

ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В (VHB)

S. Hepadnaviridae, R. Orthohepadnavirus.

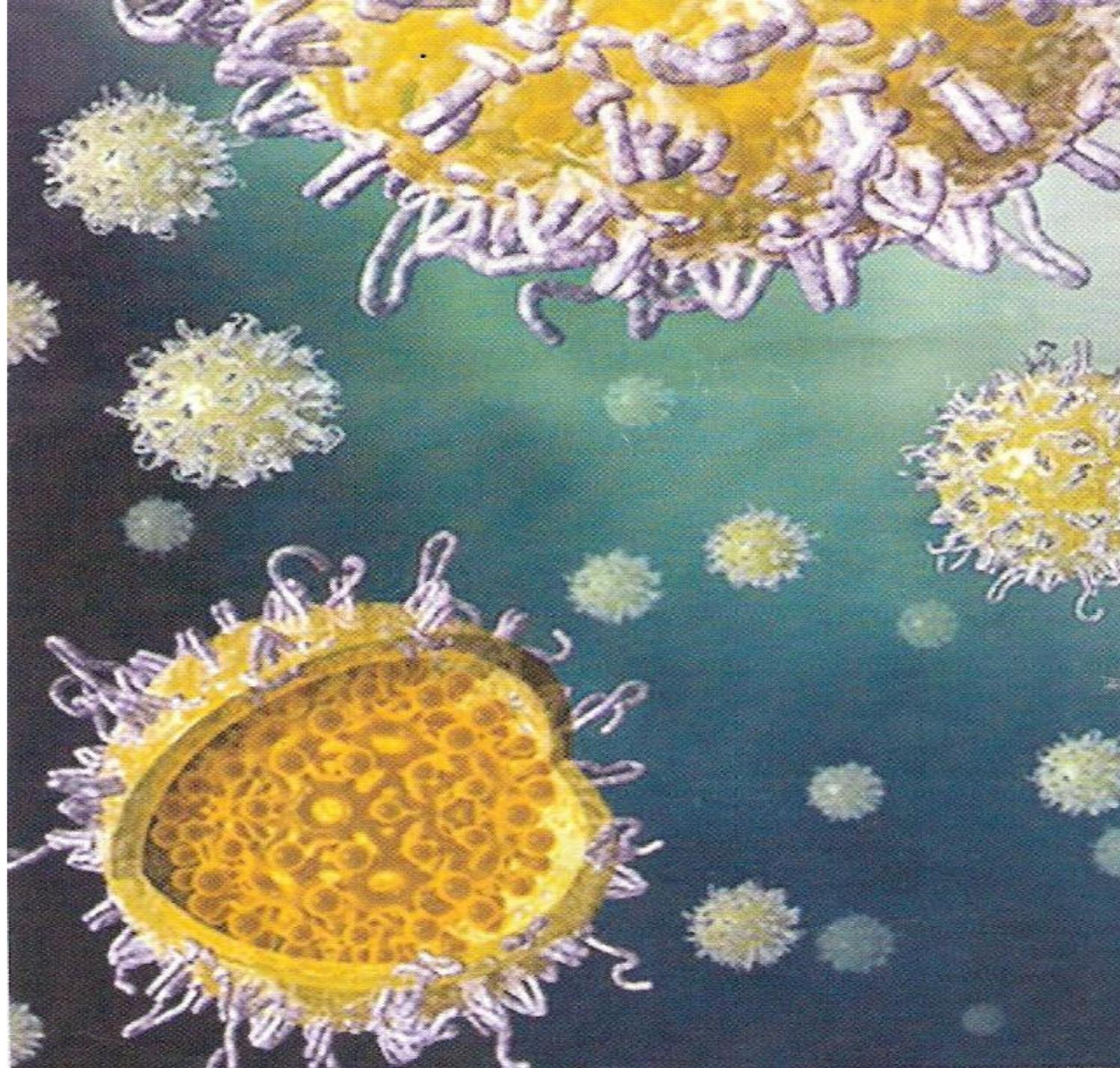
Вирион имеет сферическую форму размером 42 нм, покрыт липопротеиновой оболочкой толщиной 7 нм (HBs Ag). Нуклеокапсид (core) диаметром 28 нм, внутри содержит кольцевую двунитчатую ДНК. Внутренняя (+) цепь на 25 – 40% короче наружной (-) цепи.

Геном содержит S, C, X, P гены.

Образование основного белка и его подтипов кодируется генами S, пре S1, пре S2.

Белок пре S2 имеет специфические рецепторы к альбумину, который располагается на гепатоцитах

Белок S 1 – носитель доминирующего антигенного сайта «а» и отвечает за видовую специфичность вируса.



Все эти белки обнаруживаются в плазме в период репликации вирусов !!!

Ген С – кодирует белки нуклеокапсида **HBcAg** (он находится только в гепатоцитах) , но его продукты распада в виде антигена **HBe Ag** циркулирует в крови и имеет 3 серовара

Ген X – активатор всех генов VHB, возможно индуцирует появление гепатоцеллюлярной карциномы – **титр анти-HBX высокий у этих больных !!!**

Ген Р – занимает 80% (-) цепи ДНК. Он кодирует формирование ДНК–полимеразы, обратную транскриптазы, рибонуклеазы.

Поверхностный антиген **HBsAg** – размером от 22 до 700 нм имеет 4 основных подтипа (**ayw, ayr, adw, adr**)

Hepatitis B Virus



Против всех антигенов вырабатываются антитела –
важнейшие маркеры этого гепатита.

Цитопатического действия сам вирус - **НЕ ОКАЗЫВАЕТ !**

Очень устойчив во внешней среде, инактивируясь:

- при комнатной температуре – через 6 месяцев
- при 60 гр.С - через 10 часов
- при 98 гр.С - через 20 минут
- при 160 гр.С (сухой жар)- через 1 час
- в автоклаве (120 гр.С)- через 30 минут
- в высушенной плазме – **через 25 ЛЕТ !!!**
- в холодильнике – через 6 месяцев
- при рН 2,4 – через 2 часа
- в дезрастворах (**обычной концентрации**) - через 2 - 7 дней !!!

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ:

33% населения планеты перенесли VHB и 350 – 400 млн. из них остались носителями HBsAg!!

(на Украине 1 млн. носителей)

Источник – человек с острым, хроническим гепатитом или носительством.

Группа высокого риска заражения VHB:

- медработники, контактирующие с кровью
- реципиенты биологических тканей человека
- больные с частыми парентеральными инфузиями
- умственно отсталые и ухаживающий персонал
- больные с хроническими заболеваниями печени
- дети рожденные от матерей – носителей HBsAg
- наркоманы и проститутки
- гомосексуалисты и ВИЧ- инфицированные
- жители гиперэндемичных по VHB районов земли

на Украине – ежегодно выявляется 188 000 больных с хроническими гепатитами и циррозами.

Ежегодно 6000 из них умирает !!!

Частота выявления маркеров VHB:

- среди медработников - 33,3%
- среди больных с вен.заболеваниям 49,3%
- среди доноров крови – 14,5%
- среди населения – 3,8%

Механизм передачи – ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЙ.

1. Естественные пути передачи:

- половой - 51,9%
- перинатальный и постнатальный - 1 – 10 – 50%
- трансплацентарный - 6 – 10%
- гемоперкутанный (бытовые контакты) – 6 – 10%

子子



舞





2. Искусственные пути передачи:

- все медицинские манипуляции с повреждением кожи и слизистых
- в/в наркотики, наколки, косметические процедуры

Инфицирующая доза крови - всего 0,00004– 0,000001 мл.

Частота инфицирования новорожденных 0,02 – 40%

Риск пожизненного носительства

при заражении новорожденных – 90% ,

1- го года жизни – 50%,

старше 1- го года 20%

и у взрослых – 5 - 10%

Однократное переливание крови, содержащую HBsAg – вызывает заболевания в **90%** случаев.

Риск после однократного укола инфицированной иглой достигает **34%**

В 50% случаев источник инфекции не выявляется !

ПАТОГЕНЕЗ

1. **Внедрение** вируса методом эндоцитоза. (после сорбции на поверхности гепатоцита при помощи белков **pre-S2**)
2. «**Раздевание**» вируса и начало его репликации:
 - нуклеокапсид формируется в ядрах гепатоцитов, где при помощи вирусной ДНК- полимеразы первоначально достраивается **(+)** цепь
 - **формируется м-РНК** (при помощи вирусной РНК- полимеразы)- на которой и происходит копирование сразу **(-)**, а затем и **(+)** цепи
 - **синтез белков** внешней оболочки происходит в цитоплазме

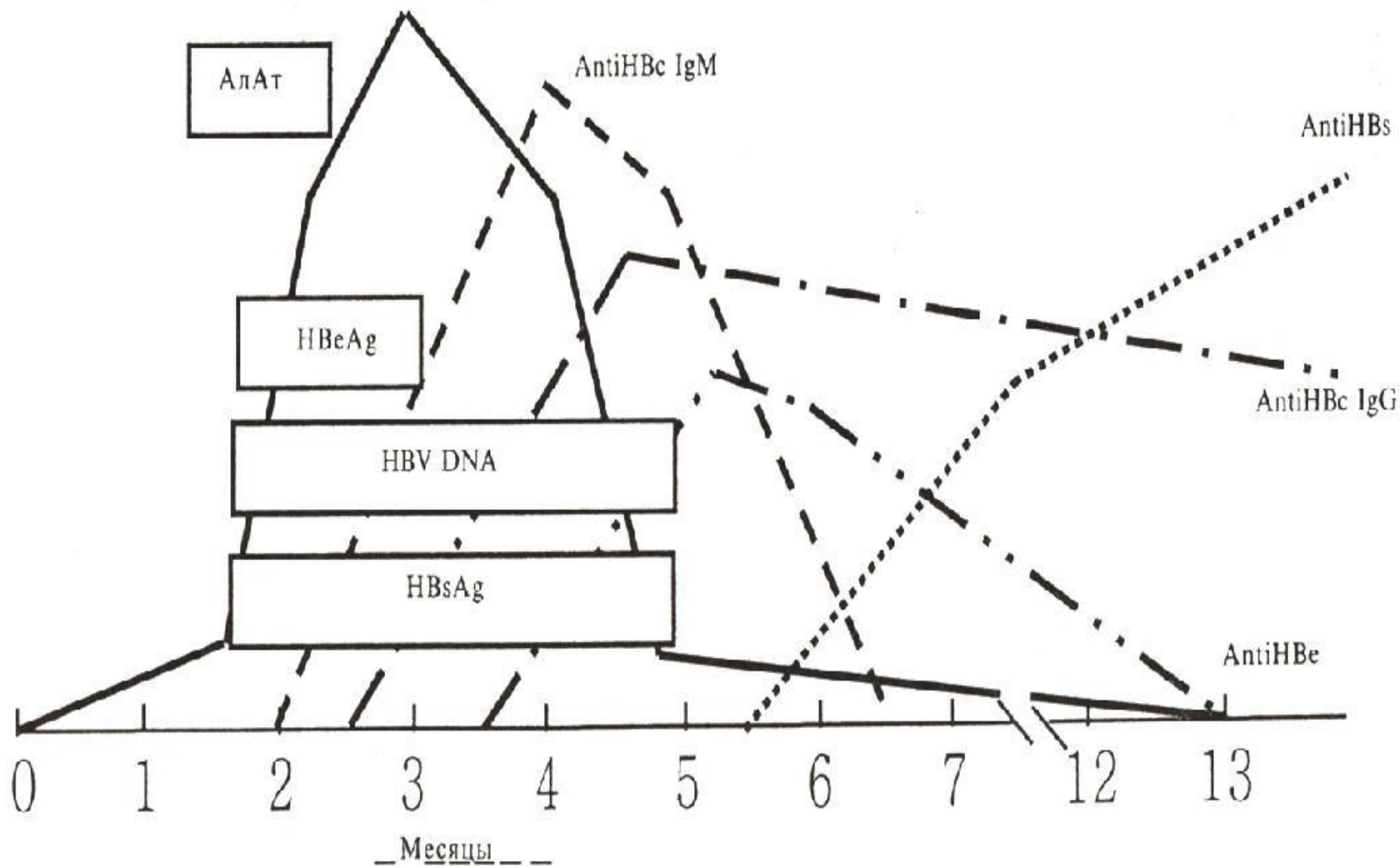
3. **Сборка вирусов** завершается секрецией в кровь растворимого нуклеокапсидного **НВеАg**, который подавляет как клеточный иммунитет (снижение продукции интерферонов) так и гуморальный (подавление антителообразования и индукция иммунотолерантности), что облегчает им выход из гепатоцитов
4. Кроме печени **репликация вируса возможна** в клетках костного мозга, в моноцитах, лимфоидной ткани и селезенке .
5. **Иммунный ответ** при VHB соответствует иммунно патологической реакции - клинических формы возникают при определенной активности Т- клеточного звена иммунитета (**при полном ее подавлении – болезнь не развивается!!!**

