

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ

Возбудители

ТАКСОНОМИЯ

Ни один из пяти наиболее известных вирусов гепатитов человека не входит в одно и то же вирусное семейство, несмотря на выраженное сходство клинической картины вызываемых ими заболеваний, т.е. острого гепатита.

- Вирус гепатита А принадлежит к семейству **пикорнавирусов**,

- вирус гепатита В относится к **гепаднавирусам**;

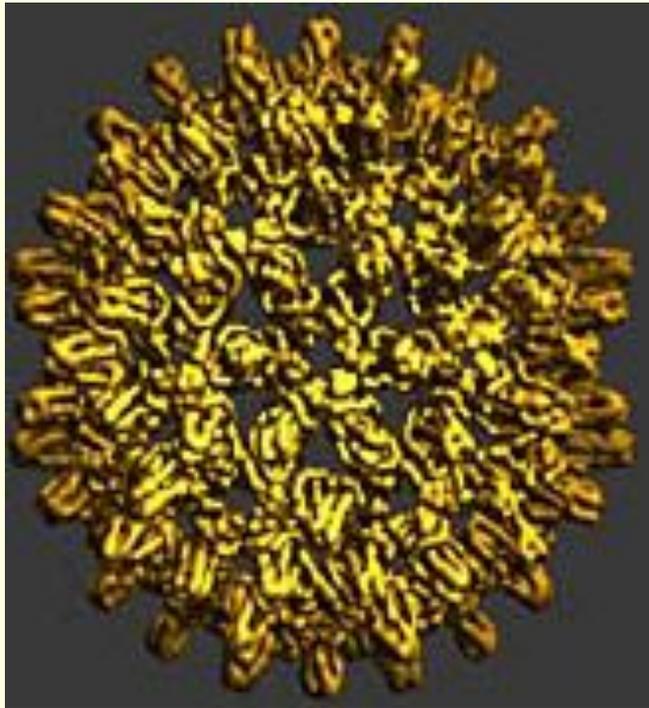
- вирус гепатита С классифицирован как член семейства **флавивирусов**,

- вирус гепатита D представляет собой **самостоятельный сателлитный агент**, не входящий ни в одну из таксономических категорий.

- Недавно идентифицированный вирус гепатита G, как и вирус гепатита С, входит в семейство **флавивирусов**.

- Вирус гепатита Е по некоторым предварительным данным причисляли к семейству **калицивирусов**, хотя в настоящее время это таксономическое положение оспаривается.

Вирус гепатита А, ВГА (Hepatitis A virus, HAV)

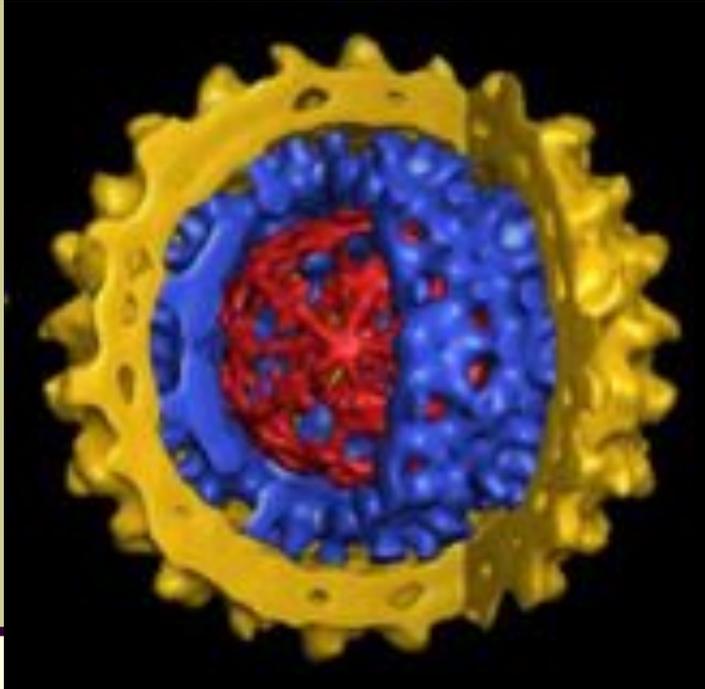


Возбудитель гепатита А человека, относится к семейству пикорнавирусов, однако имеет ряд особенностей, которые отличают его от остальных членов этого семейства.

На настоящий момент известно существование семи подтипов ВГА; штаммы, выделенные в России, принадлежат к подтипу IA.

Морфологически ВГА представляет собой сферические частицы лишенные оболочки. Вирусный геном представлен линейной **одноцепочечной РНК**, состоящей из приблизительно 7500 нуклеотидных оснований.

