Острые вирусные гепатиты с парентеральным механизмом заражения

ФУВ МОНИКИ
ТУ «Актуальные вопросы гепатологии»

Вирусные гепатиты

Фекально-оральный механизм заражения

Гепатит **A**

Гепатит **E**

Парентеральный механизм заражения

Гепатит **B** без дельта агента

Гепатит **B** с дельта агентом

Гепатит **C**

?

Гепатит **G**

Гепатит **TTV**

Гепатит **SEN**

Острый вирусный гепатита В

- 1\3 населения Земли были инфицированы ВГВ
  5% из них (> 350 млн)- носители ВГВ

- Ежегодно в мире
  вновь инфицируется ВГВ около 50 млн,
  погибает от ВГВ около 2 млн человек

- Летальность при фульминантных формах
  - 80-100%

- В 5-10% при ОГВ - хронический гепатит,
  у части из них - цирроз и первичный
  рак печени

Вирион HBV (частица Дейна)

- ДНК ВГВ - двухцепочная молекула, около 3200 пар нуклеотидов, четыре перекрещивающиеся открытые рамки считывания – S, C, X и P
- ДНК-полимераза
- Нуклеокапсид
- Поверхностная оболочка (HBsAg)

Свойства вируса гепатита В

- Высоко устойчив к физическим и химическим факторам

- Жизнеспособен при комнатной t^0 - 3 мес
при t^0 холодильника - полгода
в сухой плазме - 25 лет

Наибольшее распространение HBV-инфекции:

- Азия
- Страны Южно-Тихоокеанского региона и
- Среднего Востока
- Южная и Центральная Африка
- Южная Америка
- Австралия
- Новая Зеландия
- Северная Канада
- Аляска и др.

Гены, входящие в состав генома ВГВ, кодируемые ими белки и их функции

Гены, входящие в состав генома ВГВ	Кодируемые генами белки	Функции белков
S-ген, содержащий Pre-S1, Pre-S2 и S- зоны	HBsAg	Поверхностная оболочка вируса
Core-ген, содержащий Pre-Core и Core-зоны	HBeAg	Растворимый белок, маркер активной репликации вируса
	HBcAg	Образование нуклеокапсида вируса
P-ген	ДНК-полимераза	Ферментативная активность (функционирует как ДНК-полимераза и обратная транскриптаза)
X-ген	X-белок	Роль полностью не установлена Участвует в канцерогенезе и развитии первичного рака печени

- Идентифицировано 8 генотипов (A-H) ВГВ и несколько субтипов
- Установлено, что ВГВ гораздо более подвержен мутагенезу, чем ранее предполагалось
- Мутации могут затрагивать все 4 вирусных гена

- Мутация в pre-core области – точечная замена нуклеотида в позиции 1896 (G на A) - приводит к образованию стоп-кодона в pre-core области и прекращению синтеза HBeAg

- HBeAg-отрицательный гепатит не является отдельной нозологической единицей, а представляет собой фазу естественного течения классического варианта ХГВ, обусловленного «диким» типом вируса

- Доказано, что возможно сосуществование в одном организме как мутантов, так и дикого штамма вируса

Нейтрализующие антитела,
индуцированные вакцинацией,
не распознают вирусные антигены
в результате **мутации генов оболочки**
(феномен “вакцинного бегства”)

Мутанты, избежав нейтрализации анти-HBs, смогут инфицировать вакцинированных людей и распространение их будет увеличиваться по мере того, как будет расти охват населения вакцинацией

Эпидемиология вирусного гепатита В

Источники инфекции

Носители HBsAg
(в России > 5 млн)

Больные хроническим гепатитом В

Больные острым гепатитом В

Биологические субстраты, в которых обнаруживается ВГВ

- кровь
- сперма
- секрет влагалища
- слюна
- грудное молоко
- слезная жидкость
- моча и др.

Пути передачи вирусного гепатита В

Естественные

- Половой
- Бытовой
- Вертикальный

Искусственные

- Переливание крови
- Трансплантация органов
- Лечебно-диагностические парентеральные манипуляции
- Косметические парентеральные манипуляции
- В\в введение наркотиков

HBV не обладает прямым цитопатическим действием

(кроме фиброзирующего холестатического гепатита, развивающегося при ХГВ, протекающем на фоне длительной иммуносупрессивной терапии, например, при рецидиве HBV-инфекции после трансплантации печени)

Поражение гепатоцитов опосредуется антивирусным клеточным иммунным ответом

Клинико-лабораторные признаки ОГВ без дельта-агента

Инкубация	Длительность – от 6 нед. до 6 мес.
Преджелтушный	Постепенное начало. Астено-вегетативный с-м. Экзантема. Артралгия. Диспептичес-кий с-м. Повышение АЛТ, HBsAg, анти-HBcIgM. Длительность – от 1 до 4 недель
Желтушный	Увеличение слабости, снижение аппетита, тошнота, рвота, головокружение. Повышение активности АЛТ, HBsAg, анти-HBcIgM. Длительность - 1-2 мес
Реконвалесценция	Исчезновение клинико-лабораторных симптомов, HBsAg и анти-HBcIgM. Появление анти-HBs

