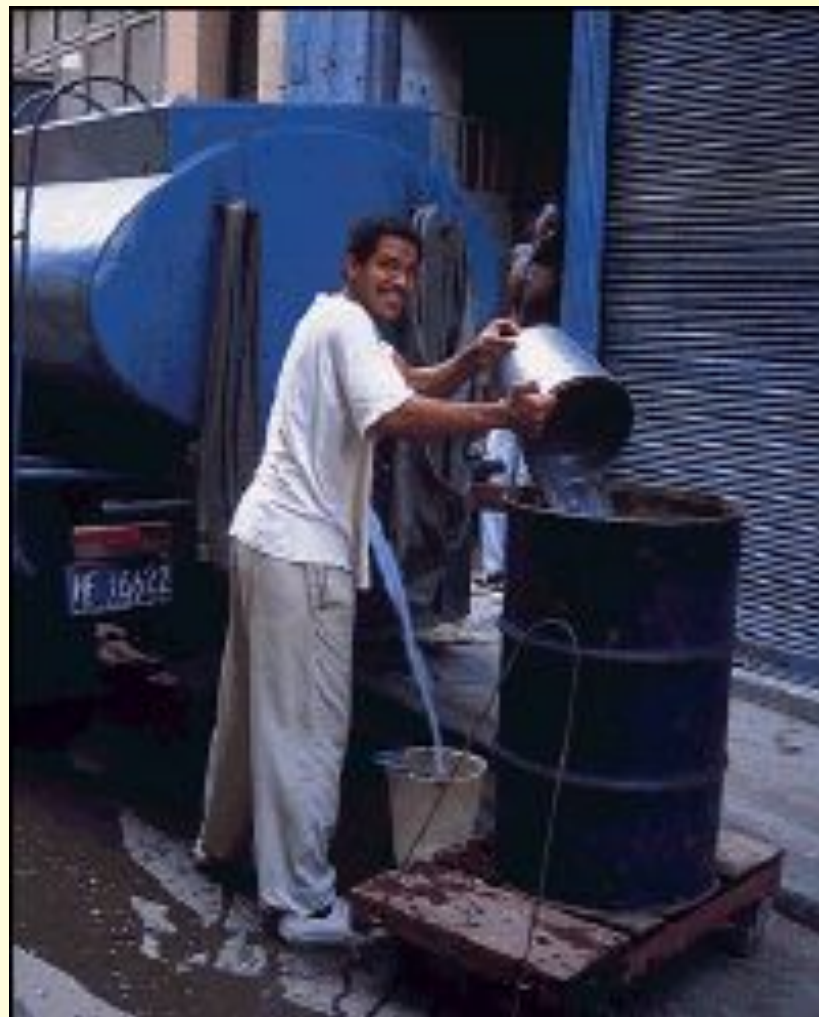


Показатель вирусной контаминации водных объектов Ростовской области

<i>Показатель контаминации воды</i>	<i>ВГА</i>	<i>Рота-вирусы</i>	<i>Энтеро-вирусы</i>
<i>Поверхностные источники водоснабжения</i>	21,8%	17,4%	3,1%
<i>Подземные источники водоснабжения</i>	9,7%	5%	1,7%
<i>Выход очистных сооружений</i>	7,9%	6,6%	2,8%
<i>Система разводящей сети</i>	7,7%	6,4%	2,35

Водная вспышка ГА

Крупная водная вспышка ГА произошла в 2005 году в Нижнем Новгороде, где было зарегистрировано около 3 тыс. больных.



Вспышка гепатита А в Москве 2010г

В начале 2010 года более 828 случаев гепатита А были диагностированы в Москве.

Причиной зимней вспышки гепатита стало употребление москвичами готовых салатов, приобретенных в магазинах сети «Перекресток».



Вирус гепатита А (HAV)

- **В структуре острых гепатитов доля ВГА - 50-65%**
- **Высококонтагиозная инфекция в клинически выраженных случаях характеризуется симптомами острого поражения печени и интоксикации**
- **Доля клинически выраженного гепатита А среди инфицированных лиц увеличивается с возрастом (у детей до 5 лет - от 5 до 10%)**
- **Случаи хронического гепатита А не описаны**
- **Летальность по данным ВОЗ – 0,1-0,4%**

Особенности течения гепатита А в настоящее время



- **Увеличение числа случаев с атипичным, тяжелым и среднетяжелым течением заболевания на фоне острого и хронического гепатита В, С и ВИЧ-инфекции**
- **Увеличение числа случаев у лиц старших возрастов**

Особенности течения гепатита А в настоящее время



Может протекать:

- ❖ **В манифестной форме**
- ❖ **В субклинической форме**
- ❖ **Желтушная**
- ❖ **Безжелтушная** (При целенаправленном исследовании выявляется подъем индикаторных ферментов и иммунологические маркеры ВГА)
- ❖ **Инаппарантная** (бессимптомная форма) выявляются только серологические маркеры

Клинические формы гепатита А

- **Периоды желтушной формы**
- **Инкубационный — от 7 до 50 дней, чаще - 15-30 дней**
- **Продромальный (преджелтушный) — 3-5 дней**
- **Желтушный (разгар болезни) — 10-20 дней**
- **Реконвалесценции**



Лабораторная диагностика гепатита А

Основана на выявлении:

- **Самого возбудителя**
- **Антигенов, вирусной РНК**
- **Специфичных антител
разных классов**



Лабораторная диагностика гепатита А

Вирус в фекалиях обнаруживается

- В инкубационный период (100%)**
- На 1-й неделе желтухи — у 50 % больных**
- На 2-й неделе — у 20 % больных**
- На 3-й неделе — у 5% больных**



Лабораторная диагностика гепатита А

- Гепатит А - единственная форма гепатита, при острой форме которого в 100 % случаев есть **IgM**
- **Тест anti-HAV- IgM** : обнаружение даже в 1 пробе - свидетельство текущей или недавней инфекции
- **Тест anti-HAV- IgM** используется в эпидемиологической практике



Лабораторная диагностика гепатита А

Наиболее достоверным маркером для постановки диагноза гепатита А является выявление **иммуноглобулинов класса М (IgM)**



Лабораторная диагностика гепатита А

IgM

- Появляются в конце инкубационного периода
- Достигают максимума в течение 4–5 недель болезни
- В последующие 6–8 месяцев исчезают
- Иногда их низкие концентрации могут определяться в течение 12–18 месяцев реконвалесценции



Лабораторная диагностика гепатита А

IgG

- Появляются на 1–2 неделе желтушной стадии болезни
- Достигает максимума к 5–6 месяцу после выздоровления
- Удерживается на этом уровне длительное время
- Затем титр IgG снижается, однако значительная концентрация их в крови сохраняется в течение всей жизни
- Содержание IgG в сыворотке 20 мМЕ/мл и более обеспечивает защитный эффект от заражения ВГА
- Уровень суммарных антител (IgG), появляющихся после вакцинации в сыворотке, в 10-100 раз ниже постинфекционного