Вирус гепатита В, ВГВ (Hepatitis B virus, HBV)



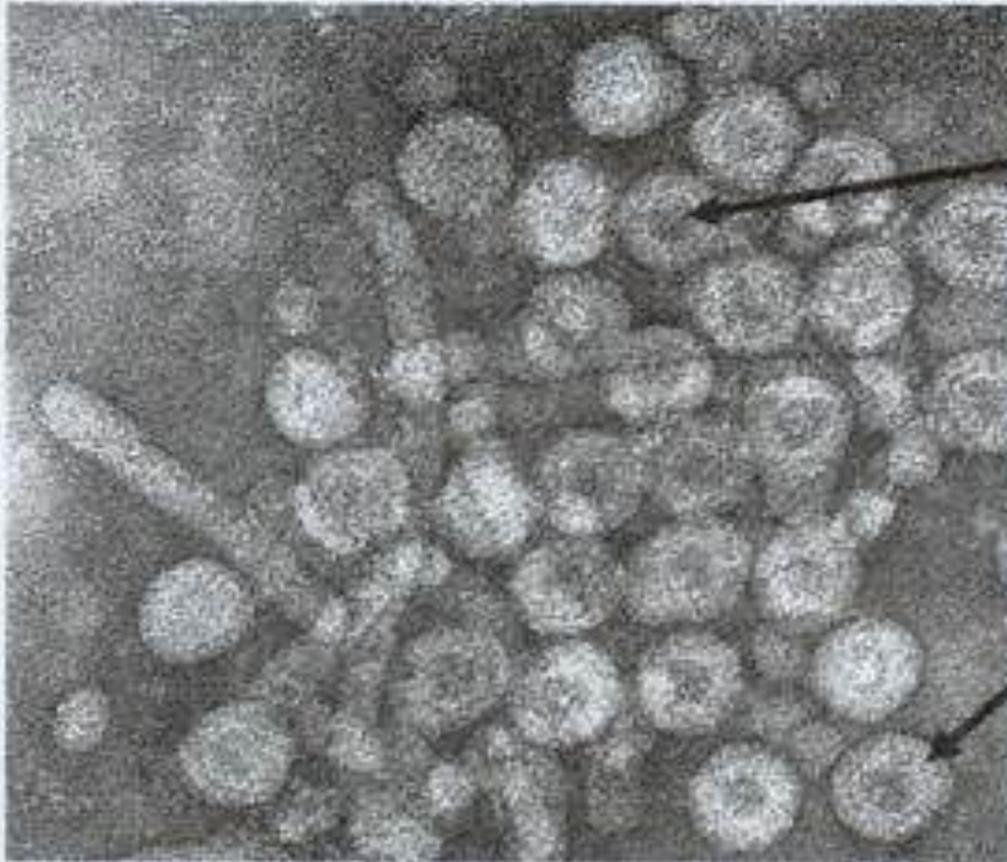
Основной представитель семейства гепаднавирусов.

Частицы, циркулирующие в крови больных ВГВ, морфологически подразделяются на три типа:

- 1) мелкие полиморфные сферические частицы со средним диаметром 22 нм;
- 2) тубулярные (филаментозные) формы разной длины, но практически того же диаметра;
- 3) крупные сферические частицы диаметром 42-45 нм (частицы Дейна), имеющие оболочку и ядро.

Вирус гепатита В (частицы Дейна) имеет сложное строение, включая **двухцепочную ДНК**, ассоциированную ДНК-полимеразу (необходима для достройки внутренней цепи ДНК вируса, которая на 15-45 % короче наружной) и 4 антигена - поверхностный (HBsAg), сердцевидный (HBcAg или HBcorAg), антиген инфекционности (HBeAg, входит в состав HBcAg), а также HBxAg. Хорошо изучены первые три антигена (HBsAg, HBcAg, HBeAg) и антитела к ним. Роль HBxAg и антиHBx пока полностью не выяснена.