Формы ОГВ

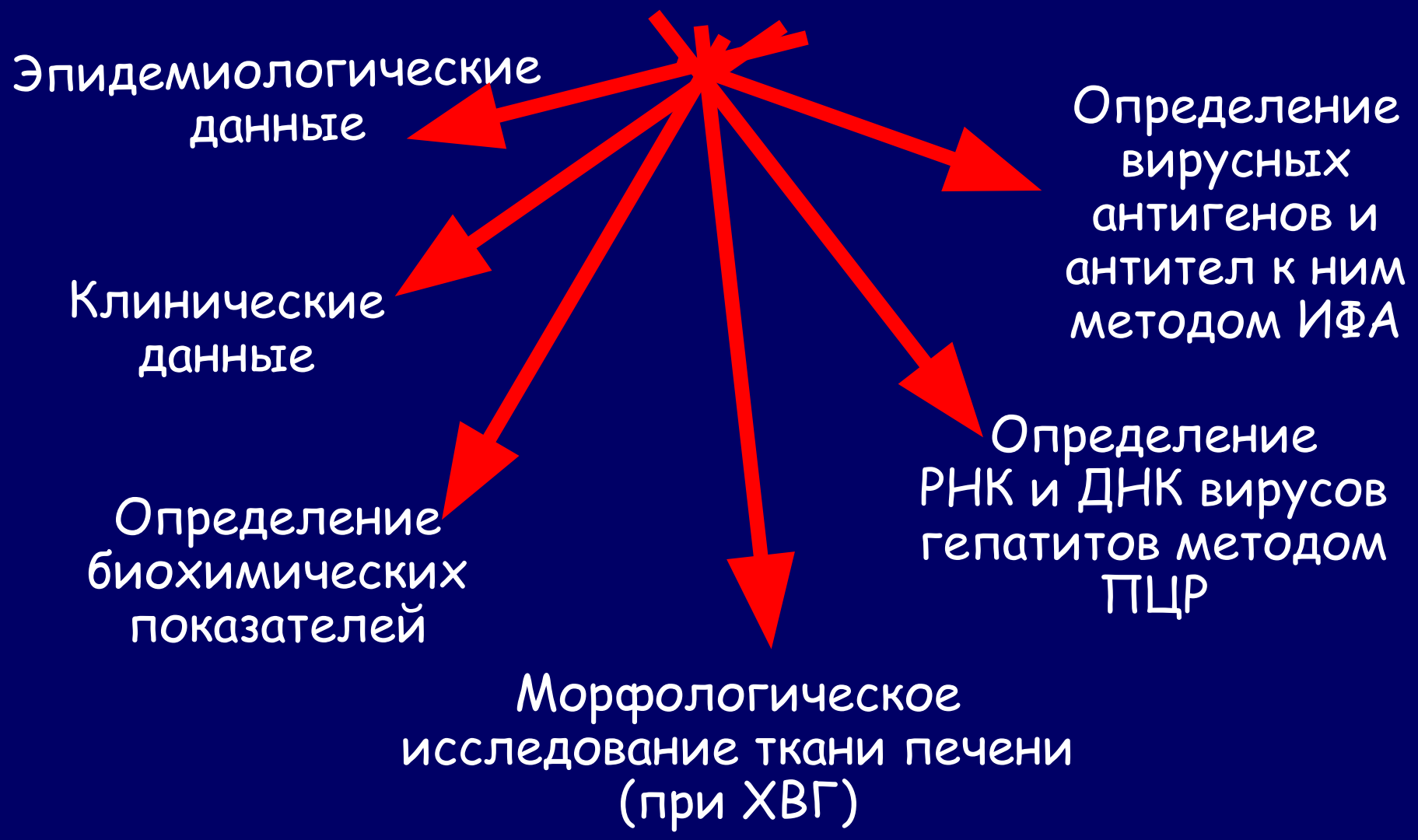
Клинические

- Стертая
- Безжелтушная
- Желтушная
- Фульминантная

Субклинические (инаппарантные)-

полное отсутствие клинических проявлений при наличие повышенной активности АЛТ в сыворотке крови