6. Иммунная система разрушает гепатоциты, содержащие **VHcAg**, повреждает клетки с белком **pre-S2** и нейтральна к клеткам с **HBsAg** !!!

7. Гуморальный иммунитет вырабатывает антитела в следующей последовательности:

- анти- HBc Ag Ig M , затем IgG
- анти-rol и анти-pre S1
- анти-HBe Ag и анти-pre S2
- анти-HBs Ag (появляются последними)
- анти-HVxAg (выявляются не у всех больных)

8. Могут появляться циркулирующие иммунные комплексы (**ЦИКи**) особенно при формировании хронического гепатита !!!



Маркеры ИФА острого вирусного гепатита В /4/

9. Кроме иммунного цитолиза гепатоциты повреждаются:

- **антителозависимым иммунным цитолизом**—разрушение гепатоцитов, на поверхности которых формируется комплекс антиген-антитело **Тк.**
- **повышенным образованием** В-лимфоцитами **аутоантител** против печеночного липопротеида
- **нарушением метаболизма** в пораженных клетках

КЛИНИКА VHB

Инкубация 80 дней (от 40 до 200 дней)

Чаще средний возраст больных (18 – 55 лет)

В анамнезе - положительный парентеральный анамнез или контакт с носителями HBs Ag

Постепенное начало заболевания с длительным преджелтушным периодом

ЧАСТОТА СИМПТОМОВ НАЧАЛЬНОГО ПЕРИОДА (В %)

- снижение аппетита	95,6
- слабость	94,5
- тошнота	65,3
- тяжесть в правом подреберье	57,2
- боль в суставах, мышцах	46,8
- головная боль	34
- метеоризм	32,9
- рвота	31,5
- боль в животе	28,4
- лихорадка	22,5
- кожный зуд	21,2
- диарея	9,5
- головокружение	8,2
- кожная сыпь	8



С появлением желтухи интоксикация усиливается:

- тошнота, рвота, анорексия,**
- желтушное окрашивание кожи и склер, темная моча, обесцвеченный кал,**
- увеличение печени и селезенки у всех больных.**

Чаще протекает в средне-тяжелой форме, но могут быть как легкие , так и тяжелые формы заболевания
Фульминантная форма встречается в 2% случаев

Длительность желтушного периода от 1 до 12 недель.
Холестатические формы болезни от 5 до 15%
Затяжное течение от 5 до 10%
Период конвалесценции может затягиваться на несколько месяцев

ФУЛЬМИНАНТНАЯ ФОРМА

Приводит к острой печеночной недостаточности и длится от 2 до 8 недель, заканчиваясь в 80 – 90% случаев гибелью больных.

Для нее характерны:

- упорная тошнота и рвота, анорексия
- прогрессирующий геморрагический синдром
- быстрое сокращение размеров печени и уменьшение ее плотности
- «печеночный» запах кожи и выдыхаемого воздуха
- нейтрофильный лейкоцитоз
- ускорени СОЭ
- уменьшение АЛТ и АСТ, протромбинового индекса
- увеличение фракции непрямого билирубина
- **появление энцефалопатии (прекома 1, прекома 2, кома 1, кома 2) с угнетением сознания.**

Степень угнетением сознания, оценивается по шкале
Глазго в баллах:

1 Открыва- ние глаз	спонтанное	4
	в ответ на словесный приказ	3
	в ответ на болевое раздражение	2
	отсутствует	1
2. Двигатель- ная актив- ность	целенаправленная в ответ на сло- весный приказ	6
	целенаправленная на болевое раздражение	5
	нецеленаправленная на болевое раздражение	3

патологическое тоническое сгиба- ние на болевое раздражение	3
патологическое тоническое разги- бание на болевое раздражение	2
отсутствие движения на болевое раздражение	1

3.Словесные ориентирован, быстро отвечает	5
ответы спутанная речь	4
неадекватные ответы	3
нечленораздельный звук	2
отсутствие речи	1

15 баллов – норма, **13 – 14** сомноленция, **9-12** баллов сопор, **4-8** баллов – кома, меньше **4** – запредельная кома.

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ VHB:

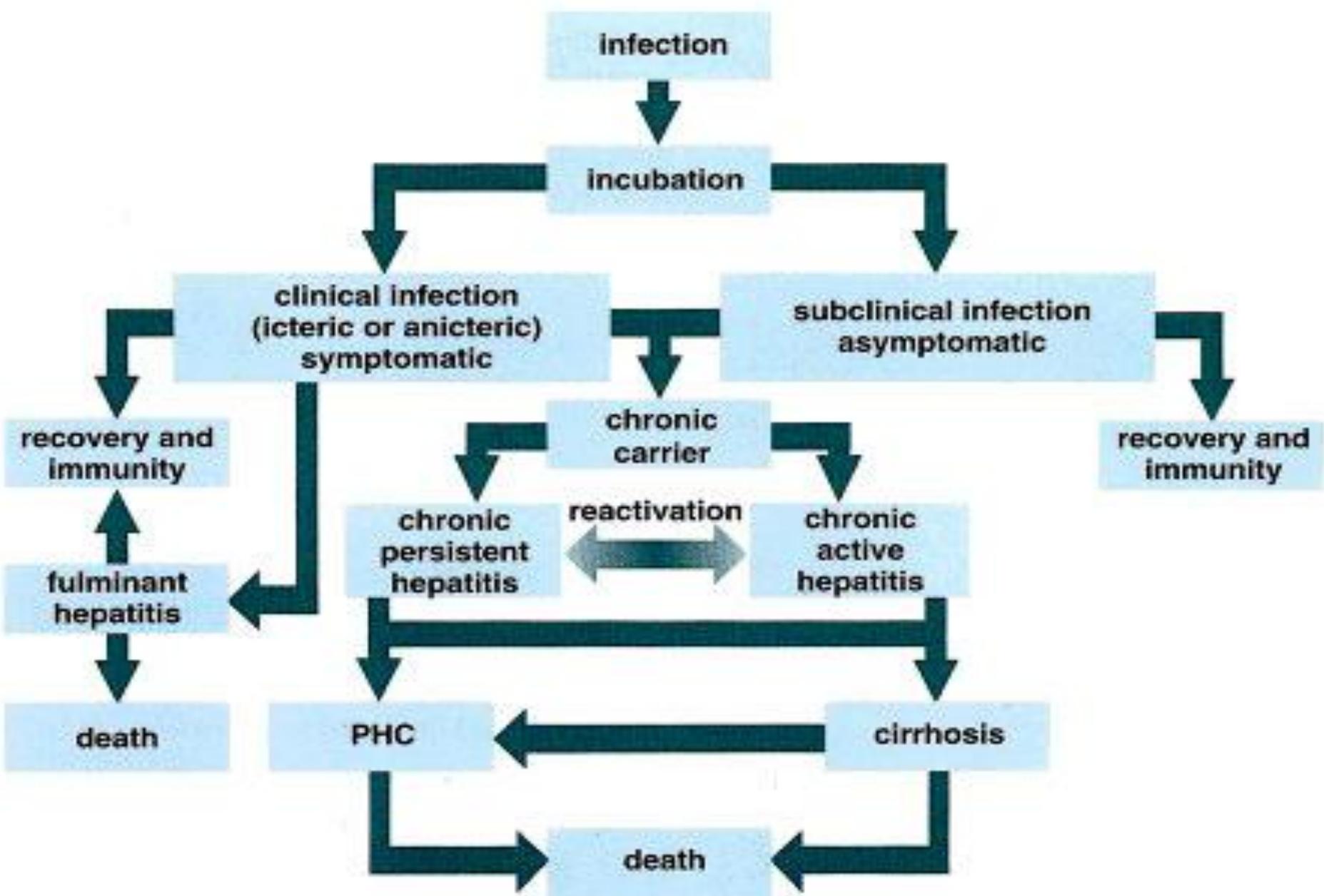
- средний возраст больных или дети до 1 года
- положительный парентеральный анамнез, контакт с носителем HBs Ag, группа риска
- постепенное начало заболевания
- длительный начальный период с артралгиями и аллергиями
- ухудшение состояния после появления желтухи
- длительное течение с переходом в хронические формы в 5 – 10% случаев
- фульминантное течение до 2% случаев
- выявление в крови маркеров VHB (**ИФА**)
- выявление в крови ДНК VHB (**PCR**)

У 16-летнего мальчика, рожденного от матери – носителя HBsAg, был случайно обнаружен HBsAg и незначительное повышение ALT и AST. Жалоб на состояние здоровья нет, печень не пальпировалась, но 6 месяцев назад отмечается значительное **повышение ALT**. Методом УЗИ –изменений со стороны печени и селезенки не отмечено.

При биопсии печени – структура печени сохранена. В портальных областях отмечено умеренное воспаление со скоплением мононуклеаров и немногочисленные некрозы. В паренхиме обнаружены очаги некрозов. Внутриклеточно обнаружено скопление **HBsAg**.

Лабораторные исследования: ALT- 312 U/L , AST- 164 U/L, Platelet count - 250 x 10⁹ in 9 dg., Bilirubin – 18.8 mmol/L, Albumin – 43 g/L, HBV-DNA > 1,000 pg/mL., anti-HBc IgM –absent, HBsAg - present, HBeAg – present, anti-HCV – absent

1. What is diagnosis.



Possible outcomes of HBV infection

ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ Д

Возбудитель – РНК –содержащий вирус размером 28 – 39 нм с **оболочкой состоящей из HBs Ag**. РНК окружена HDV core Ag. В крови больных превращается в палочковидную неразветвленную форму.