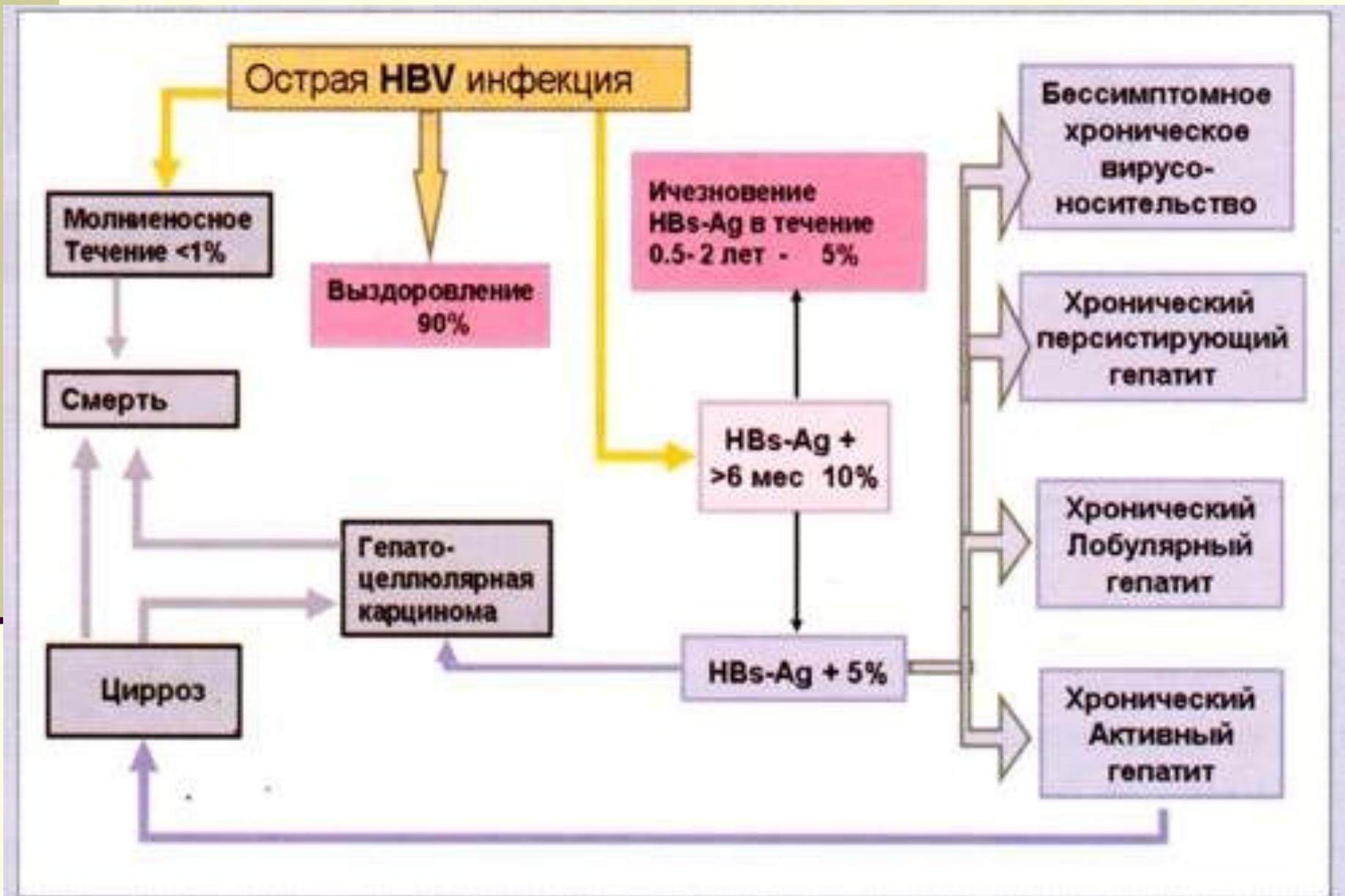
Вирус гепатита В



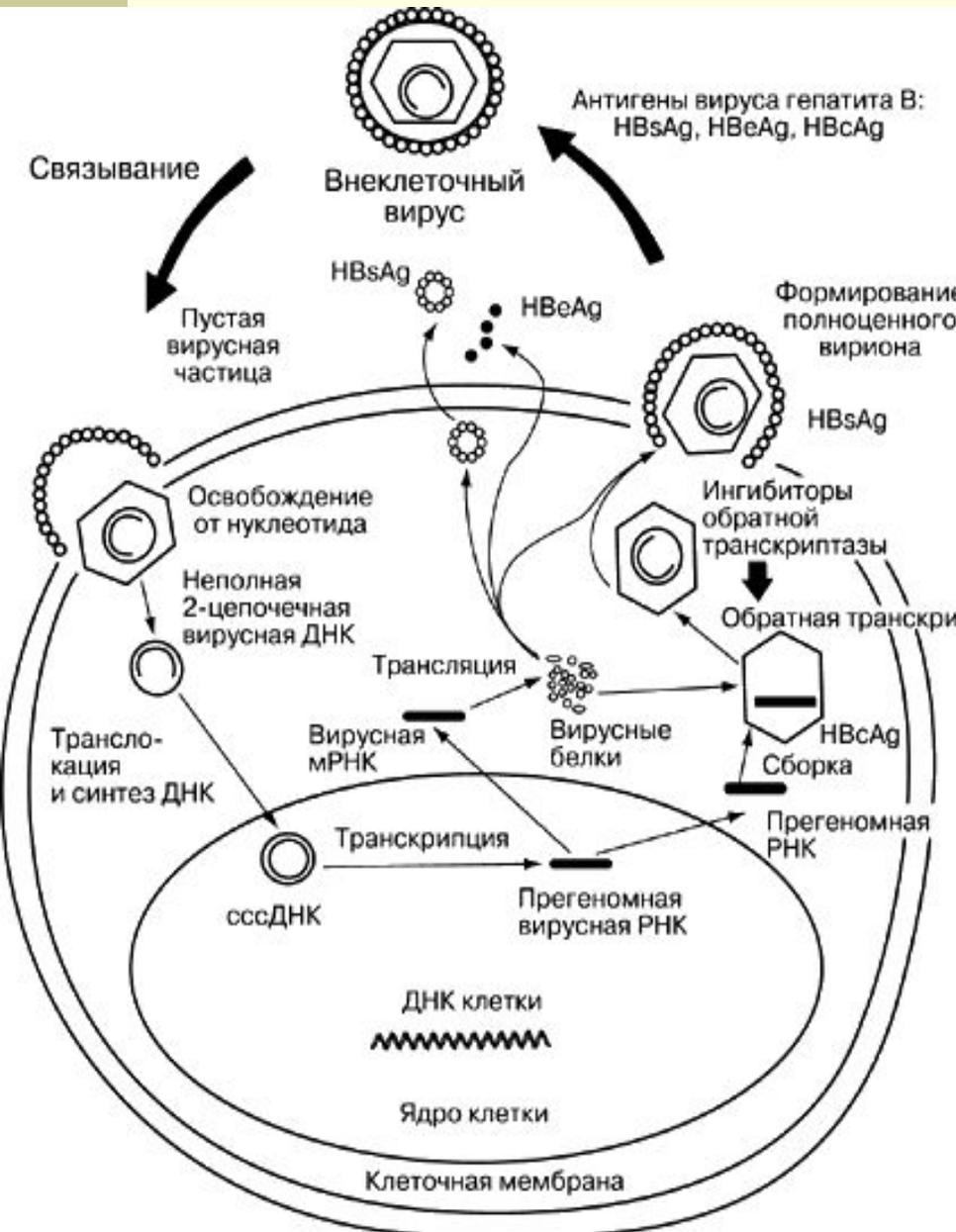
Ядро-нуклеотид - белок HBc Ag,
который включает HBe Ag
(сердцевинный антиген,
детерминирующий репликативную
активность)

Оболочка (HBs-Ag)

Исход заражения вирусом гепатита В



Жизненный цикл вируса гепатита В и механизм действия ингибиторов обратной транскриптазы



- Генетический аппарат HBV представлен **двухцепочечной кольцевидной молекулой ДНК**, состоящей из 3200 пар нуклеотидов. В геноме находятся 3 перекрывающиеся рамки считывания, кодирующие вирусную ДНК-полимеразу, сердцевинный антиген (HBcAg), поверхностный антиген (HBsAg) и активирующий экспрессию всех генов вируса белок X.
- После заражения при помощи ДНК-полимеразы одноцепочечные участки короткой цепи ДНК HBV достраиваются с образованием **РНК-репликативного прегенома**. Образовавшийся пренуклеотид включает в себя **прегеномную РНК- и ДНК-полимеразу**.
 - Следующий этап репликации, происходящий в цитоплазме инфицированного гепатоцита, – **обратная транскрипция**, то есть **синтез полной антисмысловой цепи ДНК на РНК матрице** при помощи вирусоспецифичной ДНК-полимеразы, обладающей свойствами обратной транскриптазы с последующим **разрушением прегеномной РНК**. Затем на антисмысловой цепи **синтезируется смысловая цепь ДНК HBV**