Диагностика вирусных гепатитов



Маркеры гепатита В

HBsAg

Анти-HBcIgM

Анти-HBcIgG

HBeAg

Анти-HBe

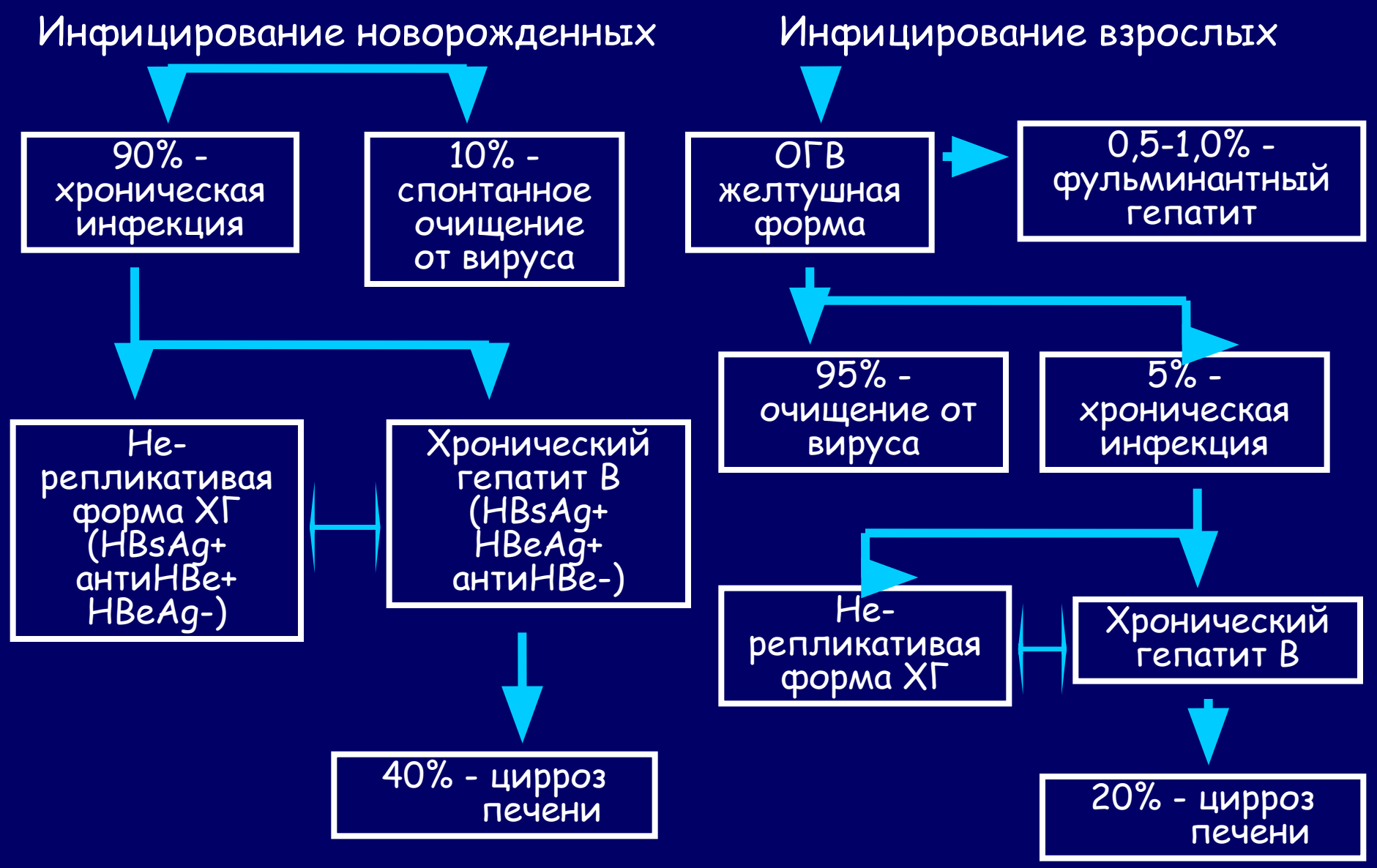
Анти-HBs

DNA HBV

Специфическая лабораторная диагностика

HBsAg	ИФА	HBV-инфекция (острый или хронический гепатит В, вирусоносительство)
Анти-HBs	ИФА	Ранее перенесенная инфекция или поствакцинальные антитела
Анти HBcIgM	ИФА	Активная репликация ВГВ
Анти HBcIgG	ИФА	Предыдущая встреча с ВГВ
HBeAg	ИФА	Высокая инфекционность сыворотки крови
Анти HBe	ИФА	Выздоровление Продолжающаяся инфекция (при мутантном вирусе)
ДНК HBV	ПЦР	Наличие ВГВ, его активная репликация

Естественное течение ХГВ (Gow P, Mutimer D, 2001)



Исходы острого гепатита В

- Выздоровление у взрослых- **90-95%**
- Ex. Letalis - **0,5-1,0%**
- Формирование хронического гепатита:

  у взрослых - **5-10%**

  у новорожденных - **90%**

Дата	06.02	07.02 ….	09.02 ….	13.02……	24.02.04
Д.б\д.ж	3\2	4\3 ….	6\5 …….	10\9 ……	21\20
	Госпитализация				Выписка
Билир	224	290		267	89
АСТ	6033	2580		101	49
АЛТ	6641	4235		725	50
Холест		1,9			5,2
ПТИ	35	30		63	85
HBsAg	отр			отр	
АнтиHBs	пол-9,7			28,7	
АнтиHbcIgM	пол			пол	
Анти HbcIgG	пол			пол	
HBeAg	отр			отр	
АнтиHBe	пол			пол	
Анти HAVIgM	отр			отр	
Анти HCV	отр			отр	
Печень	+2 см	-1 см			
ЧСС	96	110			

Слабость
Головокр-е
Тошнота
Рвота
Бессонница

А-ва, 22 года
Д-з: ОГВ без дельта агента, (антиHBcIgM+) тяжелая форма
Беременность 13-14 нед

Ж е л т у х а

Дата	19.05.03	17.11.03	26.12.03	13.01.04	4.02.04
Д.б\д.ж				17\6	
				Госпитализация	Выписка
Оперативное вмешательство	+				
Билир	12	18	16	98	9
АСТ	34	40	174	1846	22
АЛТ	19	43	375	2245	29
HBsAg	отр	пол	пол	пол	пол
антиHBcIgM				пол	

Р-ов, 42 года
Д-з: ОГВ без дельта агента, (HBsAg+)
среднетяжелая форма

Желтуха

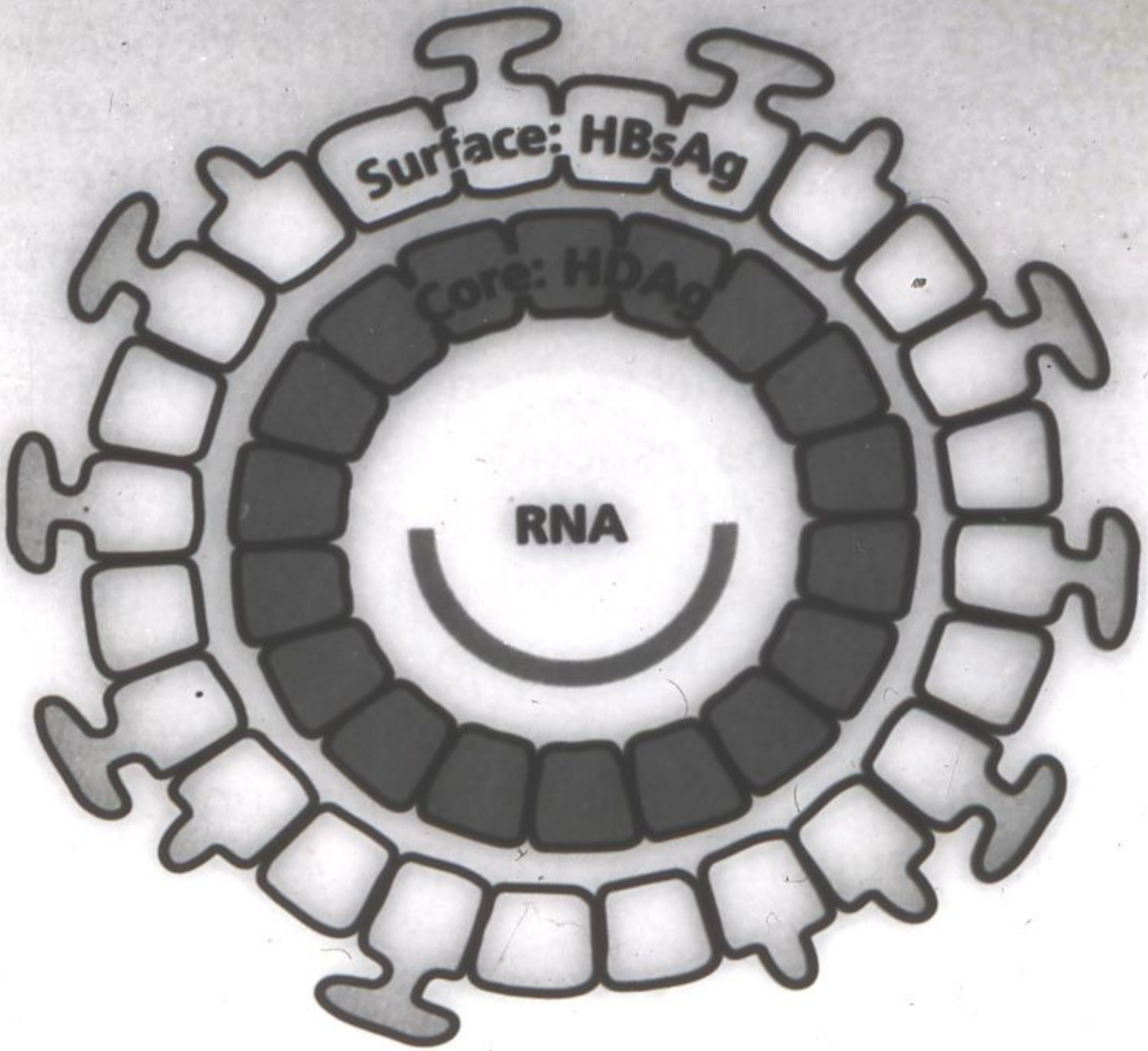
Дельта - вирусная инфекция

- Вирус гепатита дельта открыт M. Rizzetto в 1977 г.
- Вирусом гепатита дельта инфицировано в мире 15-25 млн человек (5% носителей HBsAg)
- Дельта вирус – дефектный вирус, вирус сателлит