Серологические маркёры гепатита А

- **Антитела к HAAg (anti-HAAg)**
- **Anti-HAV IgM – маркер острого гепатита, сохраняются 4-5 недель**
- **Anti-HAV IgG – маркёр перенесённого гепатита или поствакцинального иммунитета, сохраняются на протяжении всей жизни**
- **Антиген HAAg обнаруживается в фекалиях в первые 3 недели заболевания**



Серологические маркёры гепатита А

- **Anti-HAV IgM**, первые 4-5 недель, циркулируют в высоких титрах и могут сохраняться до 4-6 месяцев
- **Anti-HAV IgG** –выявляются на 1-2 недели болезни, максимальный титр к 5-6 месяцу и сохраняются на протяжении всей жизни
- **Антиген HAAg** редко обнаруживается в сыворотке



Серологические маркёры гепатита А

- **Выявление РНК HAV методом ПЦР может быть использовано для ранней диагностики до появления клинических признаков заболевания**
- **У пациентов с иммунодефицитом, когда титр антител может быть недостаточен для обнаружения в ИФА-тест-системах**



Серологические маркёры гепатита А

- ✓ Наиболее важное диагностическое значение для индикации возбудителя в крови имеет тестирование вирусной РНК методом ПЦР
- ✓ При типичном течение гепатита А вирусная РНК в крови выявляется в течение 5-60 дней инфекции, при затяжном течение период выявления РНК в среднем составляет 36-391 день
- ✓ Примерно на 25 день с момента проявления желтухи у 90% больных ГА выявляется РНК ВГА в фекалиях, что свидетельствует об увеличении срока эпидемиологической опасности больных гепатитом А
- ✓ Считается, что при самокупирующемся течении ГА организм освобождается от вируса быстро, при тяжелом и затяжном течении инфекции наблюдается длительная персистенция вируса у больного





Хаврикс™

***Инактивированная вакцина для
профилактики гепатита А***

Активная или пассивная иммунизация против ВГА?

	Иммуноглобулин (Ig)	Вакцина против ВГА
Защита после введения	Немедленно	Немедленно
Защита в раннем инкубационном периоде	Да	Да
Длительная защита	Нет	Да
Может остановить эпидемию	Нет	Да

Стратегия вакцинации против гепатита А (академик М.С. Балаян, 2000)

1-й этап:

*выборочно, организованные детские коллективы
(дошкольные и школьные)*

2-й этап:

все организованные детские коллективы (дошкольные и школьные); неорганизованные дошкольники; призывники в армию; работники предприятий общественного питания.

3-й этап:

все дети до 15 лет; серонегативные по анти-ВГА взрослые

Календарь профилактических прививок по эпидемическим
показаниям

Приказ МЗ РФ № 229 От 27.06.2001 Г. Приложение № 2.

Контингенты, подлежащие прививкам	Наименование прививки	Сроки вакцинации	Вакцина GSK
• Дети, проживающие на территориях с высоким уровнем заболеваемости гепатитом А. • Медицинские работники, воспитатели и персонал детских дошкольных учреждений. • Работники сферы обслуживания населения, прежде всего занятые в организациях общественного питания, по обслуживанию водопроводных и канализационных сооружений, оборудования и сетей. • Выезжающие в гиперэндемичные по гепатиту А регионы и страны, а также контактным в очагах по эпидпоказаниям.	Против вирусного гепатита А	С 3-х лет	ХАВРИКС



Однодозовая схема введения

Бустер - доза вводится через 6 - 12 месяцев после первичной иммунизации

После введения бустер - дозы защита гарантирована не менее, чем на 25 - 30 лет



Хаврикс™

**первая в мире
инактивированная
вакцина для
профилактики
гепатита А**

Хаврикс^{тм} - история применения

Первая в мире вакцина против ВГА

*Первый опыт применения - январь 1992,
Швейцария*

*Зарегистрирована и применяется более, чем в 100
странах мира*

Наиболее изученная вакцина против ВГА

*Вакцина № 1 по количеству использованных доз в
мире*

Хаврикс^{тм} - безопасность

*Специальная детская дозировка 720 EL.U -
минимально эффективная доза антигена в
соответствии с рекомендациями ВОЗ*

Не содержит тиомерсала в качестве консерванта

*К 2004 году в мире использовано около 100
миллионов доз*

*Единственная в России вакцина против гепатита
А, показанная с 12 месяцев жизни*

Хаврикс^{тм} - эффективность

Одноразовая схема введения, гарантирующая быструю защиту, с гибким режимом введения бустер-дозы

Единственная в мире вакцина, гарантирующая не менее 25 лет защиты от заражения гепатитом А

Вакцина, официально показанная для профилактики вспышек гепатита А

Может вводиться со всеми вакцинами Национального календаря

Может применяться для профилактики ВГА у ВИЧ-инфицированных и больных хроническим гепатитом С

*Хаврикс^{т.м}: иммунный ответ после
введения одной дозы*

- *Введение бустер-дозы через 6-12
месяцев гарантирует
долговременную защиту от ВГА на
срок не менее 25 лет*

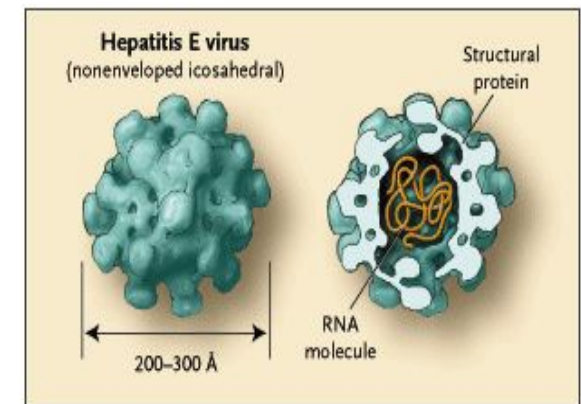
Гепатит Е

- **Вирус гепатита Е - агент, вызывающий гепатит Е, идентифицирован М.С. Балаяном в 1983 году, когда он заразил себя материалом от больных гепатитом «ни А, ни В»**
- **В центральном регионе России доля ВГЕ-1% среди острых гепатитов неустановленной этиологии**
- **Доля гепатита Е среди больных хроническими гепатитами неустановленной этиологии, циррозом печени – 4,5%**
- **Гепатит Е является зоонозом**