 - Образовавшаяся кольцевидная структура ДНК HBV вместе с ДНК-полимеразой включается в нуклеокапсид вируса и формируется наружная оболочка вируса, состоящая из HBsAg и HBeAg. На этом процесс репликации генома HBV заканчивается и новая вирусная частица выходит из гепатоцита. Наряду со вновь образованными полноценными вирусными частицами из инфицированной клетки высвобождаются также "пустые" вирусные частицы, содержащие HBsAg и HBeAg.

Диагностика гепатита В



- HBsAg обнаруживается в крови через 2 - 8 недель после заражения и в большинстве случаев через 4 месяца после заражения исчезает из сыворотки. HBeAg появляется в острый период болезни в течение короткого промежутка времени. Его обнаружение при хроническом гепатите или циррозе печени свидетельствует о продолжающемся развитии и размножении вируса.

Антитела

- Антитела к HBsAg (Анти-HBs антитела) обычно появляются в сыворотке крови после исчезновения HBsAg. Однако, в ряде случаев HBsAg перестает определяться раньше, чем появляются антитела. В этой ситуации необходимо протестировать сыворотку на наличие анти-HBc антител, которые появляются на ранней стадии заболевания. Диагноз острой инфекции может быть окончательно подтвержден при обнаружении анти-HBc антител класса IgM. Это необходимо для дифференциальной диагностики острой инфекции и хронического активного гепатита, сопровождающегося персистенцией вируса. Обнаружение анти-HBe антител является показателем наличия HBeAg.