  Синтез белков внешней оболочки ВГД зависит от присутствия в гепатоцитах вируса гепатита В
- Существует два варианта дельта-инфекции –

коинфекция и суперинфекция

Geographic Distribution of HDV Infection


Surface: HBsAg
Core: HDAg
RNA

Дельта- агент:

Вирус?

(имеет традиционные этапы цикла развития - адсорбция, проникновение в клетку, раздевание, транскрипция, трансляция, сборка частицы, выход из клетки)

Вирусоид?

(в геноме дельта - частицы отсутствует участок, кодирующий оболочечные белки вируса;

дельта-агент не может вызывать инфекцию без инфицирования другим вирусом – вирусом гепатита В)

Генотипы вируса дельта

1 генотип

(Европа,
Северная Америка,
Южнотихоокеанский регион,
Ближний Восток)

1а (азиатский или **восточный**)

1в (европейский и североамериканский или **западный**)

1с (среднеафриканский)

2 генотип

(Япония,
Тайвань)

- 2а
- 2в

3 генотип

(Южная Америка,
Центрально-Африканская Республика)

Появление доступных вакцин против вирусного гепатита В, а также проведение массовых образовательных программ по вопросам предотвращения передачи HBV-инфекции привели к значительному снижению распространенности HDV-инфекции

Коинфекция - одновременное инфицирование вирусами гепатита B и D

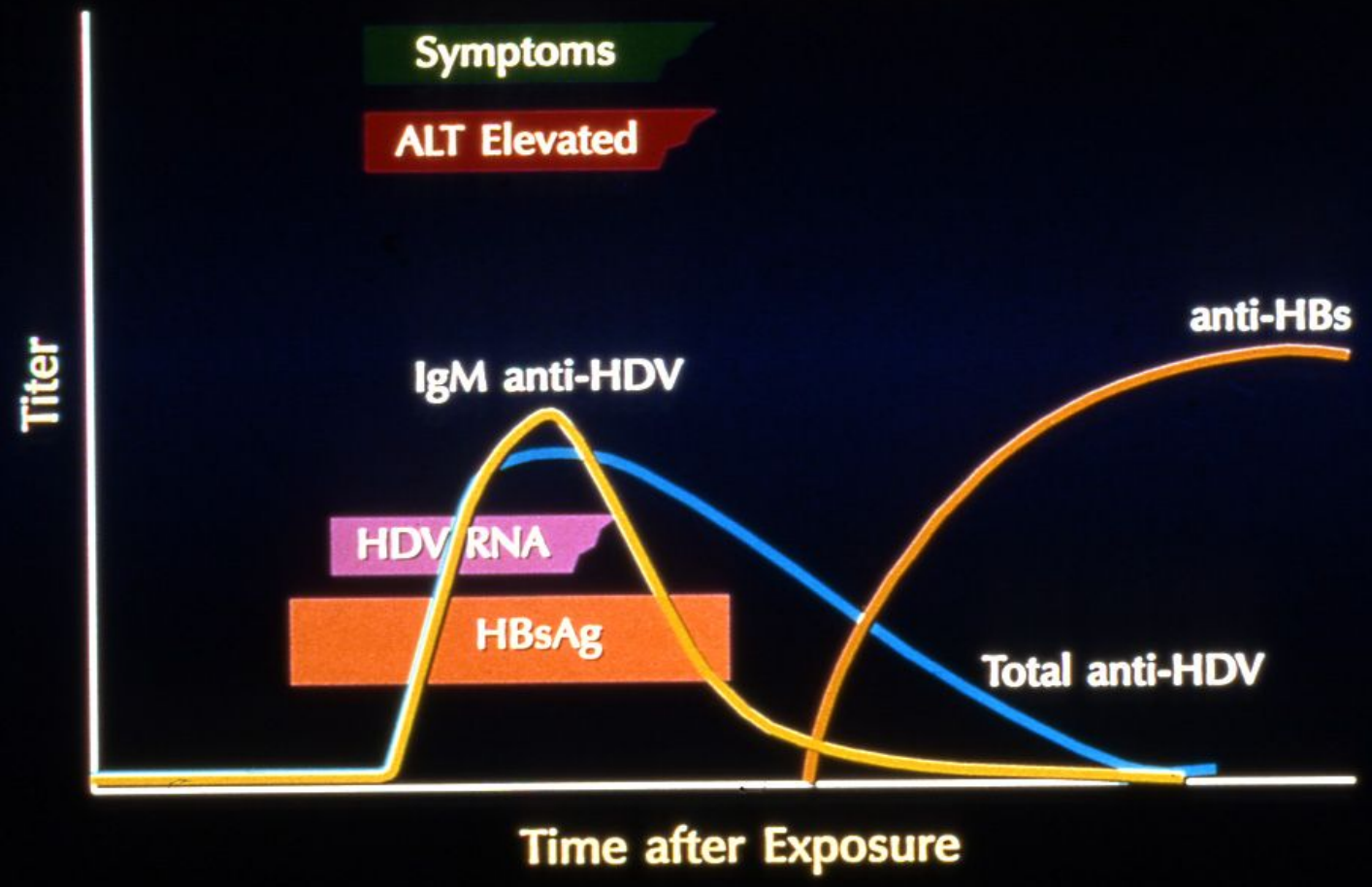
- более тяжелое течение острого гепатита,
- более высокий уровень летальности по сравнению с изолированным острым гепатитом B,
- значительно реже - развитие хронической инфекции

Caredda et al, 1985
Hadziyannis, 1999

Клинико-лабораторные признаки ОГВ с дельта-агентом (коинфекция)