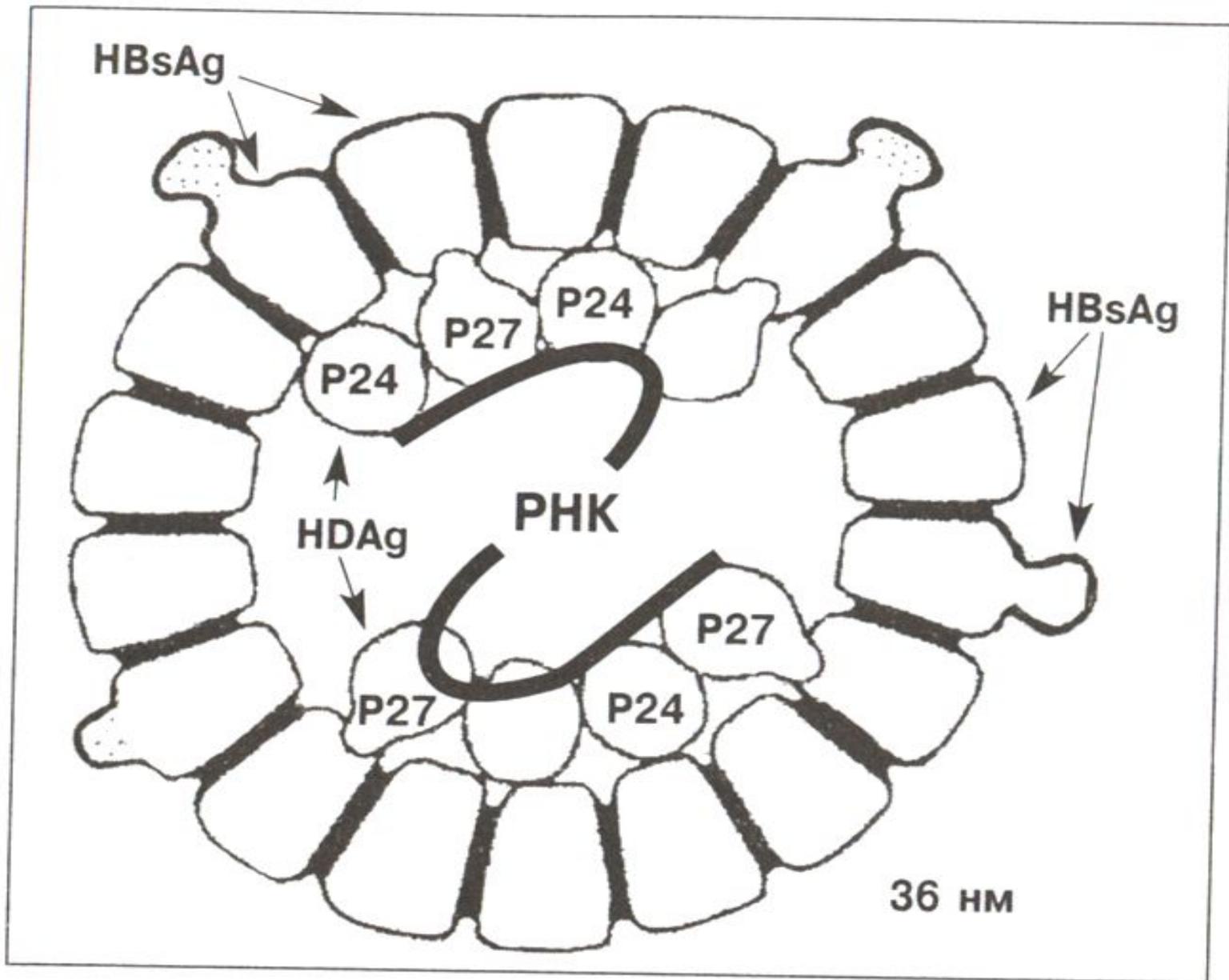
Устойчив к нагреванию, действию кислот и протеаз, но разрушается щелочами и нуклеазами.

HDV- выделяется только от пациентов инфицированных HBV. **Моноинфекция VHD невозможна !!!** Может вызывать болезнь только в сочетании с VHB в виде **коинфекции** или **суперинфекции**

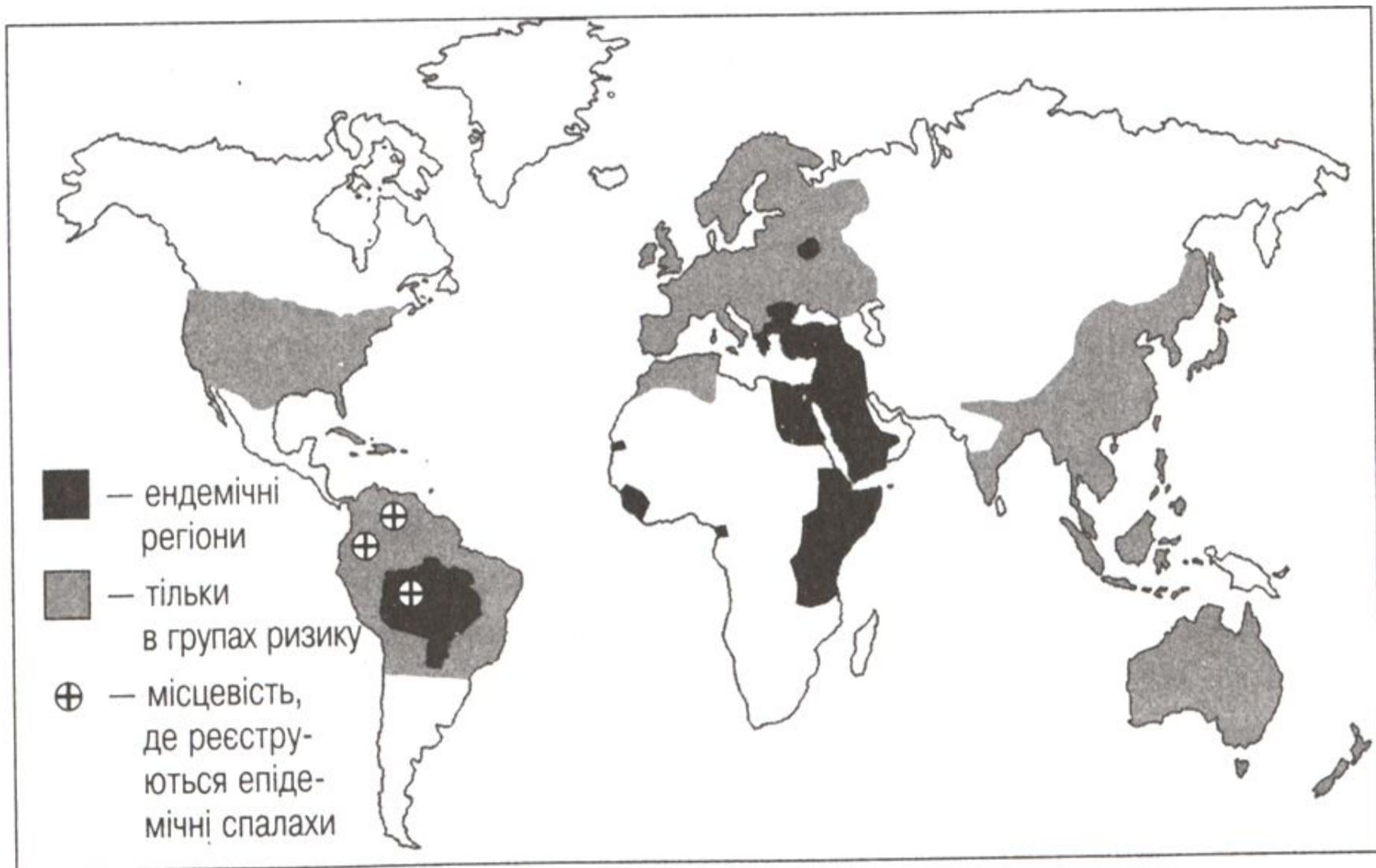
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ – в мире 15 млн носителей VHD

- среди носителей HBs Ag – выявляется в **3 – 9%**,

- а среди больных с ХВГ – в **10 – 30%** случаев.



Малюнок 2. Схематичне зображення HDV



Малюнок 3. Поширення гепатиту D.

КЛИНИКА

Инкубационный период 80 дней (40 – 200 дней)

Коинфекция – одновременное инфицирование HBV

и HDV – по клинической картине мало отличается от VHB, но чаще регистрируется **фибрильная температура** от 3 до 5 дней и **длительная субфебрильная температура**.

Чаще жалуются на **боль** в правом подреберье.

Характерно **двухволновое течение** с обострением на 15 – 32 день болезни. Возникает чаще у реципиентов крови и наркоманов. Трансформируется в хронический гепатит в **5%** случаев

Суперинфекция развивается у носителей HBsAg

после повторных гемотрасфузий и повторных заражений что приводит к обострению гепатита с интенсивным размножением вируса в гепатоцитах.

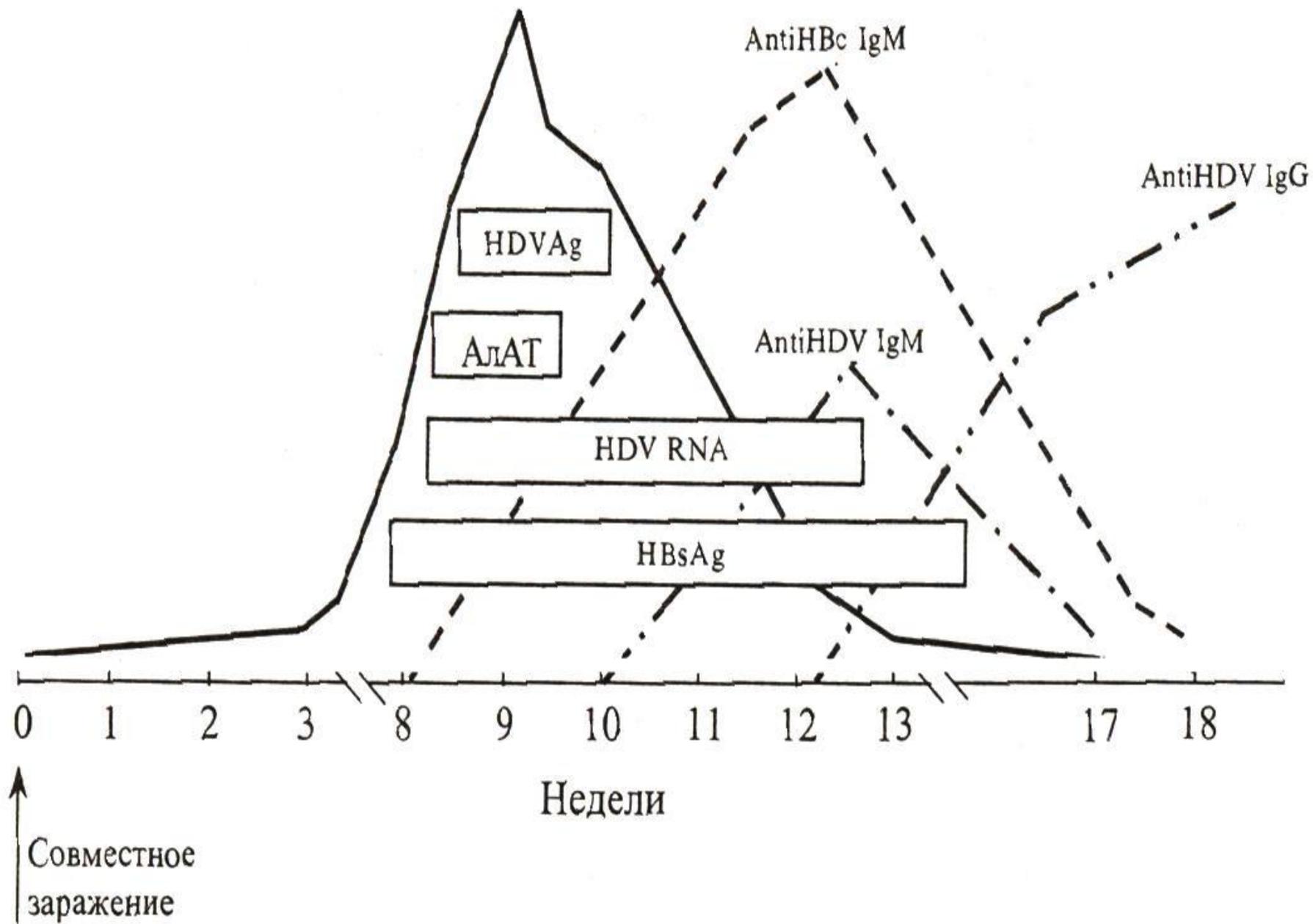
Тяжелое течение отмечается у **60%** больных с формированием фульминантных форм заболевания.

