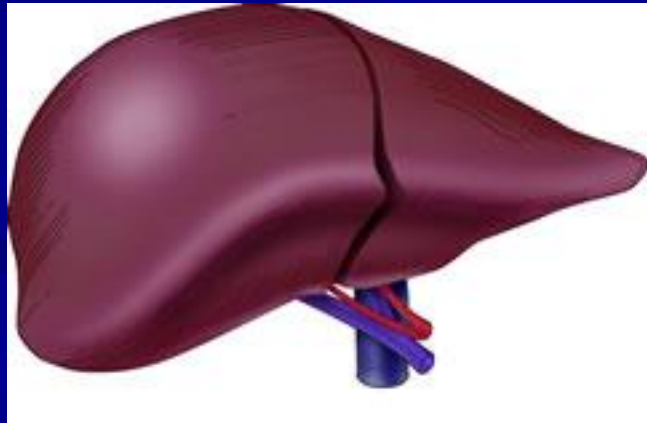


ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ D



ВВЕДЕНИЕ

- Гепатит D, ГD (Hepatitis D) – Дельта-гепатит – инфекция, вызываемая вирусом гепатита D (ВГD), характеризуется симптомами острого поражения печени и интоксикацией, в большинстве случаев протекающая тяжелей, чем другие вирусные гепатиты. Обязательным условием проявления патологического действия ВГD является наличие реплицирующегося вируса гепатита В. Дельта-инфекция существует в двух формах: острой инфекции с одновременным заражением вирусом гепатита В и дельта-вирусом – коинфекция и острой инфекции с заражением ВГD носителей поверхностного антигена вируса гепатита В – суперинфекция.

ЭТИОЛОГИЯ

- ВГД (HDV) называют уникальным вирусом, совершенно непохожим на все известные вирусы гепатита человека. Его структура состоит из генома и белка, кодирующего синтез специфического антигена – HD-Ag. ВГД не имеет ни внутренней, ни внешней оболочки. Геном представляет циркулярную однонитевую РНК очень мелких размеров. HD-Ag состоит из двух белков с аминокислотной цепью разной длины, регулирующих скорость образования генома. Белок меньших размеров стимулирует его синтез, более крупный, - наоборот, тормозит его. Такая структура HD-Ag обуславливает изменчивость репликативной активности вируса на протяжении инфекционного процесса.

ЭТИОЛОГИЯ (продолжение)

- Важнейшей особенностью характеристики HDV (ВГД) является его облигатная зависимость от наличия вспомогательного вируса. При этом условии становится возможной репликация HDV. Роль вируса-помощника играет ВГВ (HBV), во внешнюю оболочку которого, состоящего из HBsAg, и встраивается HDV. Поэтому HDV может обнаруживаться только в ткани печени больных HBV. Вирус-помощник необходим не только для репликации, но и проникновения в клетки-мишени. Механизм заражения HDV, как и HBV, реализуется благодаря наличию во внешней оболочке HBV специальных белков, реагирующих на зоны полимеризованного альбумина на мембране гепатоцитов.

ЭТИОЛОГИЯ (продолжение)

- Существенные трудности возникли в установлении таксономической принадлежности HDV. Среди вирусов-патогенов человека, а равно и животных, HDV не имеет аналогов, его называют “вирусом-химерой”. Филогенетически HDV близок к вирусам растений – вироидам. Его называют “субвирусным патогеном человека”. Общими с вироидами являются особенности структуры, необходимость во вспомогательном вирусе, а также сам механизм репликации. Важную вспомогательную роль в репликации HDV играют и клеточные механизмы. В структуре HDV, в отличие от HBV, нет собственной полимеразы. Ее функции компенсирует клеточная полимеразы. Такой механизм доказан при репликации вироидов.