Инкубация	От 6 недель до 6 месяцев
Преджелтушный	Острое начало. Недомогание, слабость, головная боль, повышение t^0, часто > 38^0 Артралгия. Диспептический с-м. Повышение АЛТ. HBsAg, анти-HBcIgM, анти-дельта IgM. Длительность около 5 дней
Желтушный	Нарастание интоксикации, желтуха, лихорадка, снижение аппетита, тошнота, рвота, боли в правом подреберье, голово-кружение. Двухфазное течение. Повышение активности АЛТ, HBsAg, анти-HBcIgM, анти-дельта IgM
Реконвалесценция	Исчезновение клинико-лабораторных симптомов и маркеров репликации вирусов

HBV - HDV Coinfection
Typical Serologic Course



CDC

Суперинфекция – инфицирование дельта-вирусом лиц, у которых имело место предшествующее заражение вирусом гепатита В с формированием его персистенции

При хронической форме сочетанной HBV/HDV-инфекции чаще регистрируются случаи развития цирроза печени, печёночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы

Fattovich,1987,2000

Клинико-лабораторные признаки острой дельта (супер-) инфекции вирусоносителя гепатита В

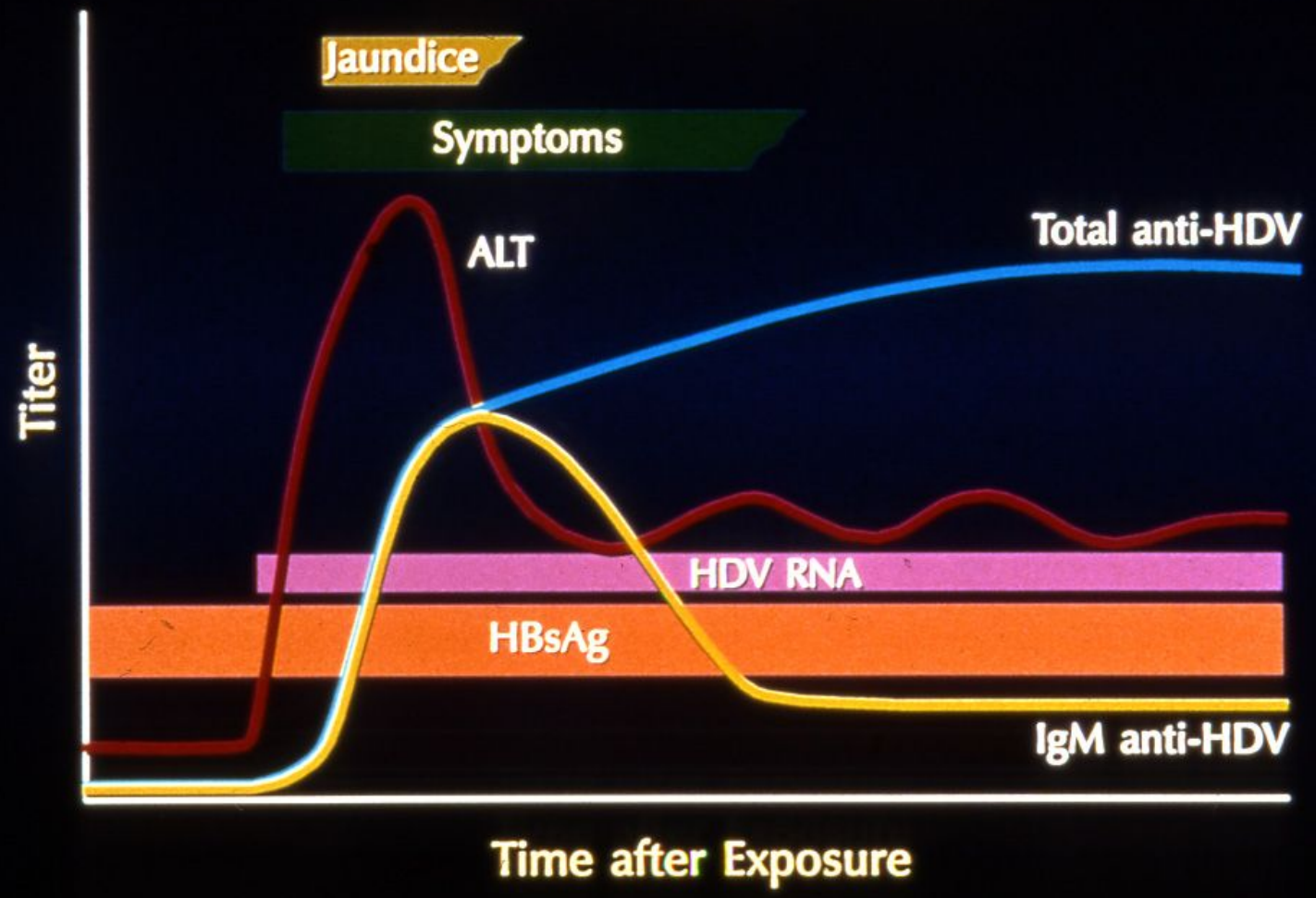
Инкубация Длительность – 1-2 мес.

Преджелтушный Острое начало. Лихорадка > 380 Артралгия, диспептический, отечно- асцитический с-м. Повышение активности АЛТ, HBsAg, анти-HBcIgM, анти- дельта IgM. Длительность 5-7 дн

Желтушный Выраженная интоксикации, желтуха, боли в правом подреберье, многоволновая лихорадка и гиперферментемия, гепато- и спленомегалия, снижение аппетита, тошнота, рвота, голово-кружение. Повышение активности АЛТ, HBsAg, анти-HBcIgM, анти-дельта IgM. Летальность 20%

Исход Формирование хронического гепатита - 80%

HBV - HDV Superinfection
Typical Serologic Course



CDC

Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, принятая ВОЗ (1995)

B16 Острый гепатит В

- **B16.0** Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция)
  и печеночной комой
- **B16.1** Острый гепатит В с дельта-агентом (коинфекция)
  без печеночной комы

B17 Другие острые вирусные гепатиты

- **B17.0** Острая дельта (супер)-инфекция
  вирусоносителя гепатита В

B18 Хронические вирусные гепатиты

- **B18.0** Хронический гепатит В с дельта-агентом

Лечение острого гепатита В с дельта-агентом

- Мониторирование клинических и биохимических показателей, характеризующих функцию печени
- При развитии фульминантного гепатита - ортотопическая трансплантация печени