Более **70%** становятся **хроническими носителями HDV**, протекающего тяжелее, чем при VHB (часто с отечно-асцитическим синдромом)

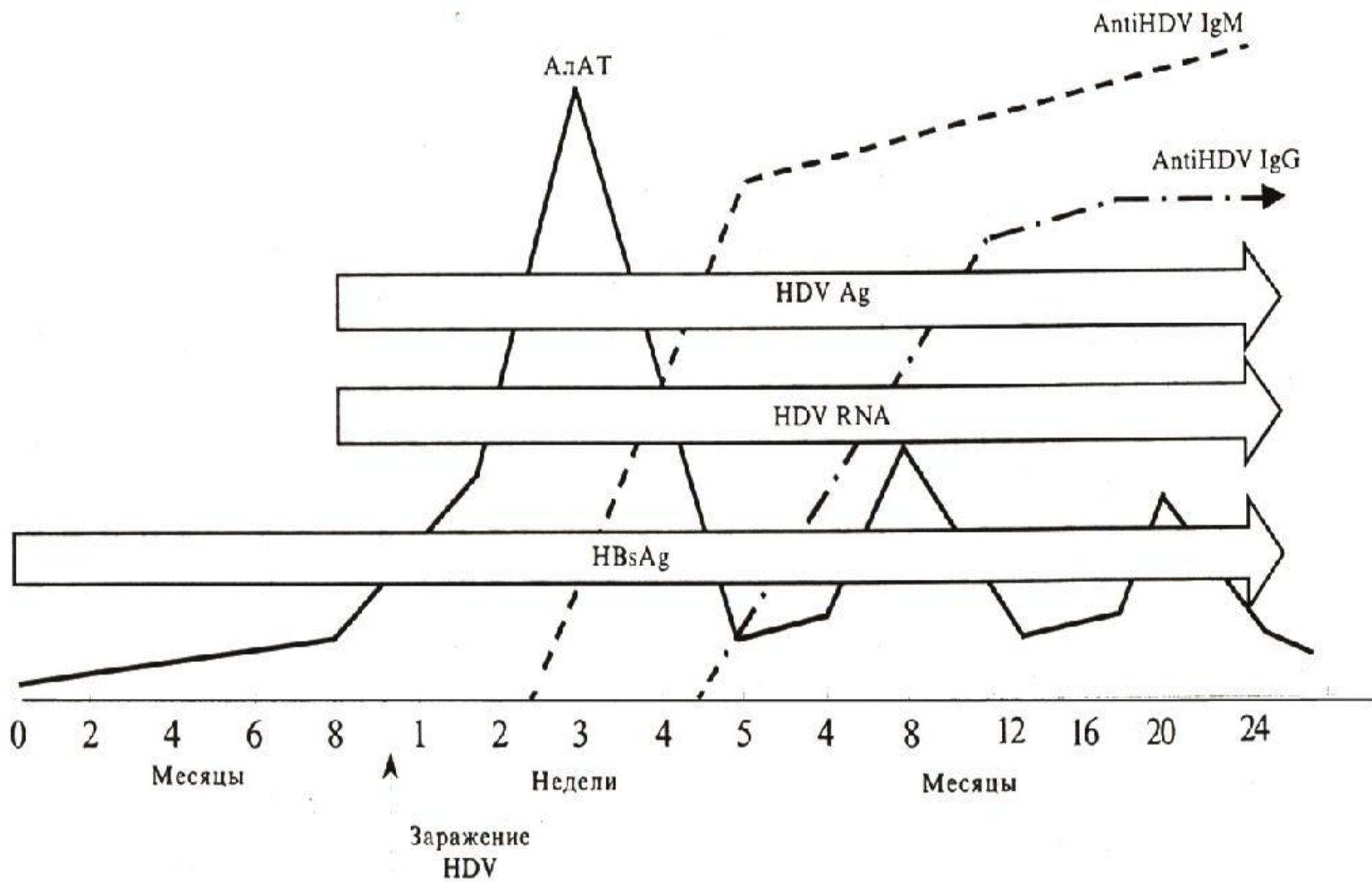
Переходит в цирроз печени у 60-70 % больных !!

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ VHD:

- средний возраст больных
- гемотрасфузии или носительство HBs Ag
- острое начало, короткий преджелтушный период с артралгиями и аллергиями
- ухудшение состояния больных с появлением желтухи.



Маркеры ИФА коинфекции вирусов ГВ и ГД /4/



Маркеры ИФА суперинфекции вирусом ГД /4/

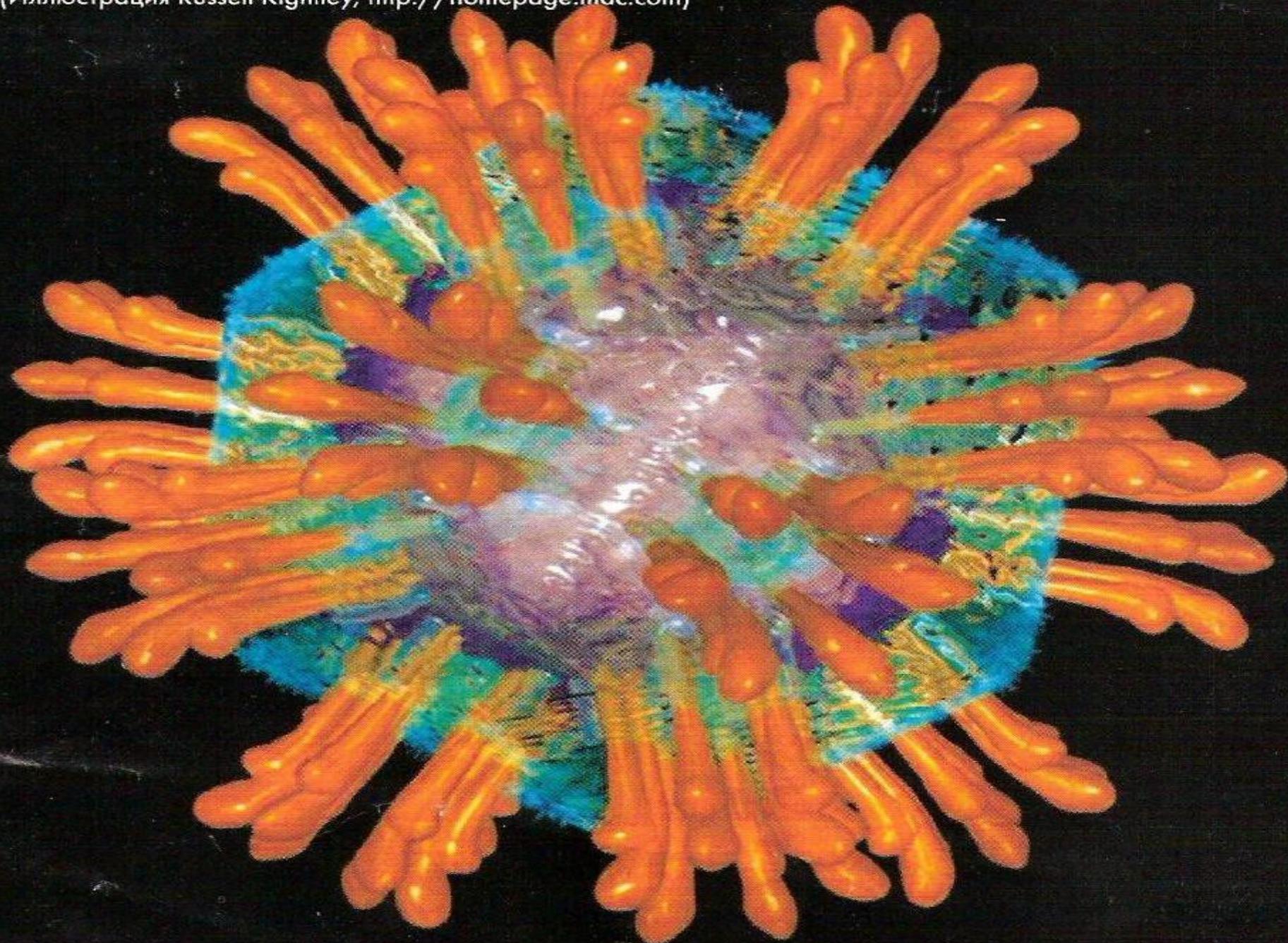
- боль в правом подреберье в начальном периоде
- гепатоспленомегалия
- высокая и длительная гипербилирубинемия
- появление отечно-асцитического синдрома при суперинфекции
- клинико-ферментативные обострения при коинфекции
- тяжелое течение у 60% больных и частые исходы в хронический гепатит у 70% при суперинфекции