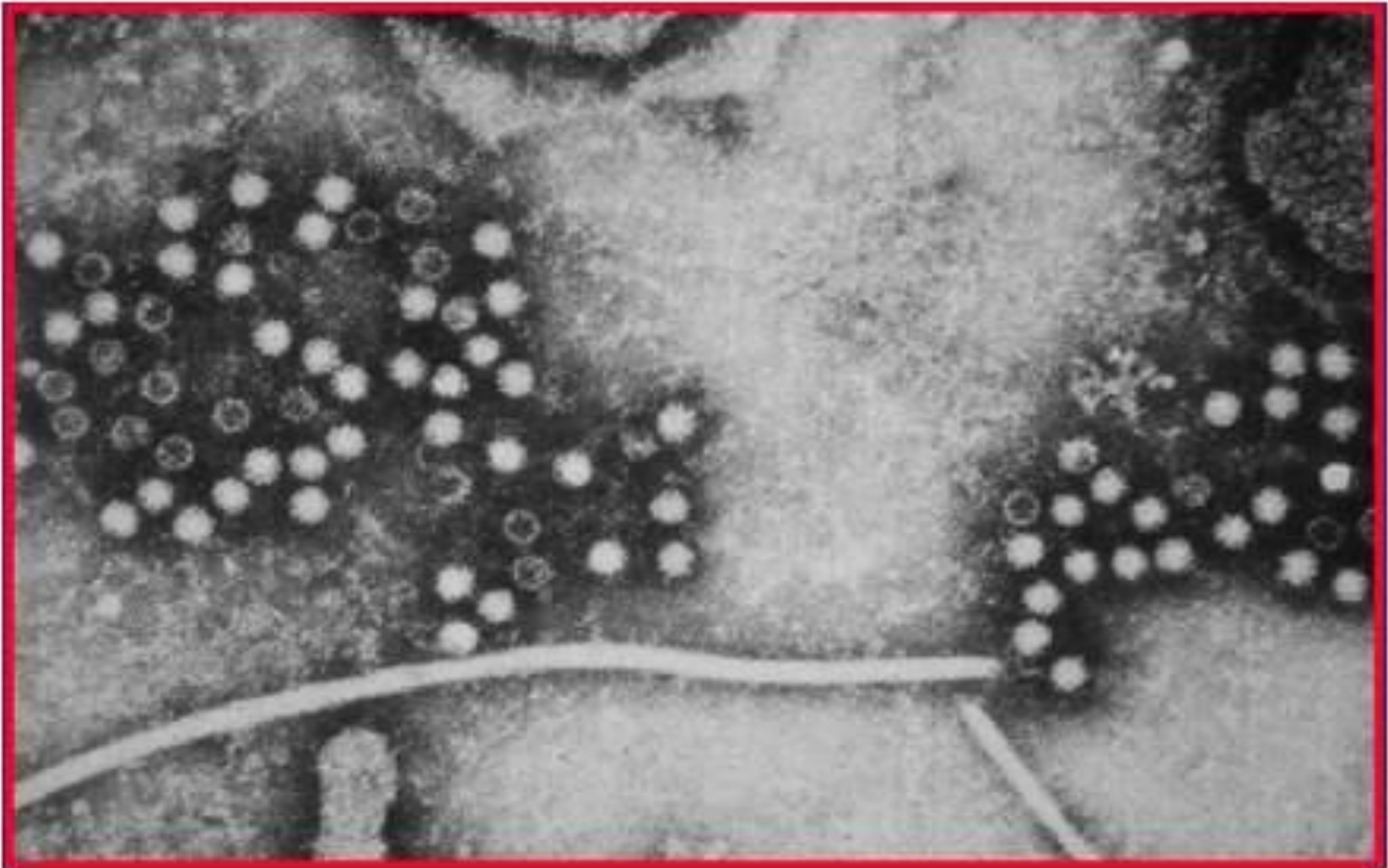
Гепатит Е



**Вирус гепатита Е (ВГЕ) -
агент, вызывающий гепатит
Е, идентифицирован
М.С. Балаяном в 1983 году,
когда он заразил себя
материалом от больных
гепатитом «ни А, ни В»**



Hepatitis E Virus



Гепатит Е

- ✓ Вирусный гепатит Е неравномерно распределен в различных регионах мира
- ✓ Эпидемии ВГЕ регистрируется в странах с жарким климатом: Индия, Непал, Бирма, Китай, Афганистан, страны Африки, Латинской Америки, и др.
- ✓ Неблагополучными с эпидемиологической точки зрения являются граничащие с Россией страны Средней Азии
- ✓ В индустриально развитые страны гепатит Е периодически завозится из эндемичных районов. Имеются сообщения о спорадических случаях ВГЕ в Англии, Нидерландах, Норвегии, США, Японии, Франции
- ✓ Отмечалось, что практически все заболевшие посещали страны постоянного распространения ВГЕ, клинические проявления у них не отличались от типичной инфекции гепатита Е

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИ-ВГЕ среди мигрантов в РФ.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВГЕ-IgG СРЕДИ МИГРАНТОВ

<i>из Таджикистана</i>	43,48%
<i>из Узбекистана</i>	32,62%
<i>из Киргизии</i>	6,52%
<i>из Армении, Азербайджана</i>	2,17%
<i>из Китая</i>	13,04%

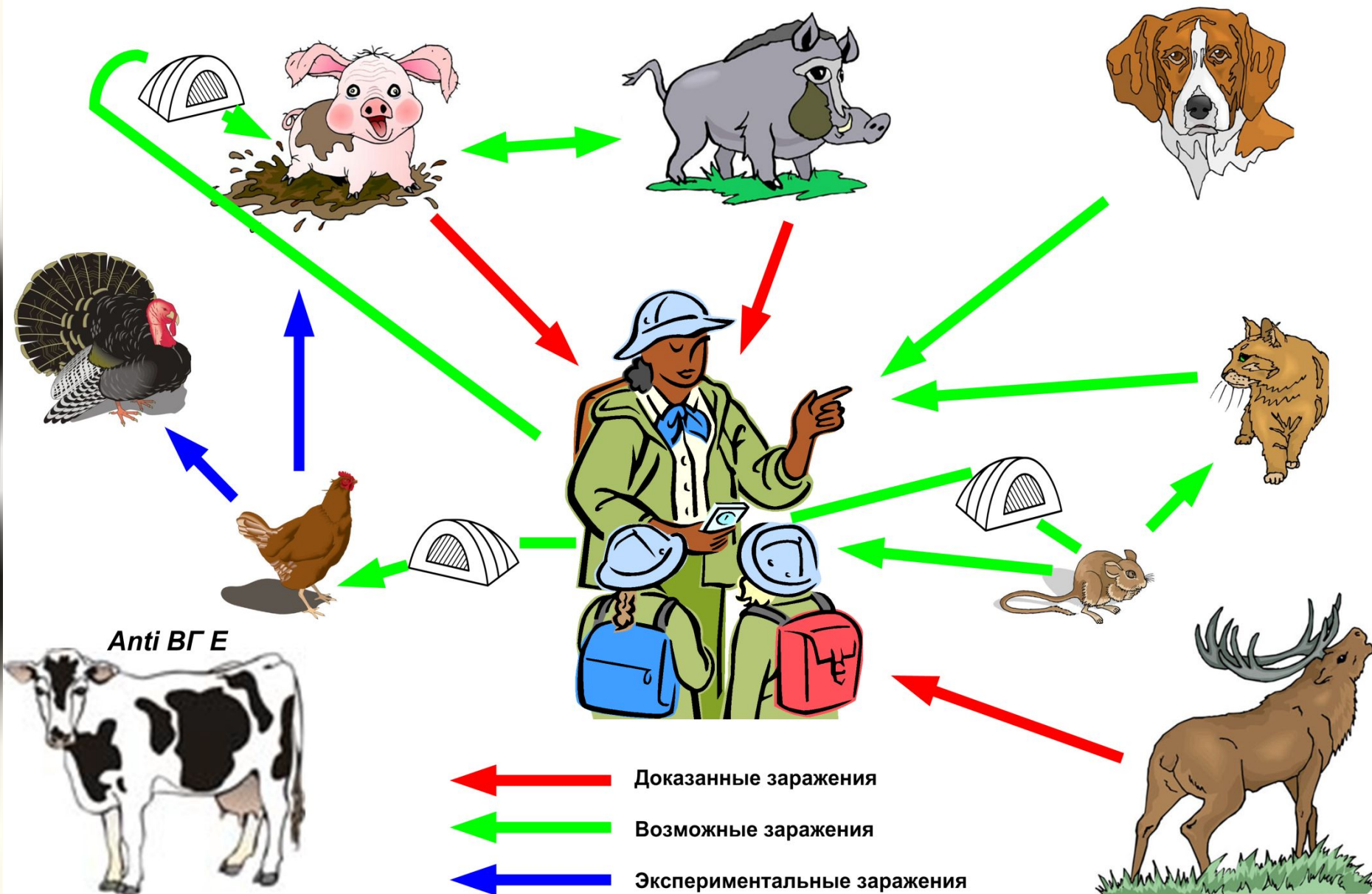
ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВГЕ- IgM СРЕДИ МИГРАНТОВ