12500 2 μ m
5801 DSMZ 12563
1024 x 1024

5kV 5mm
ROHDE * HZI
1256302.TIF

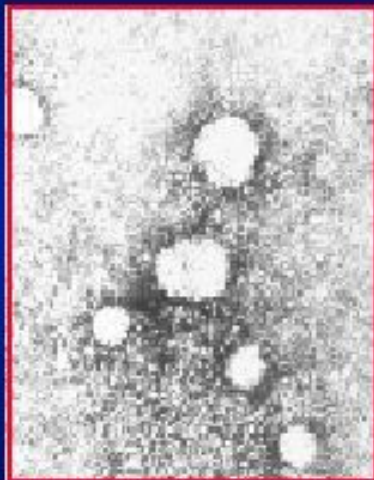
Hepatitis D (Delta) Virus

δ antigen

HBsAg

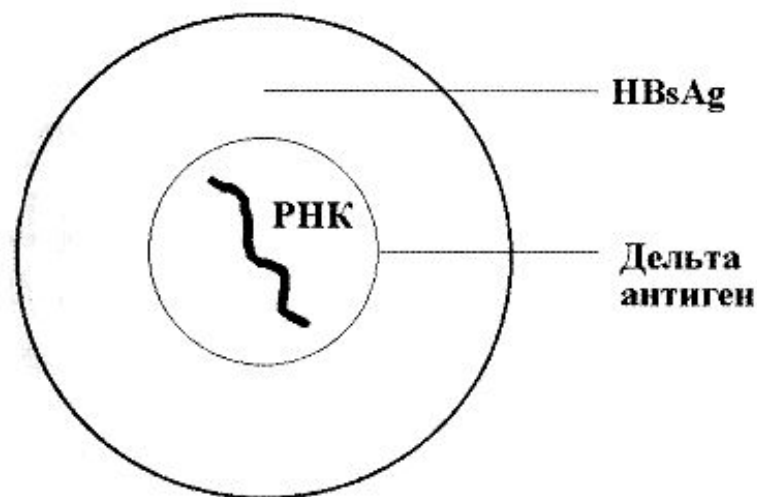


RNA



CDC
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

Строение HDV

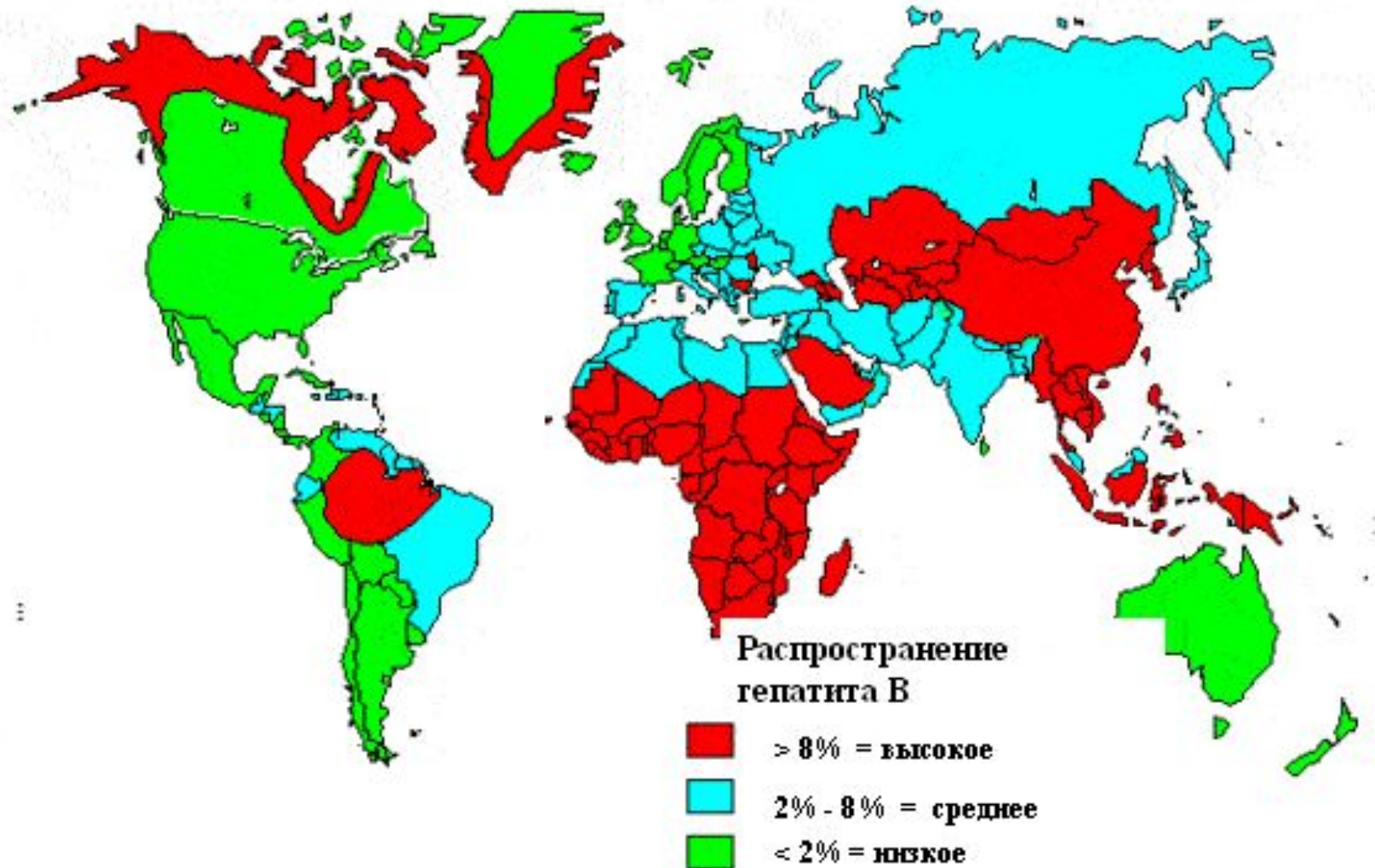


ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- ГД, как и ГВ, является антропонозной кровяной инфекцией с множественными путями передачи. Их эпидемиологическая характеристика близка, но вместе с тем имеются и определенные различия.
- **Распространенность.** В разных регионах мира ГД, как и ГВ, регистрируется с неодинаковой частотой от 0,1% до 20-30% к общему числу носителей HBsAg. Особо неблагополучны Южная Америка, экваториальные районы Африки, где иногда ГД приобретает эпидемическое распространение. Высокая заболеваемость регистрируется также в Южной Индии, на Среднем Востоке, в странах Средиземноморья. В России максимальная регистрация ГД также приходится на зоны, гиперэндемичные по ГВ – Тува, Якутия, а из стран ближнего зарубежья – Молдова, Казахстан, Узбекистан.