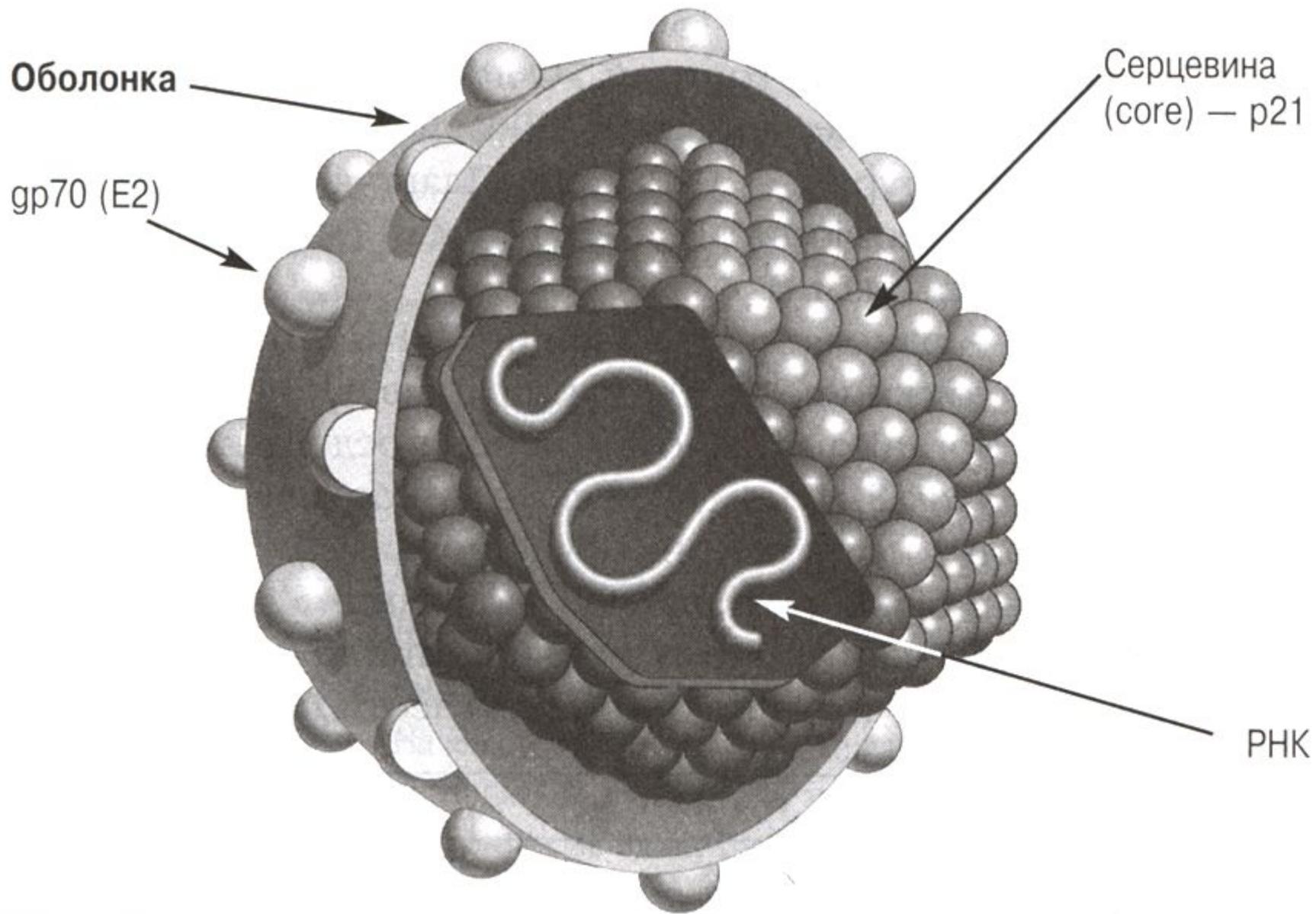
ОСТРЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С :

Возбудитель – оболочечный сферический вирус (**S. Togaviridae, R. Flavivirus.**), размером 35-50 нм.

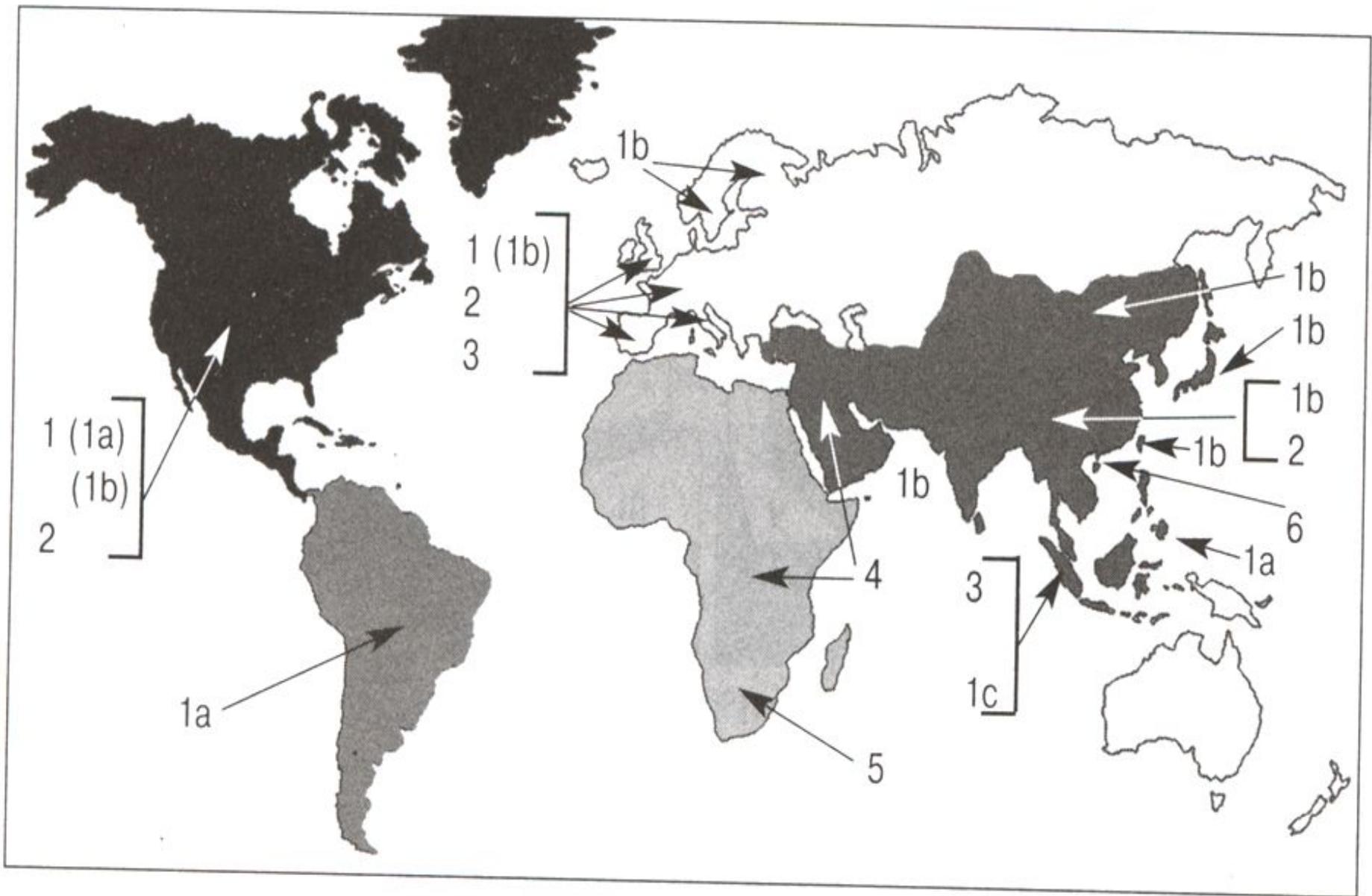
Внутри находится однонитевая РНК (+), покрыта протеином С.

Трехмерная модель вируса гепатита С
(Иллюстрация Russell Kightley, <http://homepage.mac.com>)



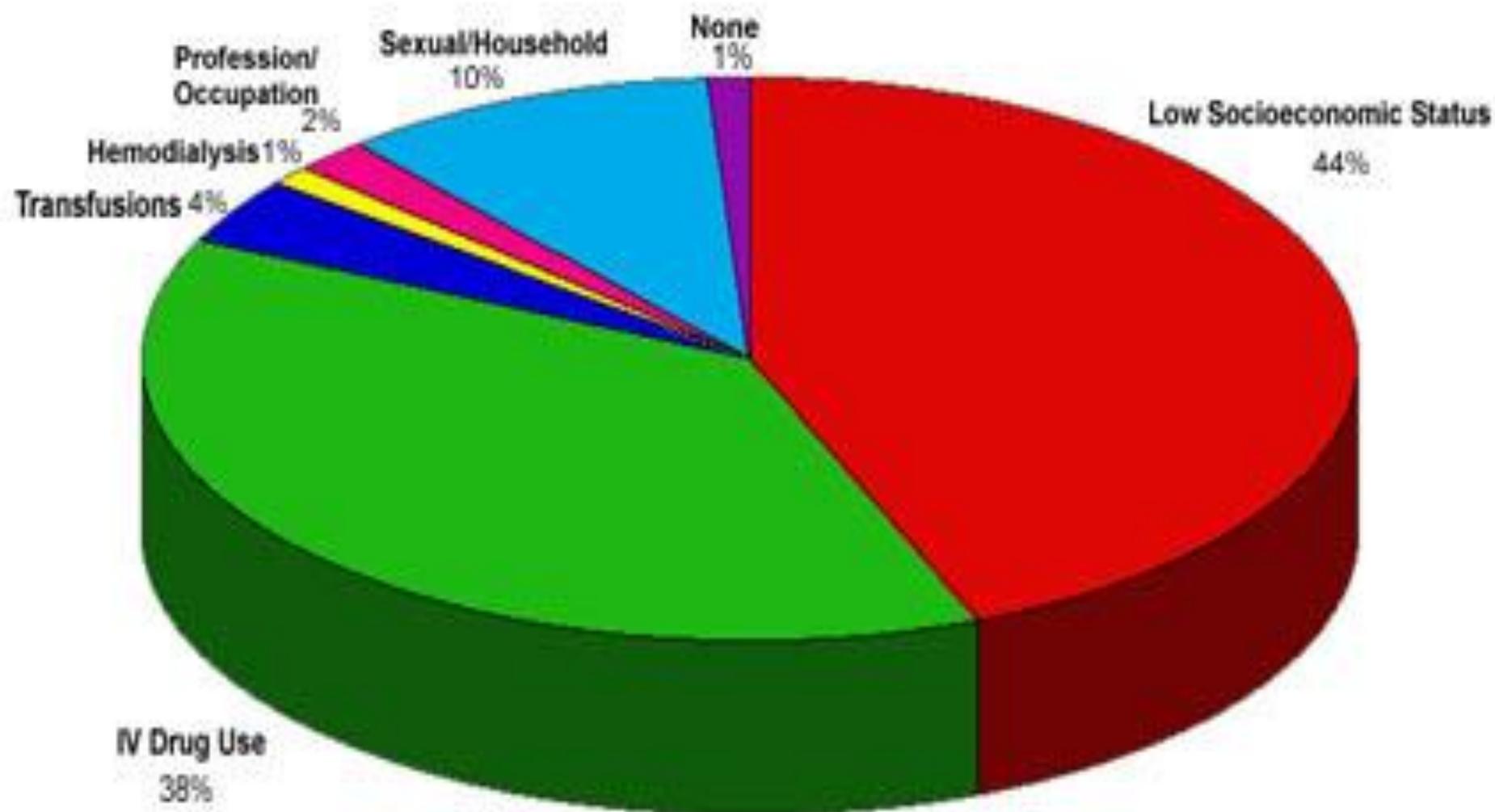


Малюнок 3. Схематична структура HCV



Малюнок 6. Розподіл генотипів та підтипів НСV серед населення різних країн світу

Risk Factors for Acute Hepatitis C United States, 1990-1993



Source: CDC Sentinel Counties Study of Acute Viral Hepatitis C

На поверхности расположены гликопротеины E в виде спикул. Известно **6 генотипов** вируса.

Чувствителен жирорастворителям, 60 грС выдерживает 30 минут, кипячение 2 минуты.