Больная К.,22 года

Появление желтухи

госпитализация

Усиление слабости
Сонливость
Вялость
Снижение критичности
Носовое кровотечение

Спутанное сознание
Психомоторное возбуждение
Сокращение размеров печени

Отсутствие сознания, фиксации взора
Анизокория
Судороги

ИВЛ

Появление сознания, тяжелый психоз, психо-моторное возбуждение
Экстубация

Выписана из стационара

Т=38-39^0
Слабость
Анорексия
Тошнота
Рвота

билир	111		239	233	113	23
АЛТ	6569	5152	1213	946	170	143
АСТ	8394	4477	714	561	36	93
ПТИ	84	11	27			
HBsAg	+	+	+	+	+	+
a-HBcIgM	+					
a-дельтаIgM	–	+	–			
a-дельтаIgG	–	+	+			
a-HCV	–					

Схема вакцинации детей против гепатита В

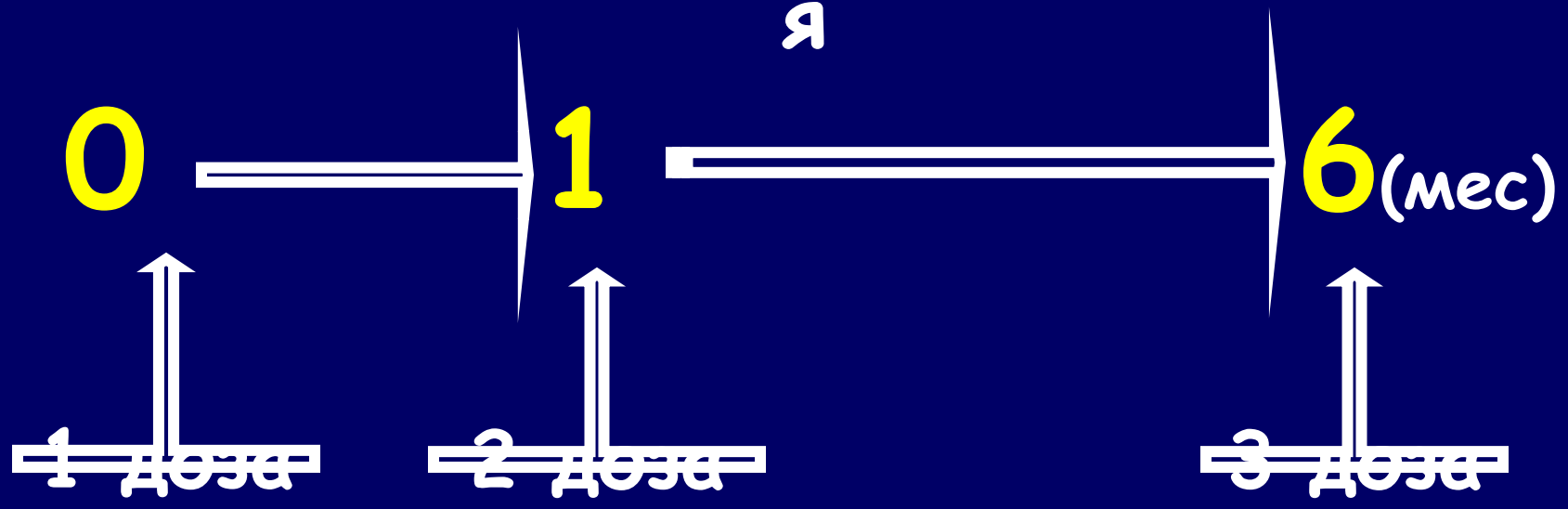
0,5 мл вакцины : 0-1-6 мес

Первая доза -
в первые 12 часов от момента рождения

При массе ребенка < 1500 г вакцинация откладывается до достижения массы 2000 г или до исполнения ребенку 2-х месяцев

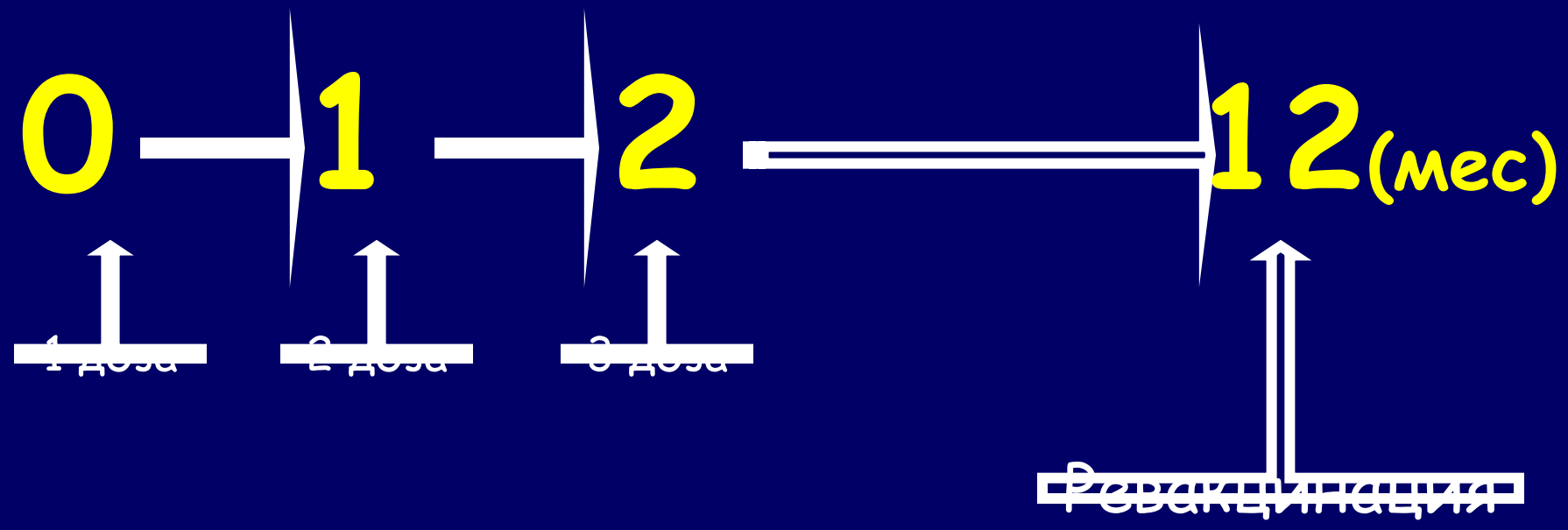
Схемы вакцинации против гепатита В (1)