	4,35%
--	--------------

Гепатит Е является зоонозом



ЖИВОТНЫЕ — возможные источники заражения человека гепатитом Е



Гепатит Е, особенности

- Геморрагический синдром**
- Летальность среди беременных женщин достигает 10-20%**
- Летальность среди других заболевших 0,06-0,04%**
- Передача вируса от матери ребенку ВГЕ-инфекции происходит в 33-50% случаев**



Гепатит Е, особенности

- Наиболее достоверным маркером для постановки диагноза гепатита А является **выявление иммуноглобулинов класса М (IgM)**
- Они появляются в преджелтушную фазу заболевания и циркулируют в высоких титрах в течение 1-2-х месяцев
- Через 4 месяца анти-ВГЕ – IgM выявляются у 50% больных
- Спустя 6-7 месяцев с начала заболевания определяются лишь **8-5%**
- Диагноз ВГЕ подтверждает и **определение сывороточных антител класса А к вирусу гепатита Е**, которые циркулируют в крови примерно **на 30 дней дольше**, чем анти-ВГЕ–IgM

Гепатит E, особенности

- Наиболее достоверным маркером для постановки диагноза гепатита A является **выявление иммуноглобулинов класса M (IgM)**
- Они появляются в преджелтушную фазу заболевания и циркулируют в высоких титрах в течение 1-2-х месяцев
- Через 4 месяца анти-ВГЕ – IgM выявляются у 50% больных
- Спустя 6-7 месяцев с начала заболевания определяются лишь **8-5%**
- Диагноз ВГЕ подтверждает и **определение сывороточных антител класса A к вирусу гепатита E**, которые циркулируют в крови примерно на 30 дней дольше, чем анти-ВГЕ – IgM

Гепатит Е, IgG

- ▶ **Начинает нарабатываться на 1–2 неделе желтушной стадии болезни**
- ▶ **Достигает максимума к 5–6 месяцу после выздоровления**
- ▶ **Удерживается на этом уровне длительное время**
- ▶ **Затем титр IgG снижается, но значительная концентрация их в крови сохраняется в течение нескольких лет (до 15-20 лет)**



Лабораторные маркеры гепатита E

- **HEAg-антиген** вируса гепатита E, обнаруживается в фекалиях и биоптатах печени методом иммунофлюоресценции
- **Анти-HEV IgM** - маркер острой HEV-инфекции, появляется в среднем на 10-12-й день после заражения и продолжает циркулировать 1-2 мес
- **Анти-HEV IgG-антитела** - обнаруживаются на более поздних стадиях и являются маркером выздоровления



Гепатит В

- **Серьезная проблема здравоохранения**
- **100 % эффективного лечения не существует**
- **Наилучший путь снижения заболеваемости - профилактика**
- **Передается через зараженные вирусом жидкости человека**
- **Существует угроза заражения, связанная с профессией или образом жизни**
- **3% от всех заболевших – медицинские работники: хирурги, гинекологи, работники службы крови**
- **Всеобщая вакцинация - реальная действительность сегодня**



Вирус гепатита В (HBV)

- Первые сведения о HBV были получены в 1963 г. и 1970 г., когда были описаны соответственно **австралийский антиген и сам вирион HBV**, получивший название частиц Дейна, а в 1971 г. расшифровали его структуру, показали наличие внутренней и внешней оболочек
- ДНК-вирус
- На Земном Шаре около 5% людей инфицировано HBV
- У большинства в анамнезе нет острого гепатита, но они **носители HBV после субклинической инфекции**
- Способен персистировать в гепатоцитах, поэтому продолжается инфекция

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В

**ВЕРТИКАЛЬНАЯ
(ПЕРИНАТАЛЬНАЯ)
ПЕРЕДАЧА**



**ЗАРАЖЕНИЕ ПРИ
МЕДИЦИНСКИХ
ПРОЦЕДУРАХ**



ПЕРЕДАЧА В БЫТУ



ПОЛОВОЙ ПУТЬ



**ЗАРАЖЕНИЕ ПРИ ПРИЕМЕ
НАРКОТИКОВ**

ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ НЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ



Пути передачи вируса гепатита В

- **Вертикальный (перинатальная передача)**
- **Заражение при медицинских процедурах (стоматология, хирургические вмешательства, гемодиализ и т.д.)**
- **Половой путь**
- **Парентеральный**
- **Передача в быту**
- **Не парентеральный путь**



Гепатит В

- Белок вирусной оболочки представлен поверхностным антигеном - **HBsAg**
- Нуклеокапсид HBV содержит **сердцевинный (core) антиген (HBcAg)** и близкий к нему антиген **инфекционности (HBeAg)**, который представляет секретируемую растворимую часть HBcAg
- В сердцевине HBV расположен еще один антиген, условно обозначаемый как **HBx-Ag**, что отражает недостаточность информации значении



Вирус гепатита В (схема)