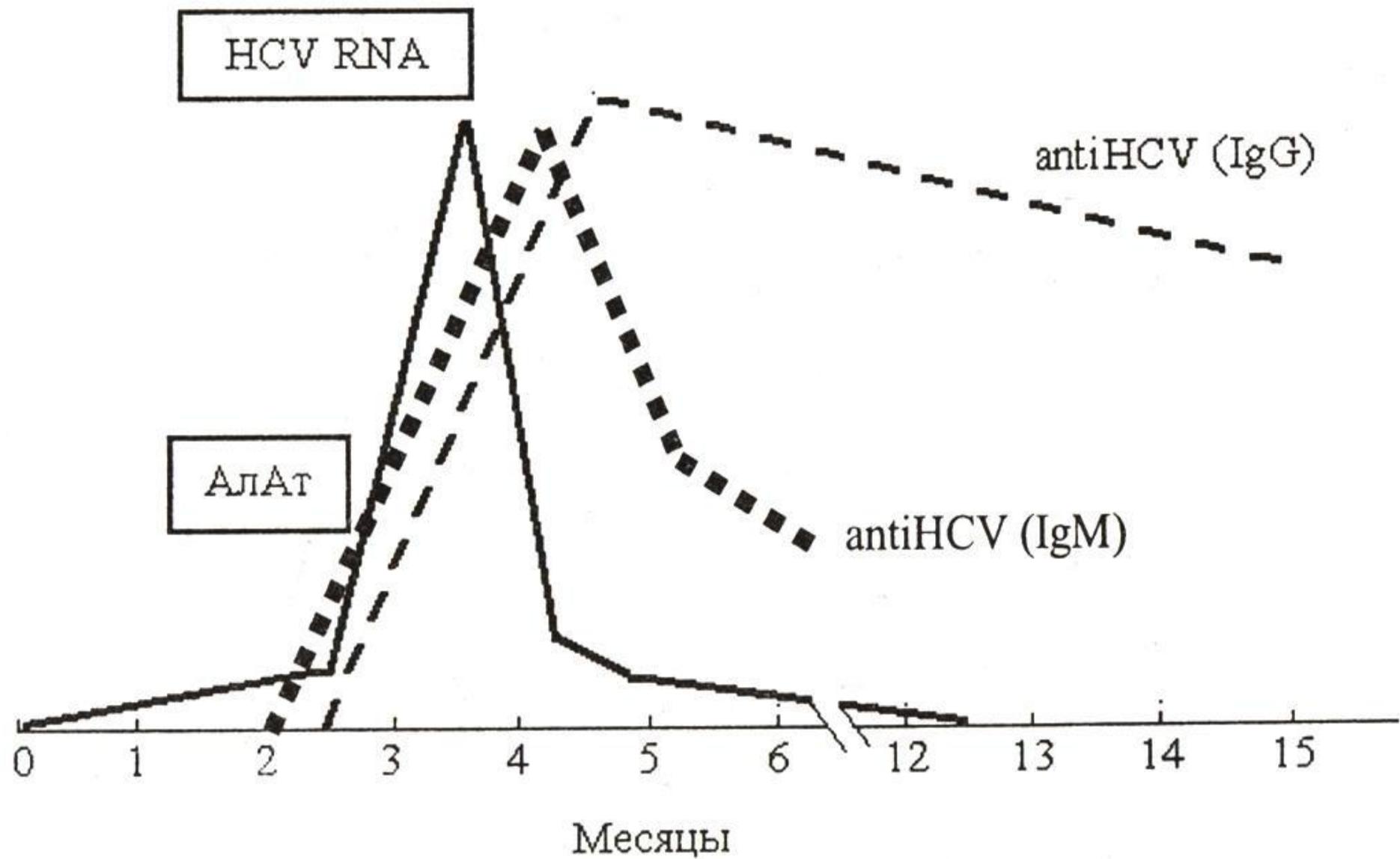
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ: аналогична VHB, но очень редко передается вертикальным и половым путем. **50 -60%** это пострасфузинный гепатит. Преимущественно средний возраст больных. Данные о количестве носителей в мире велико, но цифры противоречивы **-100–500 млн**

КЛИНИКА. Инкубация 42 дня (14 – 60 дней)

Начало постепенное. Ведущие синдромы – **диспептический и астено-вегетативный**. С появлением желтухи состояние ухудшается, но менее значительно, чем при VHB.

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ VHC:

- средний возраст больных
- в анамнезе гемотрасфузии или контакт с больным
- постепенное начало
- ухудшение состояния с появлением желтухи
- умеренное увеличение билирубина и печени
- переход в 50 – 80% случаев в хроническую форму с последующим вялым течением («ласковый» убийца)
- антитела появляются поздно, через 5 лет от начала болезни антитела не подавляют репликацию вируса
- обнаружение в крови антител против VHC (**ИФА**) и РНК (**ПЦР**)



Маркеры ИФА острого вирусного гепатита С

48 –летний мужчина заболел ангиной и при обследовании у него выявлены повышенные **ALT** до 184 U/L , **AST** до 104 U/L и **anti – HCV**. Факторы риска в отношении вирусного гепатита отрицает. У жены анти-HCV не выявлены, но у брата они были обнаружены и оба родителя умерли от гепатита невыясненной этиологии. Печень и селезенка не увеличены. При УЗИ печени отклонений от нормы не обнаружено. При биопсии печени обнаружены увеличенные портальные тракты с лимфоцитарной инфильтрацией в виде фолликулоподобных структур и слегка расширенные печеночные протоки. **Laboratory investigations:**

Bilirubin – 13.68 mmol/L, **Prothrombin time** – 12.2 seconds, **Platelet count** 215 x 10⁹ /L, **Ferritin** – 620 ng/mL, **Albumin** - 43 g/L, **Cryoglobolins** – absent, **Tissue antibodies** – absent, **HBsAg** – absent, **HCV-RNA type 1b** - 1.850 x 10⁶ dg. genomes /mL.

1. What is the diagnosis?





ЛЕЧЕНИЕ

1. **Легкие формы** – постельный режим, диета N5, гепатопротекторы, витаминотерапия
2. **Средне-тяжелые** – дополнительно усиливается дезинтоксикационная терапия, антиоксиданты, глюкокортикоиды (при VHB чаще)
3. **Тяжелые формы :**
 - противовирусные препараты (интерфероны, видарабин, ламивудин, – редко)
 - иммунодепрессанты (антилимфоцитарный иммуноглобулин, глюкокортикоиды и т.д.)
 - антиферментные препараты
 - антифибринолитические препараты
 - усиление дезинтоксикации(исключение из диеты

белка

гемосорбция, промывание кишечника, стрептомицин 2- 4 гр **В/Н**, препараты левулезы и т.д.)

- при энцефалопатии – глютаминовая кислота, глутаргин, натрия оксибутират)

- **тромбоцитопенический геморрагический синдром** (Vit С и К, аминокaproновая кислота, этамзилат натрия

- **коагулопатический геморрагический синдром** – (гепарин по 1000 ЕД/час) при 1 стадии ДВС

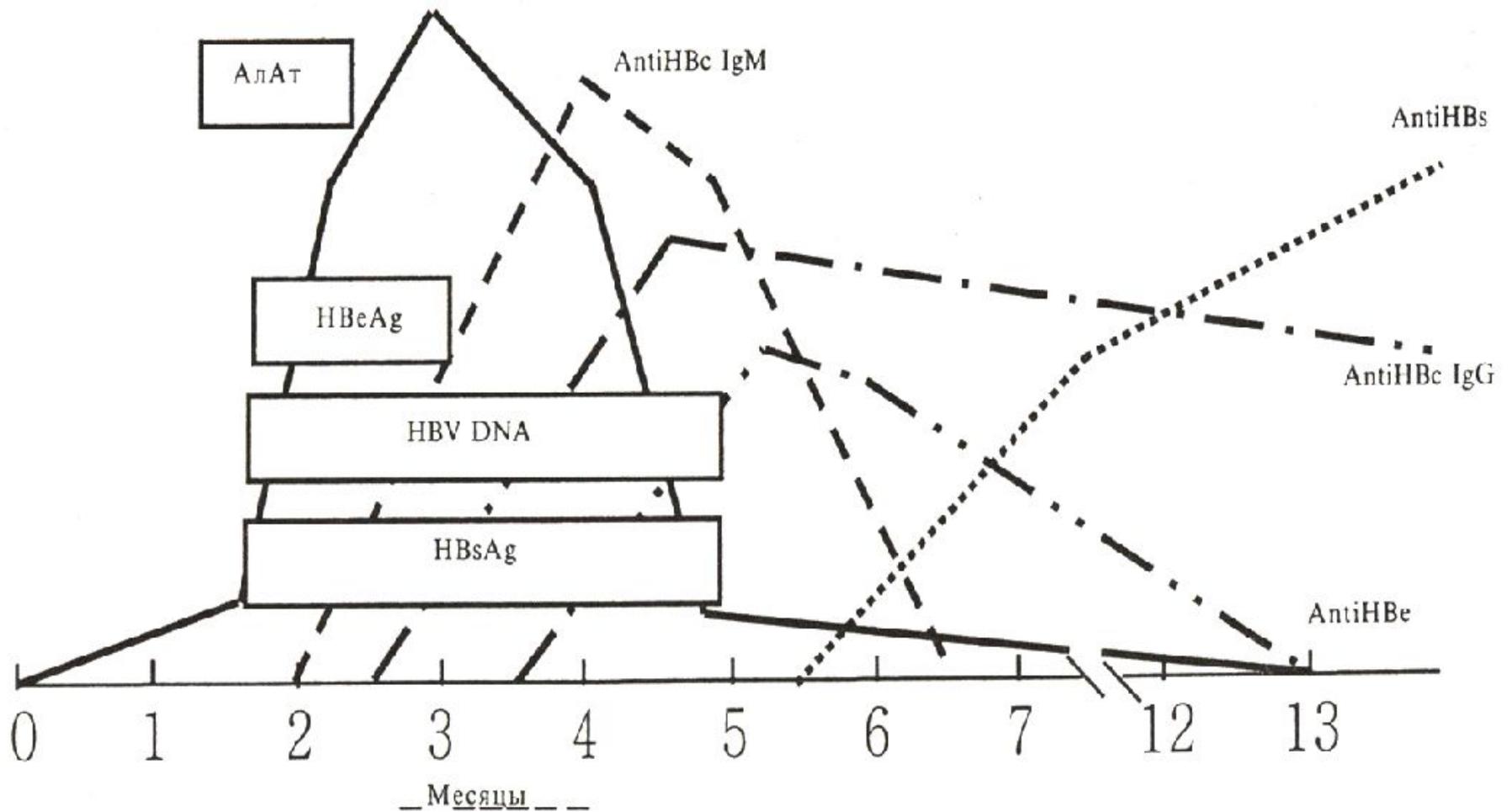
- для уменьшения гипоксии тканей (кислород, кальция пангамат, цитохром С 10 мг/кг)

- для улучшения метаболизма (спленин, рибоксин, оротат калия, кокарбоксилаза и т.д.)