Вакцинация против гепатита В

- **Энджерикс В** представляет собой очищенный основной поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg), полученный с помощью технологии рекомбинантной ДНК и адсорбированный на алюминия гидроксиде.

Антиген продуцируется культурой дрожжевых клеток (*Saccharomyces cerevisiae*), полученных методом генной инженерии и имеющих ген, кодирующий основной поверхностный антиген вируса гепатита В (HBV). От дрожжевых клеток HBsAg очищен с помощью последовательно применяемых физико-химических методов.

- **Эувакс В** - представитель 2-го поколения вакцин против гепатита В, производимых с помощью генно-инженерной технологии. Такие вакцины отличает высокая степень очищенности и отсутствие примесей. 95% объема вакцины составляет очищенный HBs-антиген. Результатом этого является минимум побочных реакций на вакцину Эувакс В и возможность применять ее у детей с первых часов жизни.

Преимуществами вакцины Эувакс В являются

- В производстве вакцины Эувакс В не используется живой вирус, прививка не может вызвать заболевания даже теоретически, поскольку содержит только один белок вируса ("австралийский антиген"), таким образом являясь инактивированной (убитой).

- NB: Вакцины на основе поверхностного антигена вируса гепатита В защищают от ВСЕХ разновидностей вируса. Единственным специфическим противопоказанием прививки Эувакс В (как и для всех рекомбинантных вакцин против гепатита В) является аллергия на продукты, содержащие дрожжи (хлеб, выпечка, квас и т.п.).

- **Вакцина гепатита В рекомбинантная, дрожжевая, жидкая (vaccinum hepatitis B recombinantum faecis liquidum)**

Вакцина гепатита В представляет собой полученный генно-инженерным методом поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) подтипа ауw, наиболее распространенного в России (95 - 98%). Вакцина выпускается по 1 мл с содержанием HBsAg 20 мкг (взрослая доза) и 0,5 мл с содержанием HBsAg 10 мкг (детская доза).

Консервант - мертиолят в концентрации менее 0,005%.

Лечение гепатита В

- **Интерфероны (ИФН)** обладают противовирусным, противоопухолевым и иммуномодулирующим действием. Было установлено, что интерферон альфа (ИФН-а) эффективно подавляет репликацию вируса гепатита В и приводит к ремиссии заболевания.

- **Ламивудин** представляет собой (-) энантиомер 2'-3'-дидеокси-3'-тиацитидина. Встраивание активного трифосфата (ЗТС-ТР) в растущие цепи ДНК приводит к преждевременному завершению репликации и таким образом подавляет синтез HBV ДНК.

- **Фамциклоvir** представляет собой препарат-пролекарство, действующим веществом которого является пенциклоvir. В клинических исследованиях было показано, что фамциклоvir обладает хорошей переносимостью и эффективно подавляет репликацию вируса гепатита В, однако его противовирусная активность уступает таковой ламивудина.

- **Адефовир** дипивоксил представляет собой пролекарство, действующим веществом которого является адефовир. Фазы I и II клинических исследований препарата показали, что адефовир снижает уровень HBV ДНК в сыворотке крови в 100-10000 раз. В высоких дозах адефовир обладает нефротоксичностью. Данные *in vitro* и предварительные результаты клинических исследований показывают, что адефовир эффективно подавляет репликацию ламивудинорезистентных штаммов HBV.

- Другие противовирусные препараты. К другим противовирусным препаратам, продемонстрировавшим в клинических исследованиях обнадеживающие результаты, относятся **эмтрицитабин (FTC)** и **энтекавир**. *In vitro* исследования показали, что энтекавир обладает активностью в отношении ламивудинорезистентных штаммов HBV [, однако в настоящее время отсутствуют данные по его эффективности *in vivo* у пациентов с "обострениями инфекции на фоне терапии ламивудином", обусловленными мутантными штаммами вируса.

- **Тимозин**. Известно, что пептиды, являющиеся производными компонентов вилочковой железы, могут стимулировать Т-клеточный иммунитет. В клинических исследованиях была выявлена хорошая переносимость тимозина, однако данные по его эффективности остаются весьма противоречивыми.

Комбинированная терапия

Комбинированная терапия может обеспечивать аддитивное или синергичное противовирусное действие, а также снижать резистентность к препаратам или тормозить ее развитие.

- Комбинация **ИФН-а и ламивудина**. Эффективность комбинированной терапии ИФН-а и ламивудином оценивалась в 2 клинических исследованиях. Эти результаты указывают на то, что годовой курс монотерапии ламивудином обладает такой же эффективностью, как и 16-недельный курс ИФН-а, а комбинированная терапия ламивудином и ИФН-а не обладает дополнительными преимуществами. Таким образом, комбинированная терапия ИФН-а и ламивудином не может быть рекомендована для лечения пациентов с хроническим гепатитом В до тех пор, пока не будет получено достаточное количество достоверных данных.