Поверхностный антиген

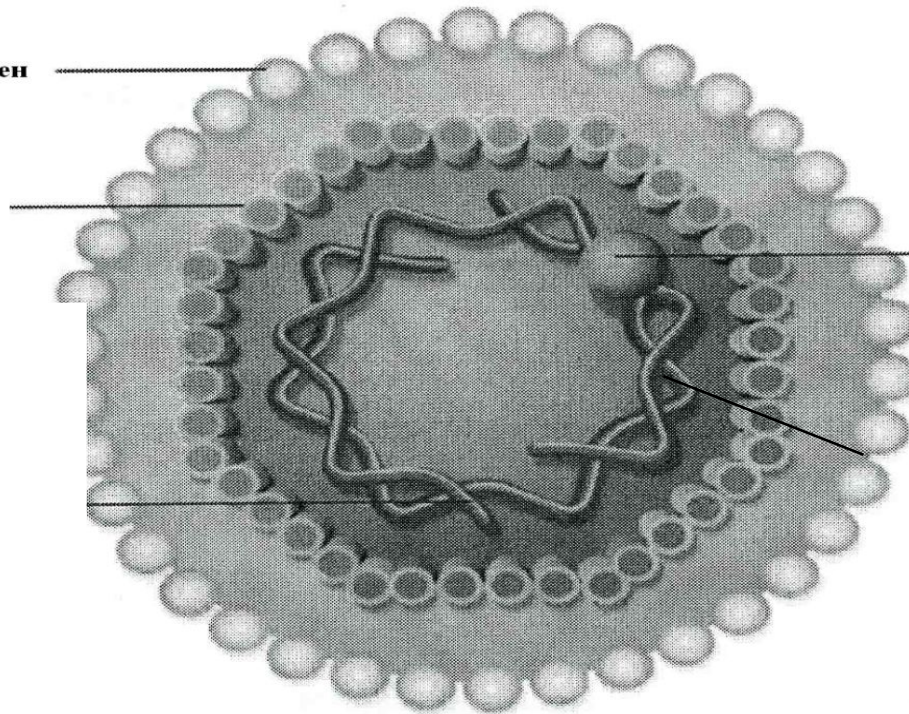
ВГВ (HBsAg)

Поверхностный антиген
гепатита В (HBsAg)

Ядерный антиген

ВГВ (HBcoreAg)

Частично
двухцепочечная
кольцевая
вирусная
ДНК



ДНК-полимераза

ДНК-полимераза

е-антиген ВГВ
(HBeAg)

гепатита В (HBeAg)

Частично двухцепочечная кольцевая вирусная ДНК

Член семейства *Нерадnaviridae*

Вирус состоит из центрального ядерного нуклеокапсида,
содержащего вирусную ДНК, и окружающей оболочки,
содержащей поверхностный белок и поверхностный антиген

Факторы риска заражения гепатитом В

- **Препараты крови**
- **Медицинские учреждения**
- **Тюрьмы**
- **Наркомания**
- **Сексуальная активность**
- **Младенцы у матерей-носителей вируса**
- **Районы с высокой эндемичностью**



Гепатит В

- Клиническая реконвалесценция не всегда сочетается с вирусологическим выздоровлением
- У 10% зараженных **бессимптомное** течение, однако формируется хроническая (персистирующая) инфекция
- «Застрявший» в гепатоцитах вирус может спонтанно **элиминироваться**, а может **персистировать** и заболевание эволюционирует до **цирроза печени** и **малигнизации** с развитием первичного рака печени

Лабораторные маркёры гепатита В

HBsAg

- ▶ **Основной серологический маркер инфицирования вирусом ГВ**
- ▶ **Скрининг донорской крови**
- ▶ **Верификация диагноза ГВ**
- ▶ **Эпидемиологические исследования**



Лабораторные маркёры гепатита В

HBsAg

- **Ключевой диагностический тест**
- **Первый маркер инфекции (появляется через 1-2 недель инфицирования)**
- **При благоприятном течении HBsAg исчезает через 4-6 месяцев**
- **Если этого не происходит - диагностируется хронический гепатит В**
- **Критерий выздоровления - элиминация HBsAg из крови**

Лабораторные маркёры гепатита В

HBsAg

- Концентрация HBsAg в крови больных ВГ варьируют от незначительных - 0,3-1,0 нг/мл, улавливаемых только наиболее чувствительными методами ИФА, до огромных - 500 мкг/мл
- Обнаружение HBsAg **не является** доказательством наличия полноценных вирусных частиц
- В пользу этого факта свидетельствует **отсутствие ДНК вируса** в плазме крови у части пациентов на фоне обнаружения HBsAg

Лабораторные маркёры гепатита В

HBsAg

- Существуют так называемые "HBsAg-отрицательные" формы ВГВ, особенно среди лиц, практикующих внутривенное введение наркотиков
- Это связано с возникновением **новых мутантных форм вируса**, поэтому разработчики тест-систем не успевают адаптировать имеющиеся наборы к выявлению этих новых форм
- Возможно **включение HBsAg в иммунные комплексы**, при этом он также перестает улавливаться имеющимися тест-система

Проблемы тестирования HBsAg

- *Наличие периодов инфекции ВГВ, когда концентрация HBsAg в крови инфицированных ниже чувствительности существующих тест-систем:*
 - *1-е и 2-е серологическое «окно» при ГВ*
 - *коинфекция вирусами гепатита В и С или ГВ и ВИЧ*
- *Большое разнообразие генотипов ВГВ и субтипов HBsAg*
- *Циркуляция мутантных форм HBsAg с атипичными серологическими свойствами*

Анти-HBs

- Антитела к HBs в остром периоде инфекции **отсутствуют**
- Появляются через 3-6 мес после заражения
- Появляются **в период реконвалесценции**, через 2-4 нед. после исчезновения HBsAg
- **Сохраняются пожизненно**
- Являются индикатором резистентности к вирусу гепатита В
- Определение Анти-HBs - **обязательная процедура при вакцинации** против гепатита В, т.к. вакцина - это рекомбинантный HBsAg
- После вакцинации Анти-HBs появляются у 80% вакцинированных в титре > 500 ме/мл

Выявление Анти-HBs

- ▶ **Надежный критерий выздоровления после ГВ**
- ▶ **Тест-контроль по завершению курса вакцинации против ГВ**
- ▶ **Проективный уровень концентрации анти-HBs составляет 10 мМЕ/мл**



HBеAg

- **Является субъединицей HBсAg, в отличие от последнего он обнаруживается в сыворотке крови**
- **Наличие HBеAg характеризует высокую репликативную активность вируса**
- **Секретируется зараженными гепатоцитами**
- **Является маркером вирусной инфекции**
- **Быстрая элиминация - благоприятный прогноз**

HBsAg

- **Присутствие в крови более 2 мес - свидетельствует о хронизации гепатита В**
- **Стабилизация высоких титров HBsAg указывает на угрозу хронизации и является показанием к проведению интерферонотерапии**
- **Наличие HBsAg в крови беременной указывает на высокую опасность инфицирования новорожденного**

Анти-НВеАг

- Наличие в сыворотке крови антител к этому антигену (анти-НВе) - **признак благоприятного исхода заболевания и свидетельствует о снижении активности вирусной репликации**
- После перенесенного ГВ сохраняются в крови **от 5 мес. до 3-5 лет**
- Хронический **НВеАг (+)** (позитивный) - **наиболее опасен**
- Хронический **НВеАг (-)** (негативный) - **интегративная форма , может закончиться самоизлечением**

Гепатит В - HBcAg

- **HBcAg** - основной белок нуклеокапсида вируса
- Синтезируется в цитоплазме зараженной клетки
- Не способен проникать через клеточную мембрану
- Теоретически может служить маркером HBV-репликации и вирусемии
- В практической работе не используется