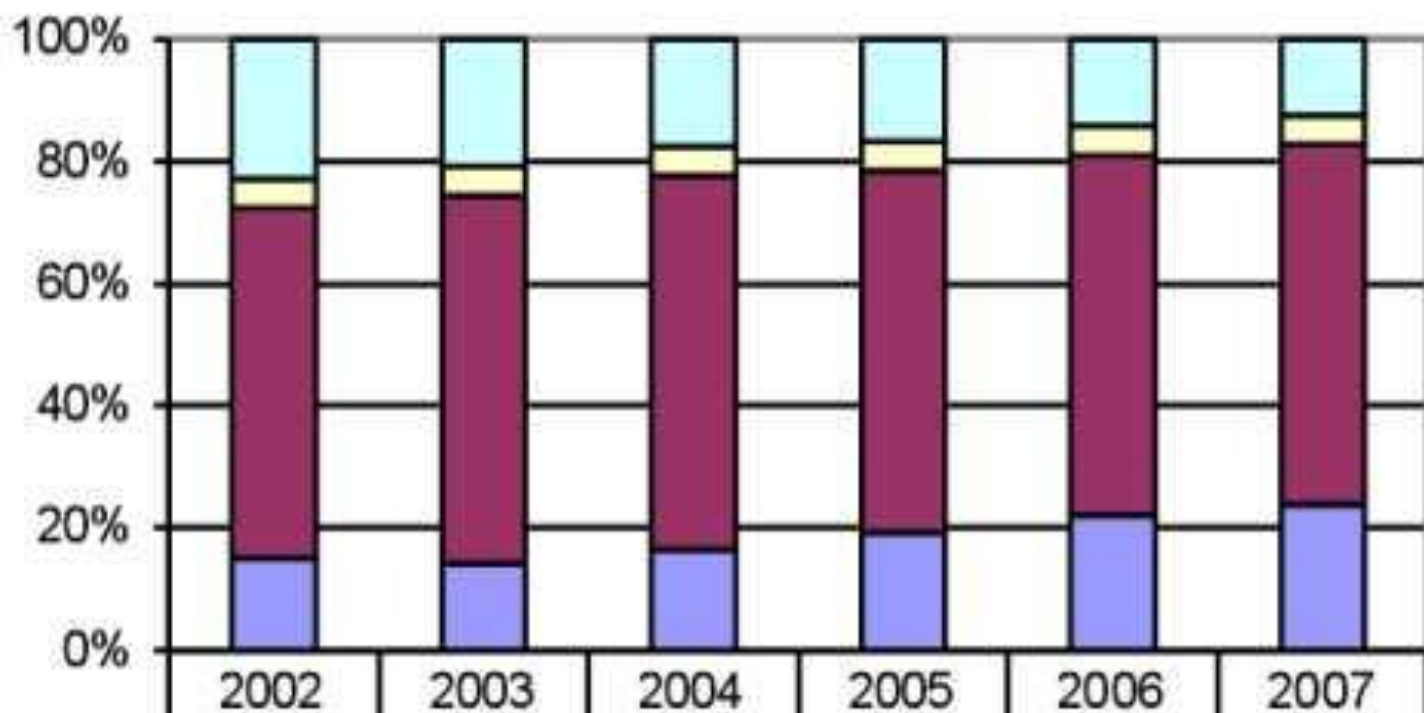
Распространенность HBV

Geographic Pattern of Hepatitis B Prevalence, 1997



Data as of 06/04/98

Распространенность в РФ



неуточнённые	23,05	20,82	17,63	16,75	14,09	12,56
хг D	4,78	4,84	4,82	4,77	4,86	4,72
хг B	58,01	60,12	60,98	59,3	58,88	58,86
хг C	15,16	14,22	16,57	19,18	22,17	23,86

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ (продолжение)

- Вместе с тем, в некоторых регионах мира с высокой распространенностью ГВ, прежде всего на Дальнем Востоке – в Китае, Японии, ГД регистрируется сравнительно редко, менее чем у 1% носителей HBsAg. Близкие соотношения отмечаются и в ЮАР.
- **Источники инфекции.** Основное эпидемиологическое значение имеют хронические носители HBsAg и больные хроническими формами ГВ, контаминированные в HDV. Причем инфицирование может произойти не только при высокой, но и низкой репликативной активности HBV-инфекции. Роль больных острым ГВ в качестве источника заражения HDV-инфекцией существенно мала.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ (продолжение)

- **Пути передачи.** Парентеральный нетрансмиссивный механизм заражения является единственно возможным для HDV-инфекции. Это сближает эпидемиологическую характеристику ГD и ГВ, но вместе с тем значимость разных путей передачи инфекции и разных групп повышенного риска заражения ВГD и ВГВ неодинакова.

ПАТОГЕНЕЗ

- Главная особенность патогенеза ГД – развитие микст-гепатита (поражение печени происходит под влиянием двух гепатотропных вирусов – HDV и HBV). При первичной HDV/HBV-коинфекции активная репликация HDV приводит к подавлению репродукции HBV. Содержание HBV-ДНК уменьшается или полностью исчезает из крови. Угнетение HBV-инфекции под действием HDV, а также прямое взаимодействие двух вирусов, объясняется дополнительной стимуляцией защитных механизмов. Подавление репликации HBV чаще временное, но описаны и стабильные случаи подавления репликации HBV. Отметим, что при HDV/HBV-суперинфекции прогрессирующее течение болезни с развитием хронического гепатита или цирроза печени также обусловлено прежде всего HDV.