- Комбинация **ламивудина и фамцикловира**. В исследованиях *in vitro* и *in vivo*, проведенных на североамериканских лесных сурках, было показано, что комбинация ламивудина и фамцикловира обладает аддитивным или синергидным противовирусным действием. В одном пилотном исследовании было установлено, что короткий курс комбинированной терапии ламивудином и фамцикловиром оказывает аддитивный противовирусный эффект. Вопрос о том, будет ли этот эффект способствовать увеличению частоты достижения стойкого ответа на противовирусную терапию или снижению развития резистентности, требует дальнейшего изучения

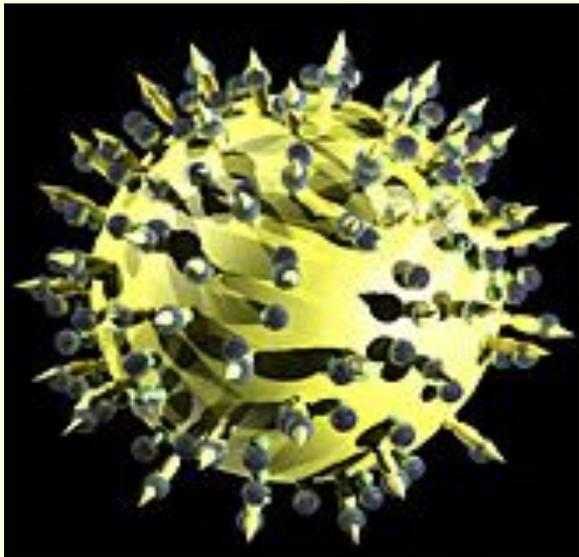
Современный препарат для лечения гепатита В

Телбивудин

- Блокирует активность фермента ДНК-полимеразы вируса гепатита В



Вирус гепатита С, ВГС (Hepatitis C Virus, HCV)



Ранее обозначали как вирус, вызывающий гепатит “ни-А, ни-В”, передающийся парентерально, или агентом, который вызывает гепатит с формированием тубулярных структур в цитоплазме гепатоцитов.

ВГС является **РНК**-содержащим вирусом из семейства флавивирусов, имеющим **6 генотипов**, **более 90 субтипов** и множественных вариантов вируса, обозначаемых как **квазивиды**. Нуклеотидные последовательности генотипов различаются в диапазоне 30-50%. ВГС вызывает заболевание только у человека и обладает выраженными **мутационными способностями**. Отсутствие активного Т-клеточного иммунного ответа на инфицирование приводит к высокой частоте формирования хронической инфекции. Генетическая гетерогенность HCV создает диагностические и клинические трудности, осложняет создание вакцин и эффективных лечебных препаратов

Диагностика гепатита С



Непосредственное обнаружение антигена в крови не представляется возможным. Это обусловлено малым количеством вирусных частиц в сыворотке больного, не превышающем 10^5 на мл, что ниже предела чувствительности иммунологических методов.

Антитела.

В скрининговых исследованиях используют метод ИФА для определения суммарных (IgM+IgG) анти-HCV или анти-HCV класса IgG. В качестве подтверждающих тестов применяют иммуноблот на основе рекомбинантных и синтетических пептидов.

Лечение гепатита С

Лечение гепатита С является одной из наиболее сложных проблем современной клинической медицины и, кроме того, затрагивает немаловажные социальные аспекты, поскольку является длительным и дорогостоящим.

Основным и практически единственным действительно эффективным препаратом для терапии гепатита С в настоящее время является **рекомбинантный альфа 2b - интерферон**. Однако, применение его связано с большим количеством проблем.

Помимо альфа –интерферона для лечения гепатита С в ряде случаев используются **рибавирин** (и ряд других противовирусных препаратов), кортикостероиды.

Существует несколько схем терапии гепатита С.

- только альфа-интерферон
- интерферон в комбинации с рибавирином
- только рибавирин – (1000 и 1200 мг/сут в течение 12 недель.)
- кортикостероиды в комбинации с рибавирином.

Целесообразность применения этих схем (за исключением первой) оспаривается и в настоящее время нет единого мнения на этот счет. Однако, у части больных такое “альтернативное” лечение дает удовлетворительный эффект. Считается, что наиболее эффективно лечение альфа-интерфероном у больных с изначально низким уровнем РНК вируса и умеренными гистопатологическими изменениями.

В целом терапия интерфероном оказывается абсолютно эффективной у 35% больных, способствует положительной динамике биохимических показателей в 65% случаев и в 29% случаев оказывает поддерживающий эффект.