HBscore-антитела суммарные

- **Индикаторный маркер перенесенного гепатита В**
- **HBscore-антитела не обладают протективными свойствами**
 - **Распространенность в РФ**
- **среди первичных доноров 20-30%**
- **среди общей популяции 15-20%**

Показания к применению теста HBscore-антитела суммарные

- **Постановка диагноза гепатита В**
- **Проведение эпидемиологических исследований**
- **Оценка целесообразности проведения вакцинации против гепатита В**
- **Проверка донорской крови (США, Канада, Германия, Татарстан, Ямало-Ненецкий АО)**
- **В России не проводится исследование донорской крови**

Показания к применению теста HBscore-антитела суммарные

- **Хронический ГВ, когда концентрация HBsAg ниже определяемого тест-системой уровня**
- **Past-инфекция ВГВ, содержание анти-HBs ниже определяемого тест-системой уровня**
- **ОГВ на стадии раннего выздоровления, когда HBsAg уже нет, а анти-HBs еще нет – период «core окна»**

О целесообразности введения в донорскую практику тестирование крови на антитела к HBscoreAg

Аргументы "за"

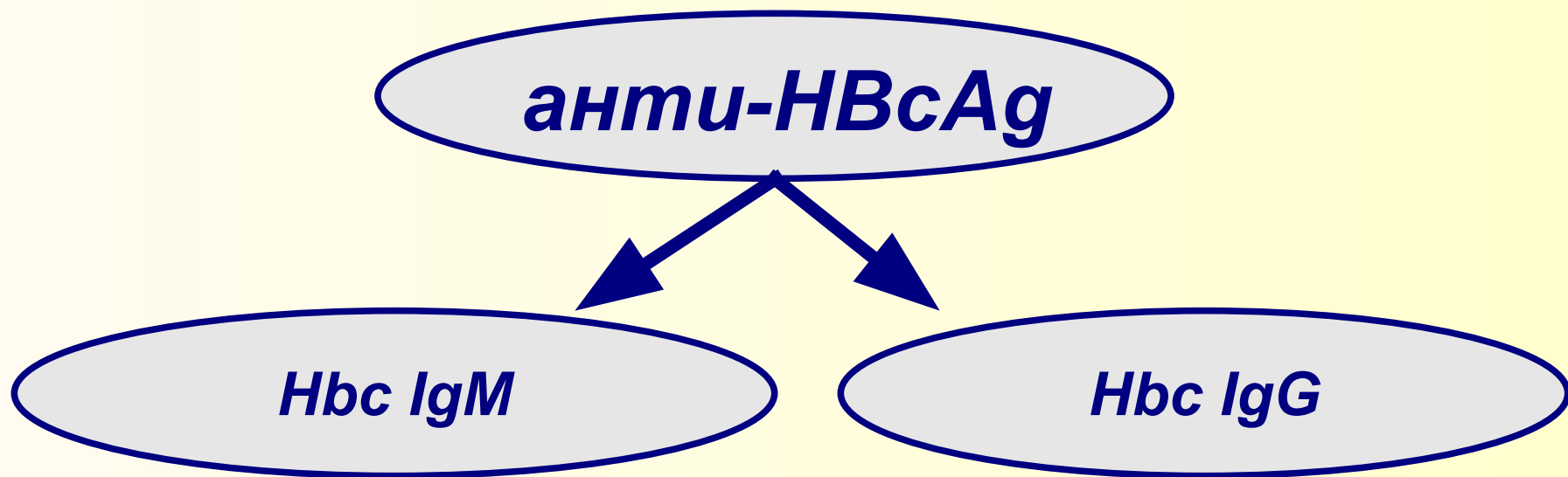
- **Уменьшается риск заражения реципиента ВГВ**



Аргументы "против"

- **Резко увеличивается количество отбракованной крови**
- **Увеличивается количество и, соответственно, стоимость обследования донорской крови**

Гепатит В - анти-НВсАг



Анти- HBs IgM

Показания

- **Определение острой и недавно перенесенной инфекции ГВ**
- **Отбраковка донорской крови по наличию HBscore-IgM**
- **Выявление HBscore-IgM в образцах донорской крови, не содержащих HBsAg, антител к ВИЧ, ВГС, Tr.pallidum, N АЛТ - 1-3%**



При остром гепатите:

- Анти- HBc IgM - маркеры **активной вирусной репликации**; появляются в начале острой фазы
- Свидетельство **острой фазы гепатита В**
- Максимальный уровень совпадает с желтушным периодом

При хроническом гепатите:

- Анти-HBc IgM (+) - у больных происходит активная вирусная репликация
- Анти-HBc IgM (-) - форма без вирусной репликации
- Анти-HBc IgM циркулируют в крови в среднем в течение **4-8 мес**

Анти- HBc IgM

После исчезновения HBsAg и до появления остальных маркеров ВГВ (анти-HBs, анти-HBe, анти-HBc IgG) - фаза так называемого серологического «окна» -

анти-HBc IgM становится единственным серологическим маркером HBV-инфекции

Анти-НВс IgG

- Обнаруживаются в крови практически в те же сроки, что и анти-НВс IgM
- Достигают максимума через 5-6 месяцев после появления HBsAg
- Циркулируют пожизненно, нередко в высоких титрах
- Являются маркером перенесенной HBV-инфекции



Анти-НВс IgG - показания

- **Уточнение диагноза вирусного гепатита В (дифференцирование НВсоре-антител)**
- **Ретроспективная диагностика вирусного гепатита В**



HBV-ДНК

- **Определение ДНК HBV проводят в спорных случаях диагностики HBV-инфекции**
- **Определяется с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР)**
- **Абсолютный и высокочувствительный критерий репликативной инфекции и вирусемии**
- **ПЦР рассматривается прежде всего как арбитражный метод референс-диагностики, дополняющий первичную скрининговую ИФА-диагностику**

Серологические маркёры гепатита В

- **Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg)**
- **Антитела к HBsAg (anti-HBs), маркёр выздоровления, поствакцинальный иммунитет**
- **Антитела к HBcAg (anti-HBc)**
- **IgM anti-HBc - маркёр острой инфекции**
- **IgG anti-HBc - маркёр перенесённой инфекции**
- **Е-антиген вируса гепатита В (HBeAg) – высокая репликативная HBV**
- **Антитела к HBeAg (anti-HBeAg) – признак благоприятного течения заболевания, снижение вирусной репликации**
- **ДНК вируса гепатита В**

Алгоритм специфической лабораторной диагностики ВГВ

- На первом этапе подтверждают развитие HBV-инфекции, определяя HBsAg и анти-HBc IgM в сыворотке крови
- В случае положительного результата исследования на HBsAg и на анти-HBc IgM - диагноз острого ВГВ подтвержден
- В случае тяжелого течения заболевания необходимо исключить присоединение инфекций, вызванных другими гепатотропными вирусами, в частности HDV- и HCV-, определяя анти-HDV IgM и анти-HCV IgM в сыворотке крови больных