Стандартная



Схемы вакцинации против гепатита В (2)

В экстренных случаях



Схемы вакцинации против гепатита В (3)

Ускоренная (перед операцией)

0 → 7 → 21 → 6-12

дни

месяцы

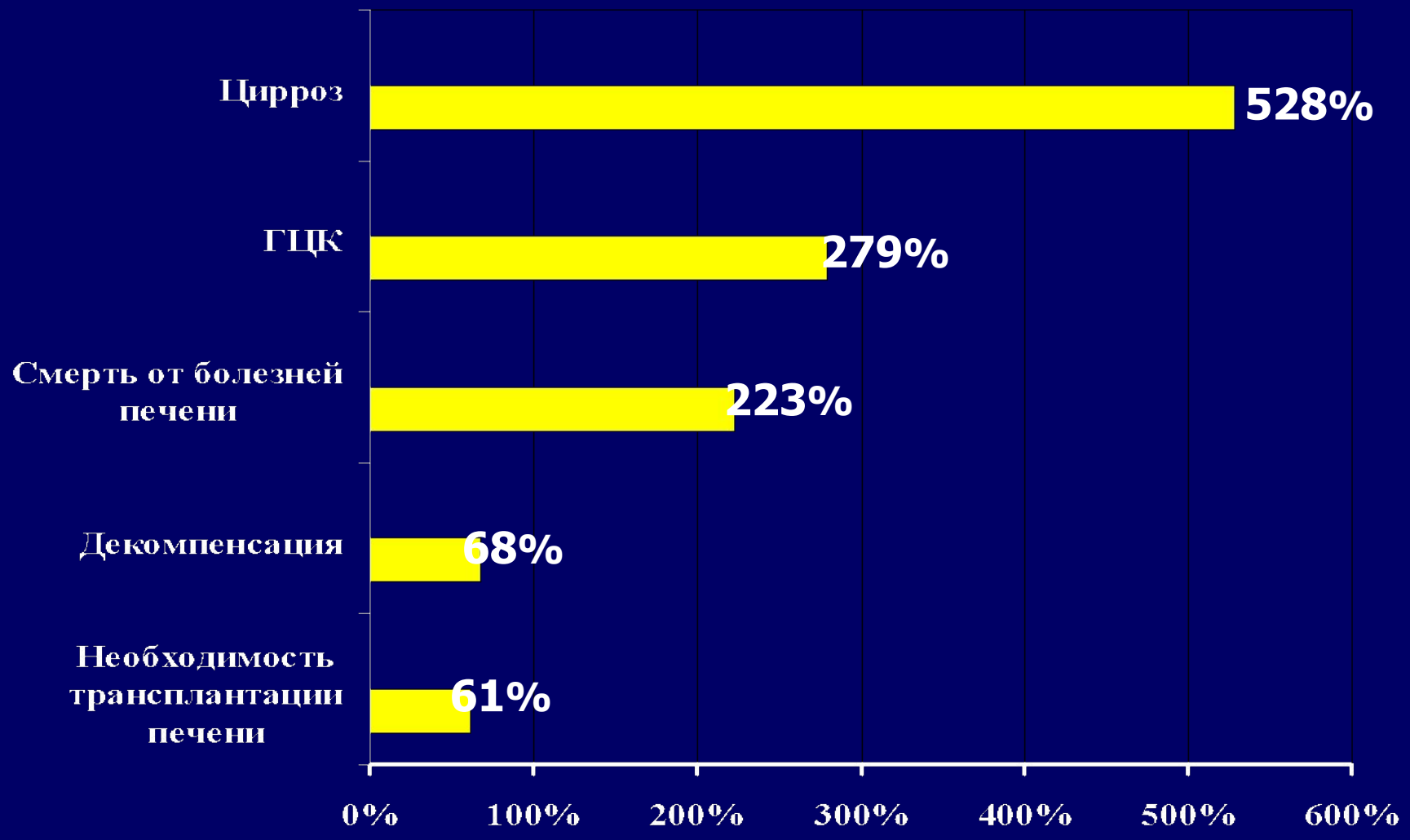
Острый гепатит С

- HCV-инфекцией поражено почти 300 млн человек в мире

- HCV-инфекция -одна из основных причин хронических заболеваний печени

- Цирроз печени HCV-этиологии - основное показание к трансплантации печени

Актуальность проблемы гепатита С в будущем: 2008 г (Davis GL et al, 1998)



Вирус гепатита С:

- РНК-содержащий вирус из семейства Flaviviridae
- имеет 6 генотипов и более 50 субтипов
- обладает выраженной мутационной изменчивостью
- реплицируется преимущественно в гепатоцитах, однако не обладает прямым цитопатогенным действием