- Эффективность лечения альфа-интерфероном в целях наиболее быстрого достижения ремиссии заболевания считается доказанной. Долгосрочный эффект при применении альфа-интерферона остается неясным. Несмотря на то, что у 33-50 % наблюдается полноценный ответ на терапию альфа – интерфероном, у 50% - 90% больных после отмены препарата наблюдается повторное обострение.
- Отсутствие же ответа на лечение альфа-интерфероном в течение 4-6 недель говорит о неэффективности этого препарата у пациента, и дальнейшее продолжение лечения с увеличением дозировки в этих случаях, как правило, не имеет смысла.

Вирус гепатита Е, ВГЕ (Hepatitis E virus, HEV)

- Ранее известного как гепатита ни-А, ни-В с **фекально-оральным механизмом передачи**. Описан впервые М. С. Балаяном и соавт. в 1983 г. по данным обследования экскретов добровольца, экспериментально зараженного материалом от больных ГЕ людей. По основным фенотипическим признакам ВГЕ мог бы быть причислен к семейству калицивирусов, однако состав и организация его генома полностью исключают эту таксономическую принадлежность. Можно лишь предполагать, что ВГЕ в единственном пока числе представляет отдельный род вирусов.
- Изоляты ВГЕ из различных географических регионов (Индия, Бирма, Пакистан, Средне-Азиатские республики СНГ, Мексика) в антигенном отношении сходны между собой, в пределах разрешающей способности использованных для этих целей метода иммуноэлектронной микроскопии, а также серологических реакций с рекомбинантными антигенами.
- Частицы ВГЕ представляют собой округлые образования диаметром около 32 нм (вариации от 27 до 34 нм), построенные из идентичных структурных элементов и **лишенные оболочки**. Вирусным геномом является **одноцепочечная РНК** позитивной полярности.
- По сравнению с вирусом гепатита А вирус гепатита Е менее устойчив к разным факторам внешней среды. ВГЕ хорошо сохраняется при температуре -20°C и ниже, однако, хранение при температурах выше 0°C и особенно последовательное замораживание-оттаивание ведет к быстрому разрушению

Вирус гепатита G, ВГС (Hepatitis G virus)

- Вирус гепатита G относят к семейству Flaviviridae.
- Геном вируса представлен **одноцепочечной РНК** с позитивной полярностью. По своей организации геном ВГС подобен РНК ВГС т.е. структурные гены расположены у 5' области генома, а неструктурные у 3' конца.
- На обоих концах генома расположены нетранслируемые зоны. Протяженность РНК ВГС, в различных изолятах вируса колеблется от 9103 до 9392 нуклеотидов. Одна открытая рамка считывания несет информацию о вирусспецифическом полипептиде, состоящем из 2873-2910 аминокислотных остатков.

Вирус гепатита D, ВГД (Hepatitis Delta virus)

- ВГД не принадлежит ни к одному из известных семейств вирусов животных. По своим свойствам ВГД наиболее близок к вириодам и сателлитным вирусам растений.
- ВГД — сферическая частица, состоящая из ядра (HDAg) и внешней оболочки, образованной поверхностным антигеном вируса В.
- Геном ВГД представлен **однонитевой, циклической молекулой РНК**, состоящей приблизительно из 1700 нуклеотидов. Выявлено две разновидности HDAg с разными молекулярными массами.
- Дельта-антиген локализуется в ядрах инфицированных гепатоцитов, в ядрышках и/или нуклеоплазме.
- ВГД - термоустойчивый вирус. Дельта-антиген устойчив к нагреванию, действию кислот и нуклеаз, но разрушается в присутствии щелочей и протеаз. Он обладает антигенной активностью и может быть использован для конструирования диагностических препаратов.

Особенности вируса гепатита D

Вирус гепатита D не может участвовать в развитии гепатитной инфекции без одновременной репликации вируса гепатита B. Этот факт определяет две возможные формы их взаимодействия:

- одновременного инфицирования ВГВ и ВГD - коинфекция
- инфицирования ВГD носителя вируса гепатита B — суперинфекция.

Характер взаимосвязи этих вирусов определяется не только использованием HBsAg для формирования внешней оболочки ВГD, но и другими, до конца непонятными взаимодействиями. Так, ВГD ингибирует репликацию ВГВ, приводя к уменьшению экспрессии HBcAg и HBsAg и угнетению активности ДНК-полимеразной активности в течение острой инфекции. Одним из возможных объяснений этого факта являются данные о стимуляции дельта-вирусом внутриклеточного синтеза интерферона, который вызывает ингибицию репликации ВГВ.