Значение определения специфических маркеров гепатита В

- **Диагностика гепатита В в любой его форме (острая, хроническая, инкубационная, вирусоносительство)**
- **Определение стадии заболевания (разгар, ранняя или отдаленная реконвалесценция)**
- **Контроль препаратов крови**
- **Контроль эффективности вакцинации**
- **Эпидемиологические исследования**



Интерпретация результатов обследования на гепатит В

Маркёры	Результат	Интерпретация	Рекомендации
HBsAg AntiHBcor	- -	<i>Не инфицирован</i>	<i>Вакцинация</i>
HBsAg AntiHBcor	- +	<i>Острая или хроническая инфекция</i>	<i>Обследование</i>
HBsAg AntiHBcor AntiHBs HbeAg	+ + + -	<i>Хроническая инфекция (при персистенции HBsAg 6 и более мес) высокая инфекциозность</i>	<i>Лечение Обследование</i>
HBsAg AntiHBcor AntiHBs HbeAg	+ + - -	<i>Хроническая инфекция (при персистенции HBsAg 6 и более мес) высокая инфекциозность</i>	<i>Лечение Обследование</i>

Диагностические критерии хронического гепатита В

- **Хронический гепатит В**

- **Наличие HBsAg более 6 месяцев**
- **+ ДНК HBV**
- **Постоянное или периодическое повышение активности АЛТ/АСТ**
- **Морфологические показатели хронического гепатита**

- **Стадия неактивного HBs-носительства**

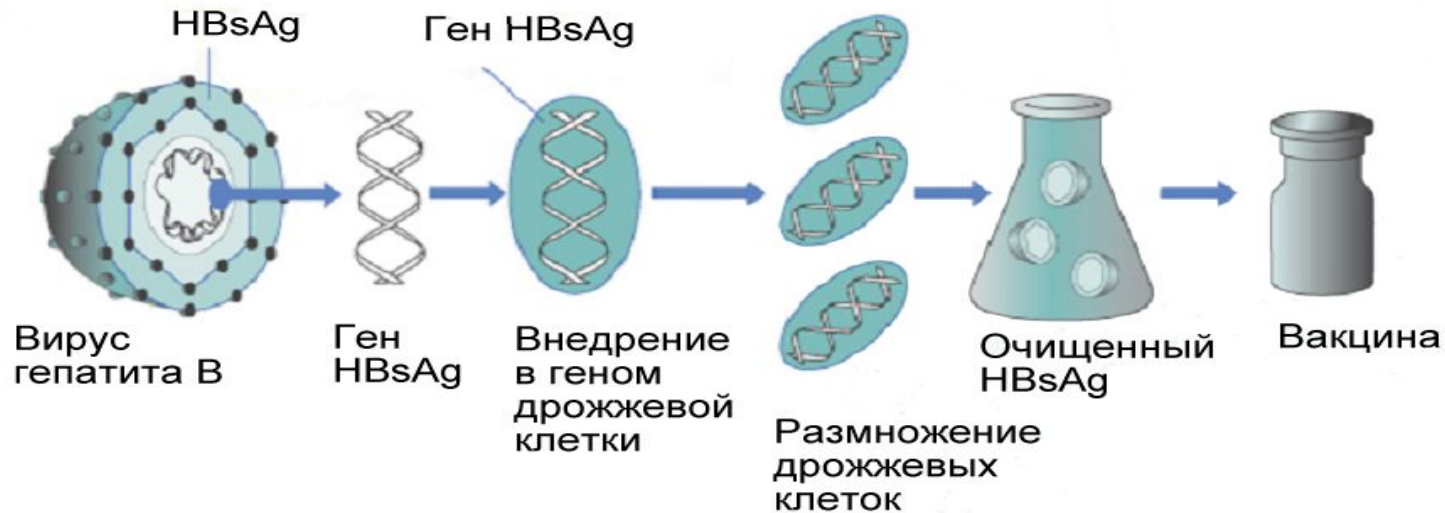
- **Наличие HBsAg более 6 месяцев**
- **+ ДНК HBV**
- **Anti-HBe**
- **Морфологические показатели указывающие на отсутствие гепатита**

Энджерикс™ В

**первая в мире рекомбинантная
вакцина против гепатита В**



Принцип создания вакцины Энджерикс В



- **Рекомбинантная вакцина против гепатита В**
- **Вырабатывается генно-инженерной культурой дрожжевых клеток**
- **Содержит высокоочищенный HBsAg**

Вакцинопрофилактика Гепатита В в Российской Федерации

Входит в Национальный календарь прививок*

Первая вакцинация - в первые 12 часов жизни

Вторая вакцинация - в 1 месяц

Третья вакцинация - в 6 месяцев

Вакцинация против гепатита В для невакцинированных ранее по схеме 0-1-6 - в 13 лет

Входит в календарь прививок по эпидемическим показаниям* - вакцинация в любом возрасте

** Приказ МЗ РФ № 229 от 27.06.2001 “О национальном календаре профилактических прививок и календаре прививок по эпидемическим показаниям”*

Энджерикс В: схемы вакцинации

Обычная

0, 1, 6 месяцев



**Максимальный
уровень антител —
после третьей
дозы**

Быстрая

(2-месячная)

0, 1, 2 месяцев



**Быстрая выработка
иммунитета**

Удобна в применении

**Четвертая доза (через
12 мес) обеспечивает
устойчивость
иммунитета**

**Применяется в группах
высокого риска**

Экстренная

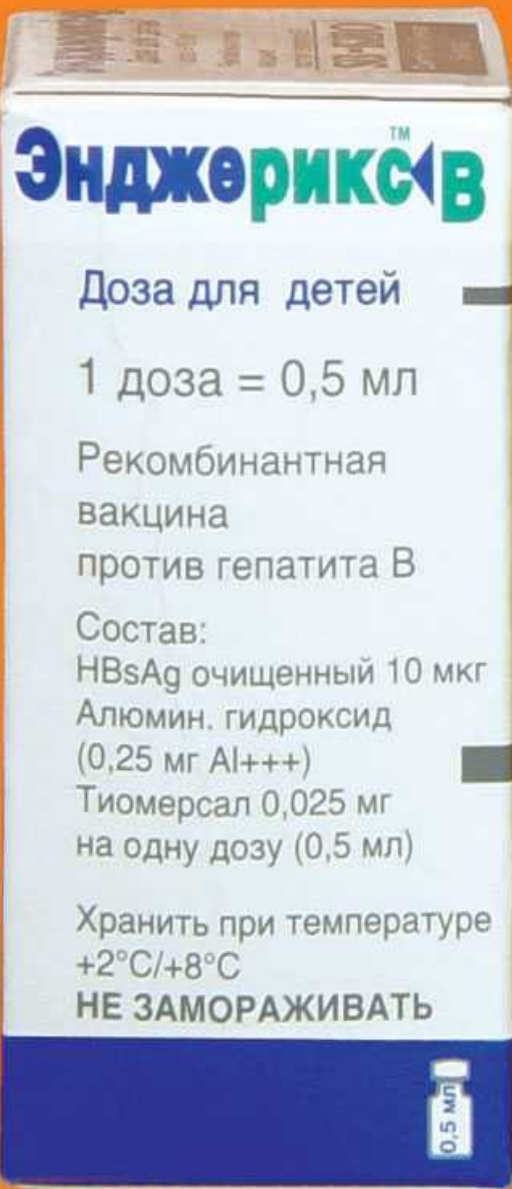
(3-недельная)

0, 7, 21 сутки



**Четвертая доза
(через
12 мес) обеспечивает
устойчивость
иммунитета**

**Для взрослых из
группы
промежуточного
риска**



Энджерикс™ В - золотой стандарт вакцинопрофилактики гепатита В

К 2004 году в мире
использовано более **1**
миллиарда доз вакцины
Энджерикс В и
комбинированных
препаратов на ее основе, из
них **10 миллионов** - в России

Почему именно Энджерикс™ В?