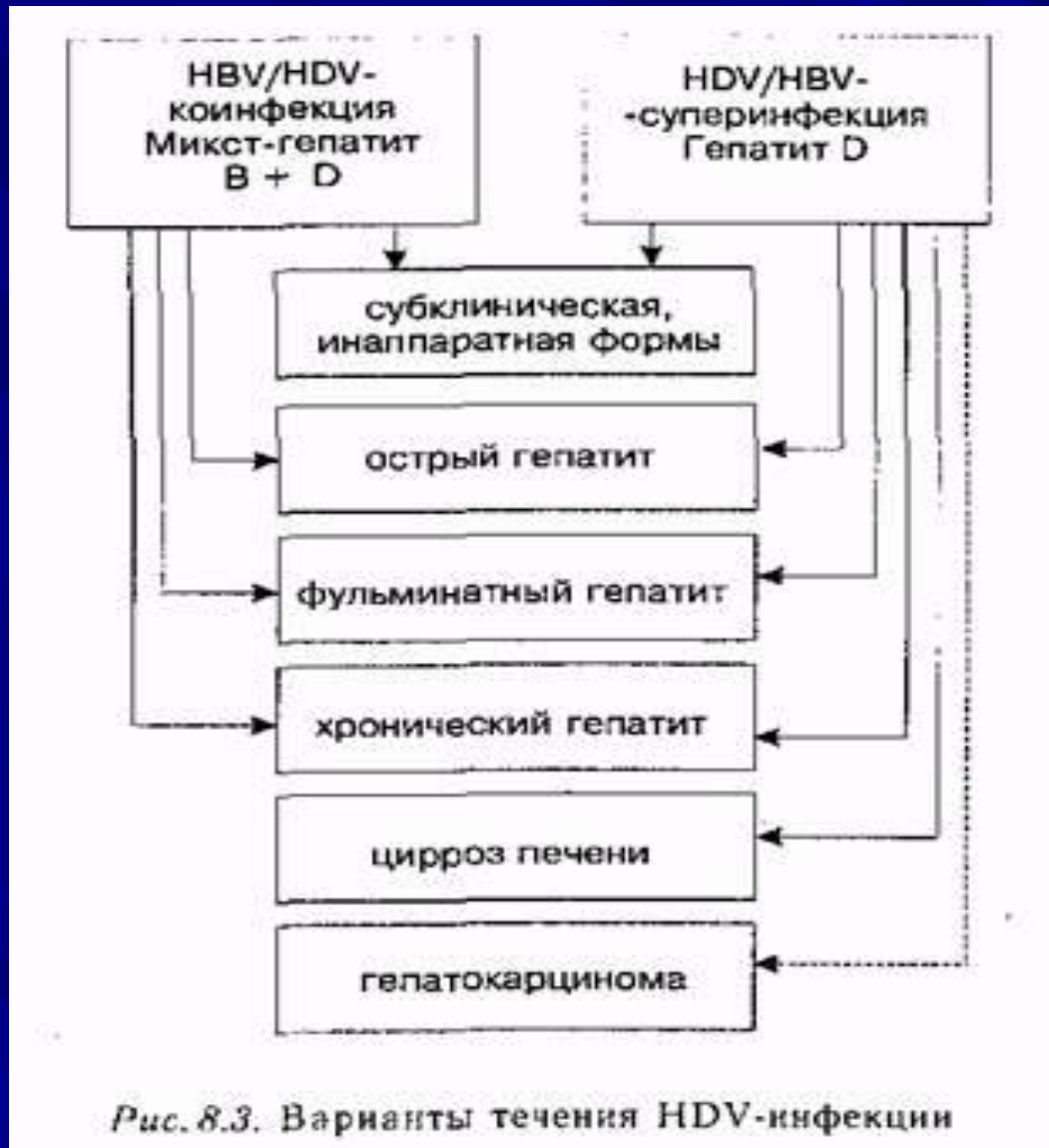
ПАТОГЕНЕЗ (продолжение)

- Характеристика повреждающего действия HDV и HBV также является очень разной. ГД, в отличие от ГВ, обладает прямым цитопатическим действием. В клинической практике этому соответствует присущая ГД более короткая инкубация, в среднем составляющая 35 дней, что более чем в 2 раза меньше, чем при ГВ. Имеются и морфологические цитохимические подтверждения прямого цитопатического действия ГД. При исследовании в культуре клеток показано блокирующее действие HDV-РНК на металлоорганические серосодержащие промоторы, играющие важную роль в клеточном метаболизме.

ПОТОГЕНЕЗ (продолжение)

- Таким образом, если при ГВ цитолиз гепатоцитов преимущественно опосредован и соответствует иммунопатологическим механизмам, то при ГД основное значение имеет прямое цитопатическое действие вируса. Следует полагать, что при ГД важны особенности ответной реакции организма, т. е. иммунные механизмы. Подтверждением значения иммунного ответа является широкий диапазон вариантов течения HDV-инфекции – от летальных исходов, до клинически манифестных, в том числе крайне тяжелых.