Длительность инкубационного периода вирусных гепатитов человека при естественных способах заражения

	Инкубационный период (в днях)	
	среднее	пределы
Гепатит А	5-30	8-50
Гепатит В	60-120	30-225
Гепатит С	49	21-140
Гепатит D		
суперинфекция	28	21-49
коинфекция	80	40 – 200
Гепатит Е	36	10-40
Гепатит G	16	14-20

Способы передачи

- Гепатит А передается исключительно **фекально-оральным** путем, через инфицированные продукты питания, воду, посредством бытового контакта. Вирус выделяется только с фекалиями, при этом попадание его в пищу обычно осуществляется при нарушении элементарных правил гигиены в момент ее обработки и приготовления; инфицирование воды происходит путем загрязнения водоисточников бытовыми сбросами.
- **Гепатиты В, С и D** передаются **парентерально**, заражение происходит с кровью и ее продуктами. Источниками заражения служат больные острыми и хроническими формами вирусной инфекции, причем основное значение среди них имеют лица с отсутствием желтухи, с бессимптомным или малосимптомным течением.
Заражение при попадании вируса в кровь через поврежденную кожу и слизистые оболочки при внутривенных инъекциях, наколках, лечебно-диагностических манипуляциях, при беременности и родах, при половых контактах, при бытовых микротравмах (маникюр, причесывание у парикмахера острыми гребешками, бритье чужим бритвенным прибором и т. п.).
- **Гепатит Е** так же передается **фекально-оральным** путем, но болеют им преимущественно взрослые и дети старшего возраста. Регистрируется главным образом в регионах Юго-Восточной и Средней Азии.
Гепатит Е с большой частотой возникает на фоне высокого уровня иммунитета по отношению к вирусу гепатита А.

**Диагностические маркеры вирусных гепатитов различной этиологии
(М.С.Балаян, М.И.Михайлов, 1999)**

Нозология	Маркеры
Вирусные гепатиты с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя	
Гепатит А	<p>анти-ВГА IgM — маркер острой инфекции</p> <p>анти-ВГА Ig G — маркер, свидетельствующий о предыдущей встрече с ВГА и об иммунитете к этой инфекции</p> <p>AgВГА — маркер наличия ВГА</p> <p>РНК ВГА — маркер наличия ВГА и его активной репликации</p>
Гепатит Е	<p>анти-ВГЕ IgM — маркер острой инфекции</p> <p>анти-ВГЕ IgG — маркер, свидетельствующий о предыдущей встрече с ВГЕ и об иммунитете к этой инфекции</p> <p>AgВГЕ — маркер наличия ВГЕ</p> <p>РНК ВГЕ — маркер наличия ВГЕ и его активной репликации</p>
Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителя	
Гепатит В без δ-агента	<p>HBsAg — маркер контакта с вирусом гепатита В, возможного наличия ВГВ при острой или хронической инфекции или носительстве вируса</p> <p>анти-HBs — маркер, свидетельствующий о ранее перенесенной инфекции или о наличии поствакцинальных антител</p> <p>анти-HBc IgM — маркер активной репликации ВГВ</p> <p>анти-HBc IgG — маркер, свидетельствующий о предыдущей встрече с ВГВ</p> <p>HBeAg — маркер, ассоциированный с высокой инфекционностью сыворотки крови, активной репликацией ВГВ, высоким риском перинатальной передачи ВГВ</p> <p>анти-HBe — маркер, свидетельствующий о возможно завершённой репликации ВГВ (за исключением мутантных форм ВГВ)</p> <p>ДНК ВГВ — маркер наличия ВГВ и его активной репликации;</p> <p>ДНК-полимераза — маркер наличия ВГВ и его активной репликации</p>
Гепатит В с δ-агентом (коинфекция)	<p>HBsAg — см. выше; анти-HBc IgM — см. выше; HBeAg — см. выше</p> <p>анти-ВГD IgM — маркер активной репликации ВГD</p> <p>анти-ВГD IgG — маркер, свидетельствующий о предыдущей встрече с ВГD и возможном наличии ВГD</p> <p>HDAg — маркер наличия ВГD</p> <p>РНК ВГD — маркер наличия ВГD и его активной репликации</p>
Острая δ-супер-инфекция вирусносителя гепатита В	<p>HBsAg — см. выше; анти-HBc IgG — см. выше; анти-HBe — см. выше</p> <p>анти-ВГD IgM — маркер активной репликации ВГD</p> <p>анти-ВГD IgG — маркер, свидетельствующий о предыдущей встрече с ВГD и возможном наличии ВГD</p> <p>HDAg — маркер наличия ВГD</p> <p>РНК ВГD — маркер наличия ВГD и его активной репликации</p>
Гепатит С	<p>анти-ВГС IgM — маркер активной репликации ВГС</p> <p>анти-ВГС IgG — маркер, свидетельствующий о возможном наличии ВГС или о предыдущей встрече с вирусом</p> <p>анти-ВГС — маркер наличия ВГС (при определении в ткани печени)</p> <p>РНК ВГС — маркер наличия ВГС и его активной репликации</p>
Гепатит G	<p>анти-ВГG — маркер, свидетельствующий о предыдущей встрече с ВГG и об иммунитете к нему</p> <p>РНК ВГG — маркер наличия ВГG и его активной репликации</p>