- **Безопасность** доказана использованием **1 миллиарда доз**
- **Эффективна** во всех возрастных группах
- Индуцирует **быструю защиту** против гепатита В
- Гарантирует **пожизненный иммунитет** против гепатита В
- Может вводиться со всеми вакцинами Национального календаря
- Зарегистрированы **3 схемы** введения вакцины:
 - **0-1-6** - обычная схема
 - **0-1-2-12** - ускоренная схема
 - **0-7-21-12** - экстренная схема
- Официально показана для вакцинации **ВИЧ и ВГС** - инфицированных больных

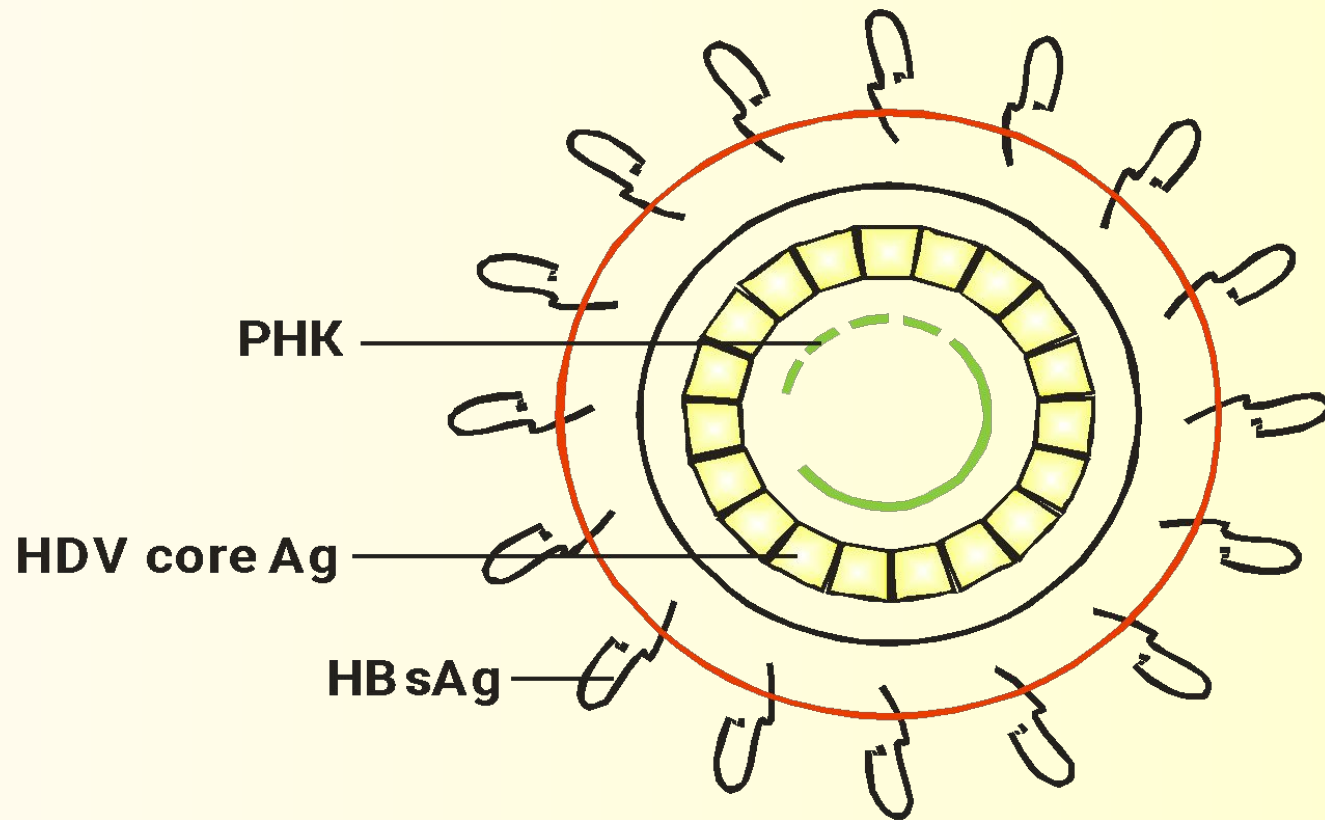
Вирусный гепатит D (дельта гепатит)

- **Вирус располагается в основном в ядрах гепатоцитов**
- **Заражение обоими вирусами B и D может произойти одновременно, что соответствует развитию HDV/HBV-коинфекции**
- **Другим вариантом является внедрение HDV в ранее HBV-инфицированные гепатоциты, в основном так называемых "носителей" HBsAg — в этом случае развивается HDV/HBV суперинфекция**

Вирусный гепатит D

- HDV был обнаружен в 1977 г. в биоптатах печени больных **хроническим ВГВ**
- HDV представляет собой сферическую частицу, в центре которой находится антиген (HDAg), содержащий РНК
- Наружная оболочка частицы образована HBsAg
- HDV не может существовать без репликации HBV, поэтому его называют вирусом-паразитом, или дефектным вирусом
- HBV выполняет при этом **хелперную функцию**, т. е. роль помощника для размножения HDV

Структура вируса гепатита D



Варианты инфицирования HBV и HDV

Коинфекция – одновременное
заражение вирусами гепатитов В и Д

Суперинфекция – инфицирование
вирусом гепатита Д хронических больных
ГВ, вирусоносителей ВГВ

Диагностические маркеры ВГД

- **HDAg — ядро сферической формы, представляющей собой вирион гепатита D**
- **Определяется в сыворотке на ранней стадии первичной HDV-инфекции**
- **Анти-HDV IgM - маркер активной репликации вируса. Обнаруживается в остром периоде в среднем на 10-15-й день заболевания. Иногда выработка антител класса IgM запаздывает, они появляются через 6-7 нед после начала заболевания и обнаруживаются транзиторно в низком титре**

Диагностические маркеры ВГД

- Длительное сохранение анти-HDV IgM в высоких титрах после перенесенного острого ВГД свидетельствует о формировании **хронического ВГД**
- Анти-HDV IgG - **маркер хронической HDV-инфекции**
- Обнаруживается через 3-8 нед от начала заболевания и циркулирует в течение нескольких месяцев
- РНК HDV



*Создавая вакцины,
Укрепляя веру в будущее*



Благодарю за внимание!