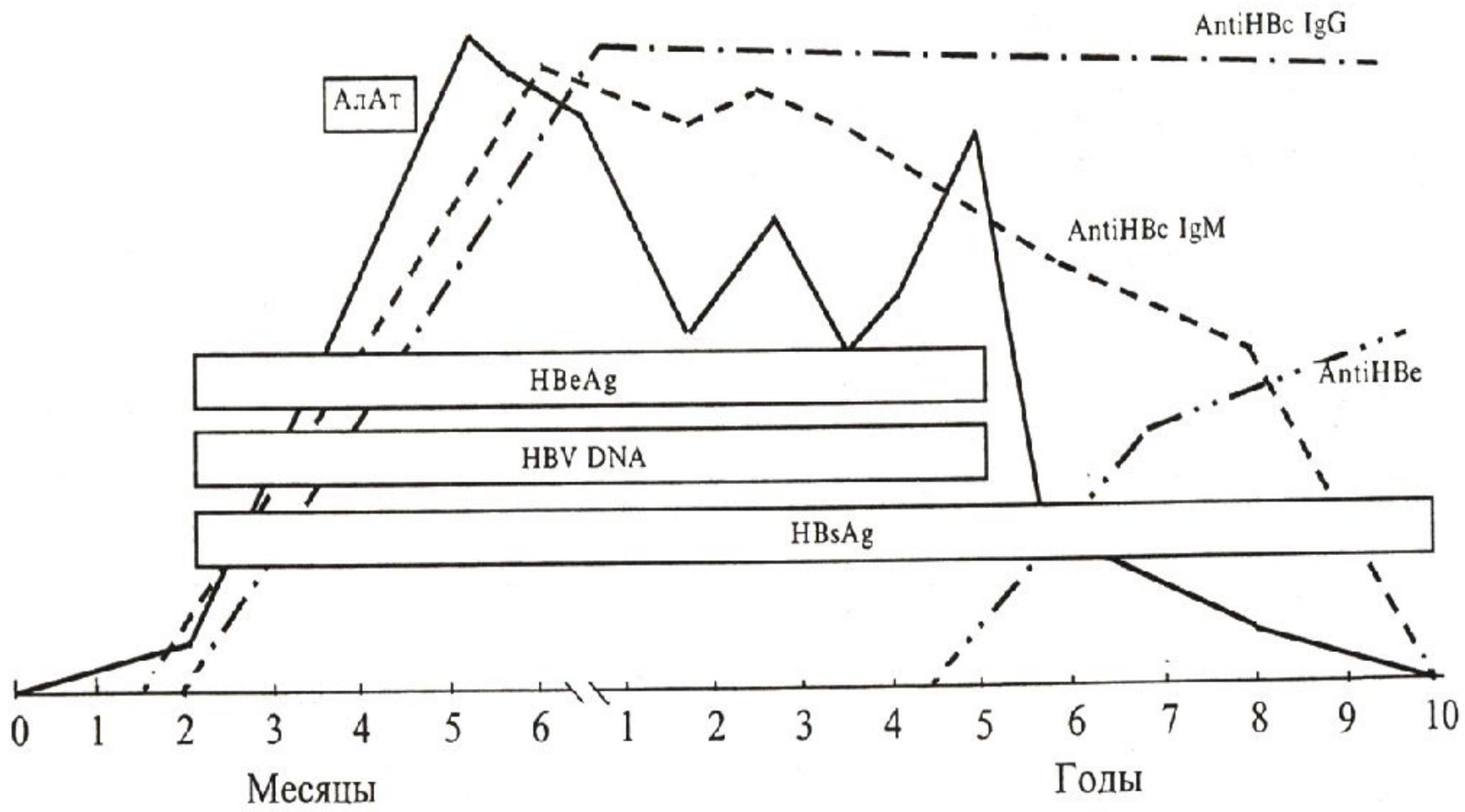
- лазикс, эуфиллин, сульфокамфокаин, сердечные гликозиды
- при неэффективности лечения – пересадка печени

ПРОФИЛАКТИКА:

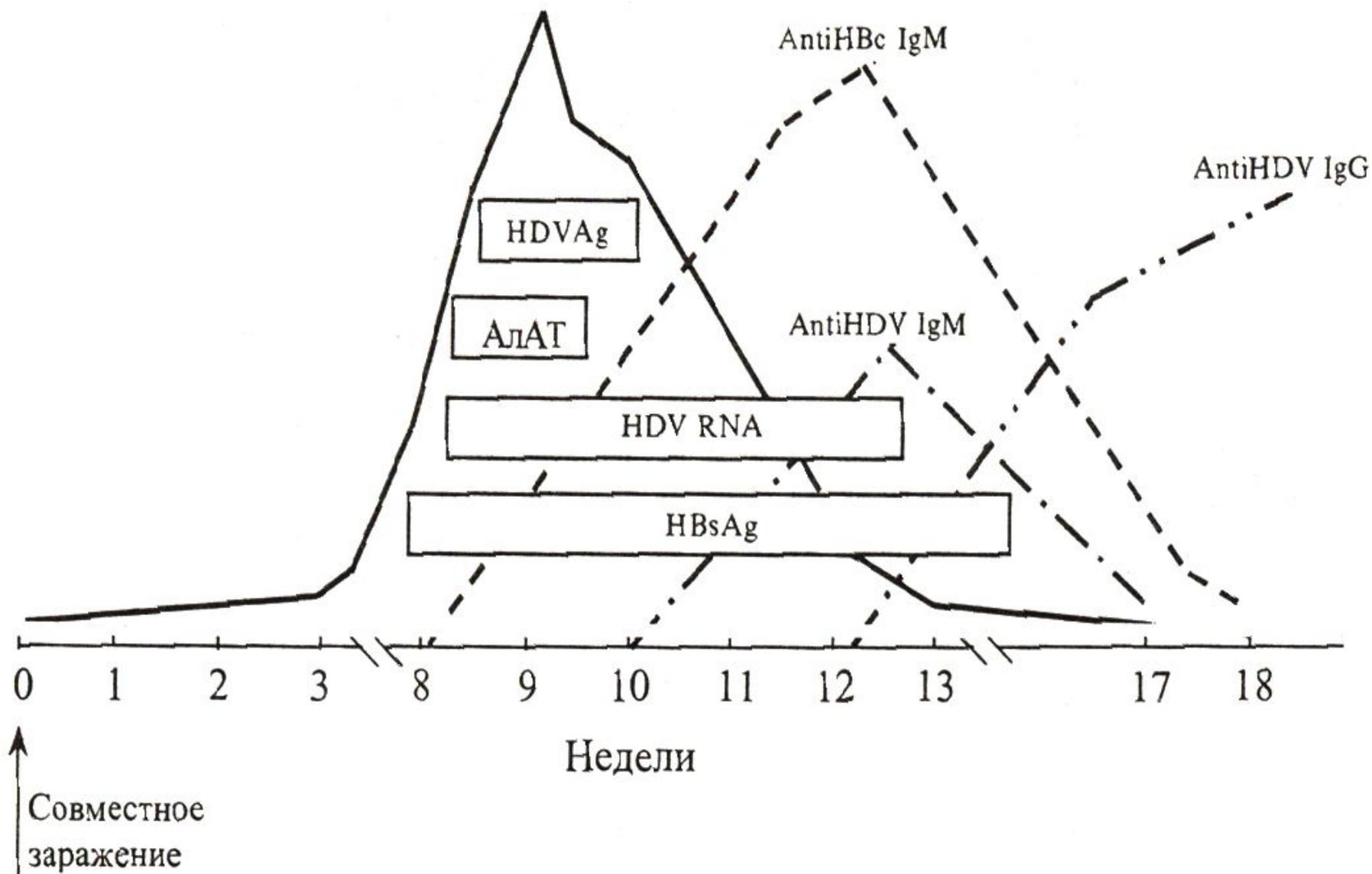
- соблюдать универсальные меры предосторожности при работе с биологическими средами
- **тестировать** донорскую кровь, органы, сперму
- **вакцинация** от VHB и VHD (Engerix B и др.) в дозе 20 мкг с интервалом 0 – 1 - 6 месяцев
- санитарно-просветительная работа



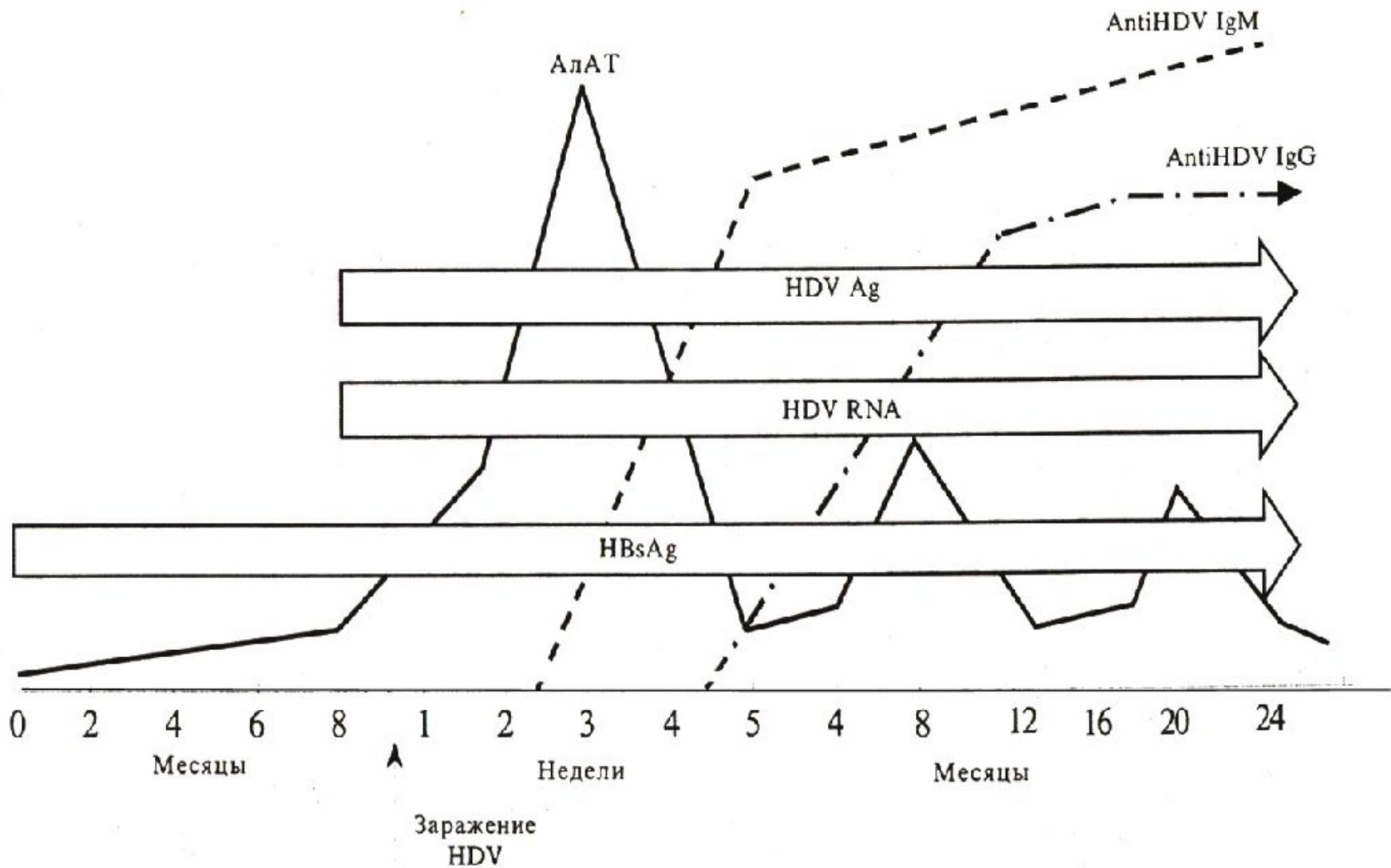
Маркеры ИФА острого вирусного гепатита В /4/