Варианты течения HDV-инфекции



ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ (ко- и суперинфекция)

- HDV-инфекция может протекать по разному – субклинически и клинически манифестно, легко и крайне тяжело, острыми и хроническими проявлениями. Это зависит от многих факторов: развития HDV/HBV-коинфекции или суперинфекции, репликативной активности каждого из вирусов, дозы инфекта, давности заражения, полноценности иммунного ответа и других различных факторов.

Проявление заражения в начальной стадии заболевания



- Слабость
- Недомогание
- Периодическое повышение температуры до 37-38 °С
- Нарушение аппетита

ДИАГНОСТИКА HDV-инфекции

- Облигатная ассоциация HDV-инфекции с HBV-инфекцией и близкая эпидемиологическая характеристика определяют общность эпиданамнеза и критериев диагностики. Если у хронических латентных или субклинических носителей HBsAg, реже у больных хроническим ГВ, возникает обострение, следует исключить HDV/HBV-суперинфекцию. Сочетанный анализ маркеров HDV и HBV имеет решающее значение в дифференциальной диагностике HDV/HBV-коинфекции и суперинфекции. Такой анализ позволяет разграничивать развитие HDV/HBV микст-гепатита от ГД острого или хронического течения.

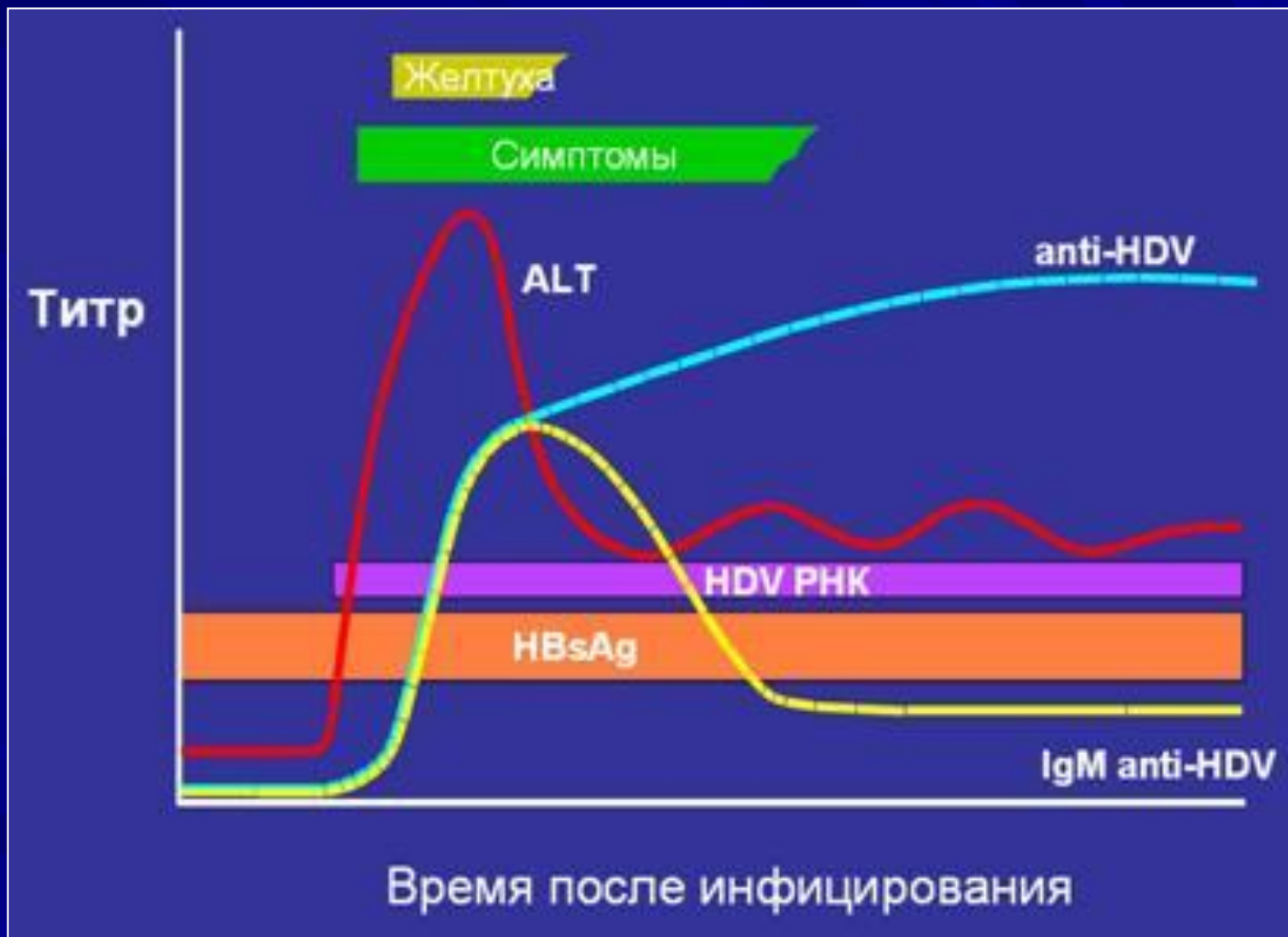
ДИАГНОСТИКА HDV-инфекции (продолжение)