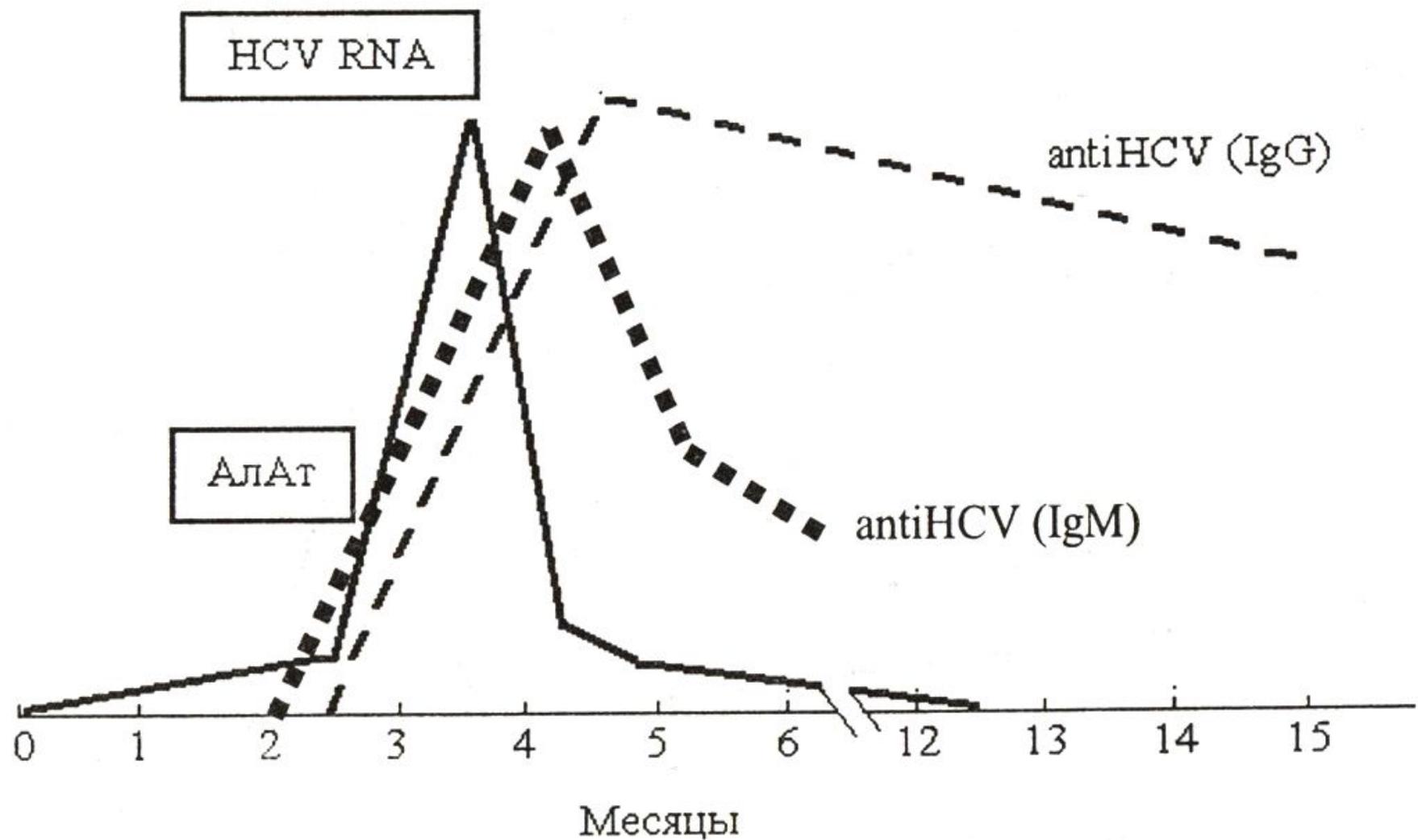
Маркеры ИФА хронического вирусного гепатита В /4/.



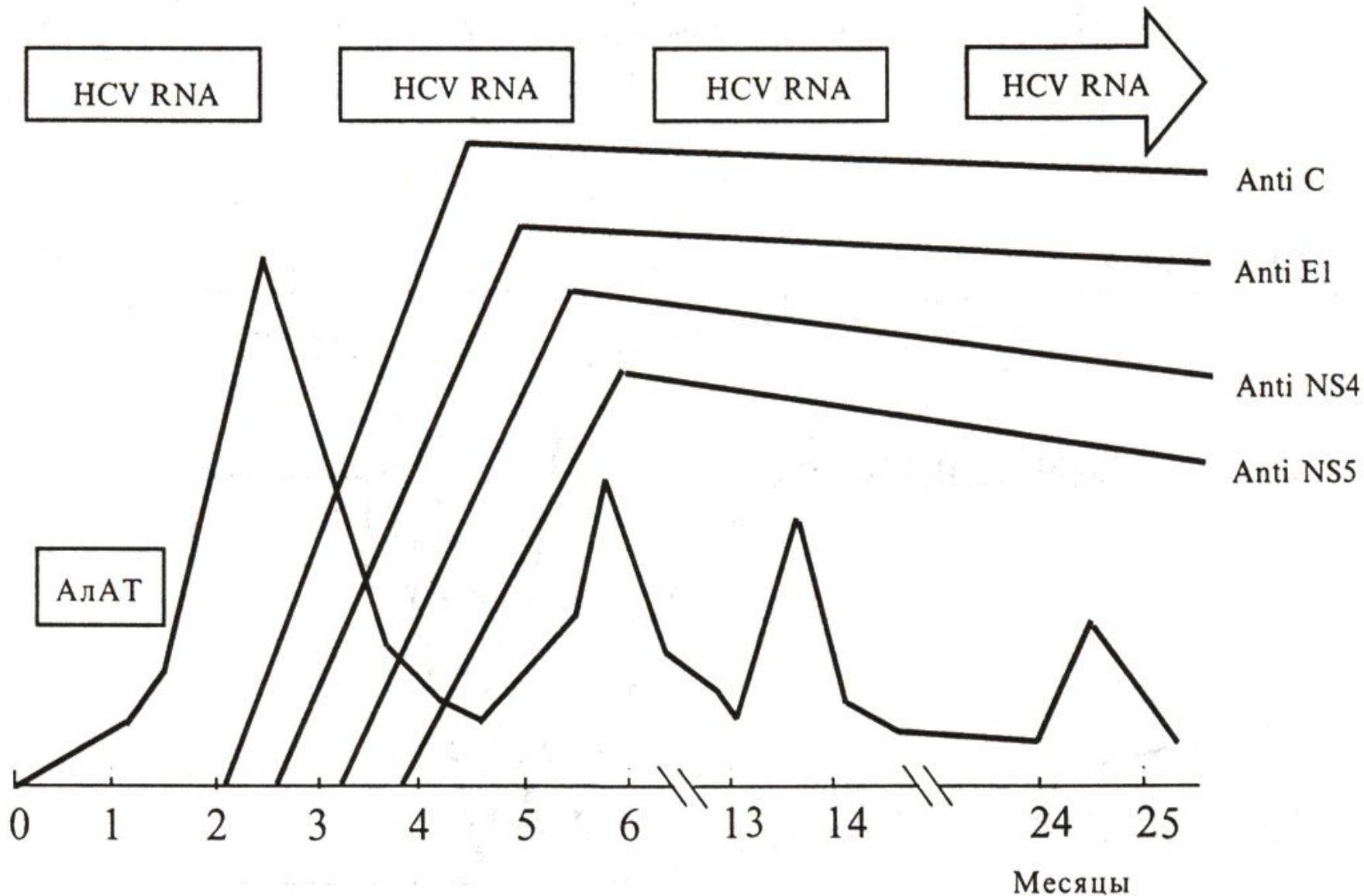
Маркеры ИФА коинфекции вирусов ГВ и ГД /4/



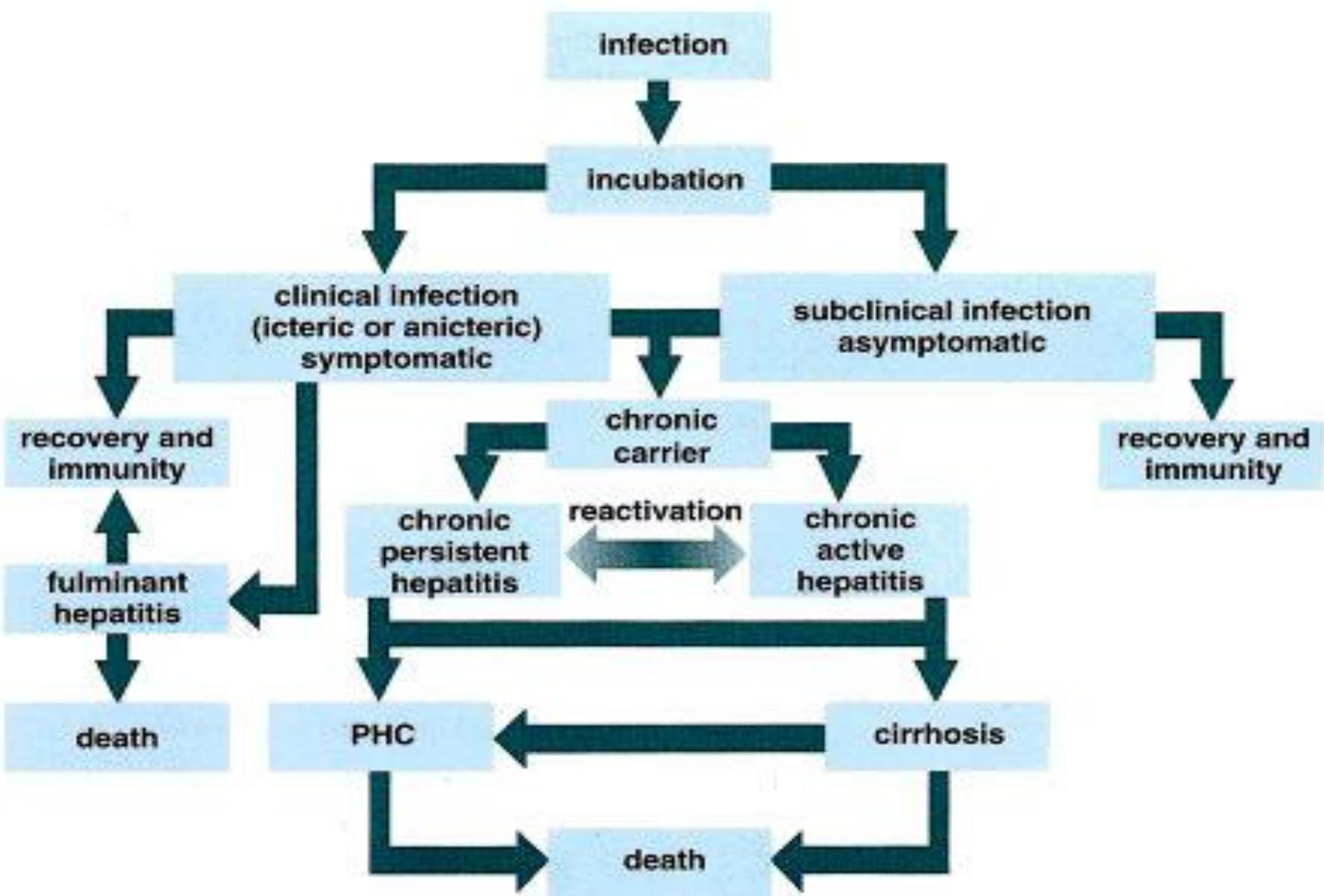
Маркеры ИФА суперинфекции вирусом ГД /4/



Маркеры ИФА острого вирусного гепатита С



Маркеры ИФА хронического вирусного гепатита С



Possible outcomes of HBV infection