- Основным критерием подтверждения активной продолжающейся HDV-инфекции является наличие в сыворотке крови анти-HDV IgM. При исследовании биоптатов печени – выявление HDAg (в сыворотке крови обнаруживается крайне редко). Выявление в крови нормальных показателей АЛТ свидетельствует о прекращении активной репликации вируса. Окончательный DS ставится по наличию подтверждений по данным динамического контроля.
- Индикация HDV-РНК существенно дополняет данные динамического контроля за антительными маркерами вируса. Как и при других РНК-содержащих вирусах, матрицей для постановки ПЦР служит синтетическая ДНК, которую получают путем обратной транскрипции.

ДИАГНОСТИКА HDV-инфекции (продолжение)

- Методом ПЦР вирусная РНК обнаруживается в крови при всех вариантах активной HDV-ко- и суперинфекции. Таким образом, индикация HDV-РНК в крови и биоптатах печени является важнейшим методом диагностики различных вариантов ГД и оценки активности инфекционного процесса.

Набор антигенов и антител после инфицирования HDV



Современные диагностические лаборатории





ЛЕЧЕНИЕ

- Обязательна первичная госпитализация больных. HDV-инфекция, в сравнении с HBV-инфекцией, является более резистентной к противовирусным препаратам. В настоящее время эффективной терапии ГД не разработано. Наибольшие трудности возникают при HDV/HBV-суперинфекции хронического течения. Многочисленные попытки использовать для лечения данной группы больных практически все новейшие противовирусные средства не дают устойчивых положительных результатов. В основном лечение HDV-инфекции, как и HBV-инфекции проводится альфа-интерфероном, но при лечении больных с хроническим ГД надежных и устойчивых результатов не обеспечивает. Безуспешно проводится лечение и препаратами иммуномодулирующего действия, в частности тимозином.

Современные противовирусные препараты



ЛЕЧЕНИЕ (продолжение)

- Терапевтический эффект ограничивается благоприятной динамикой АЛТ при отсутствии изменений течения инфекционного процесса.
- Последние годы при тяжелых формах хронического ГД с развитием быстро прогрессирующего цирроза печени, фульминантном ГД проводятся операции по трансплантации печени.
- Программа базисной и лекарственной патогенетической терапии при HDV-инфекции, как и при HBV-инфекции, определяется формой болезни и тяжестью состояния больных.

Быстро прогрессирующий цирроз печени



ПРОФИЛАКТИКА

- Поскольку заражение ГД, как правило, требует наличия HBsAg, вакцинация против HBV-инфекции защищает и от HDV-инфекции. Вместе с тем, несмотря на широкое применение вакцин против ГВ, в разных регионах мира, особенно неблагоприятных районах, остается огромное количество HBsAg-положительных лиц, миллионы носителей. Это определяет высокую потенциальную опасность их заражения HDV-инфекцией.
- В профилактике ГД важное значение имеют санитарно-просветительные работы среди хронических носителей HBsAg и больных хроническим ГВ. В частности важно предупредить эти группы лиц о высокой вероятности заражения HDV-инфекцией при внутривенном введении наркотиков.

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

- Гепатит-инфо – <http://www.hepatitinfo.ru/>
- Клиническая лабораторная диагностика – <http://www.primer.ru/>
- Сайт терапевтов Р-ДГМУ <http://www.therapy.narod.ru/>

СНАСИБОС
САБРЫМАРА