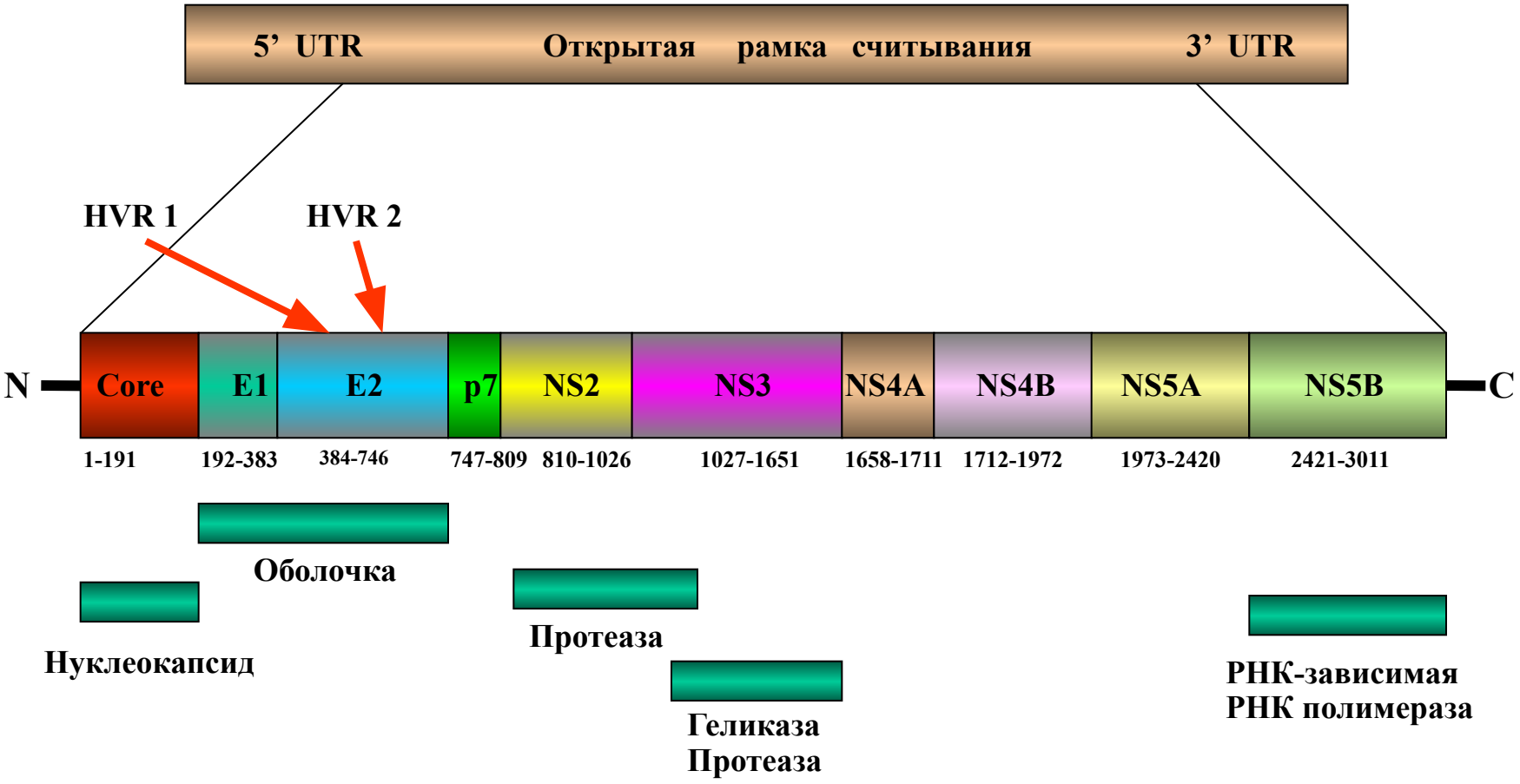
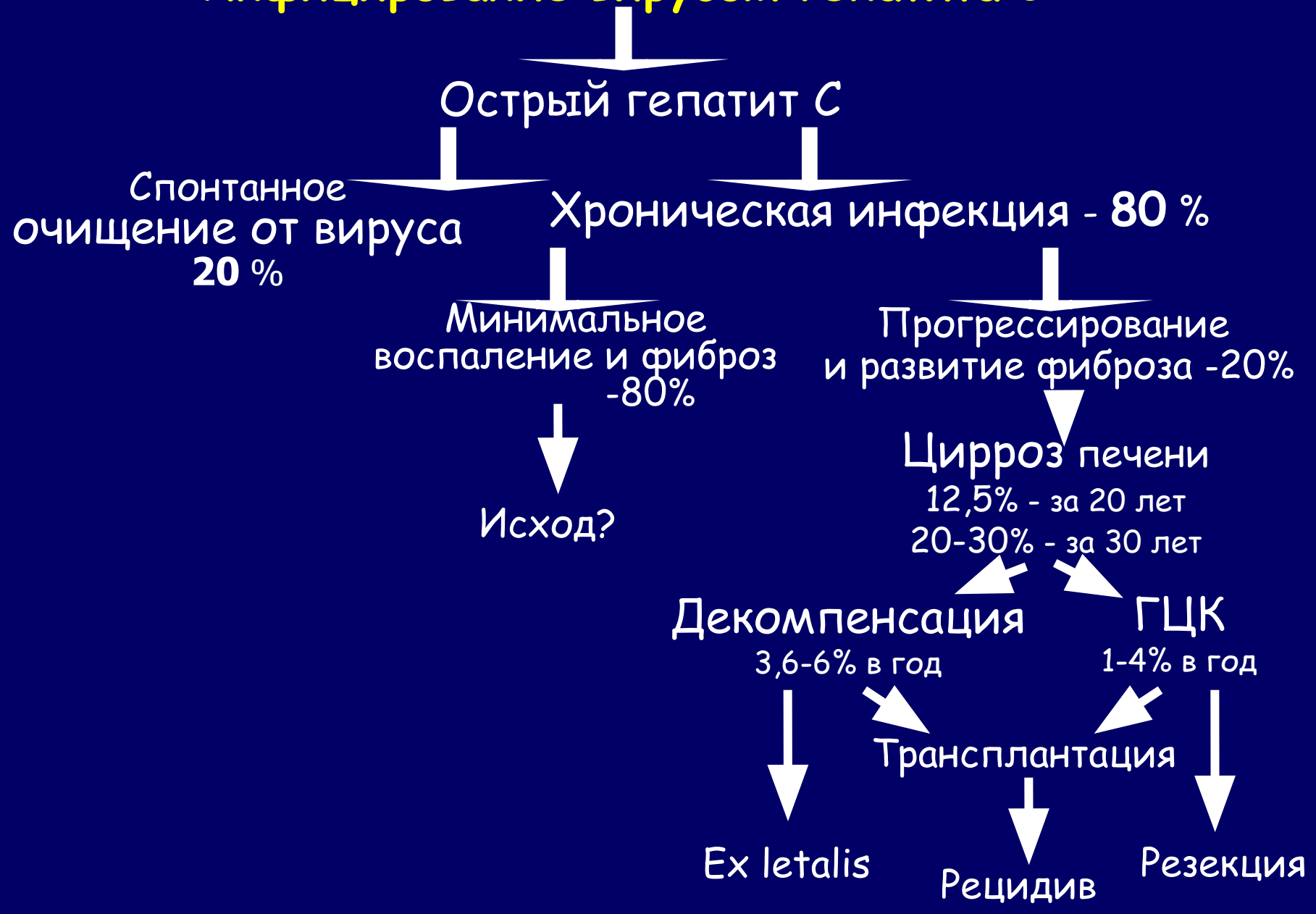


Рисунок Геном вируса гепатита С

Инфицирование вирусом гепатита С



Острый гепатит С

Желтушная Форма -20 %

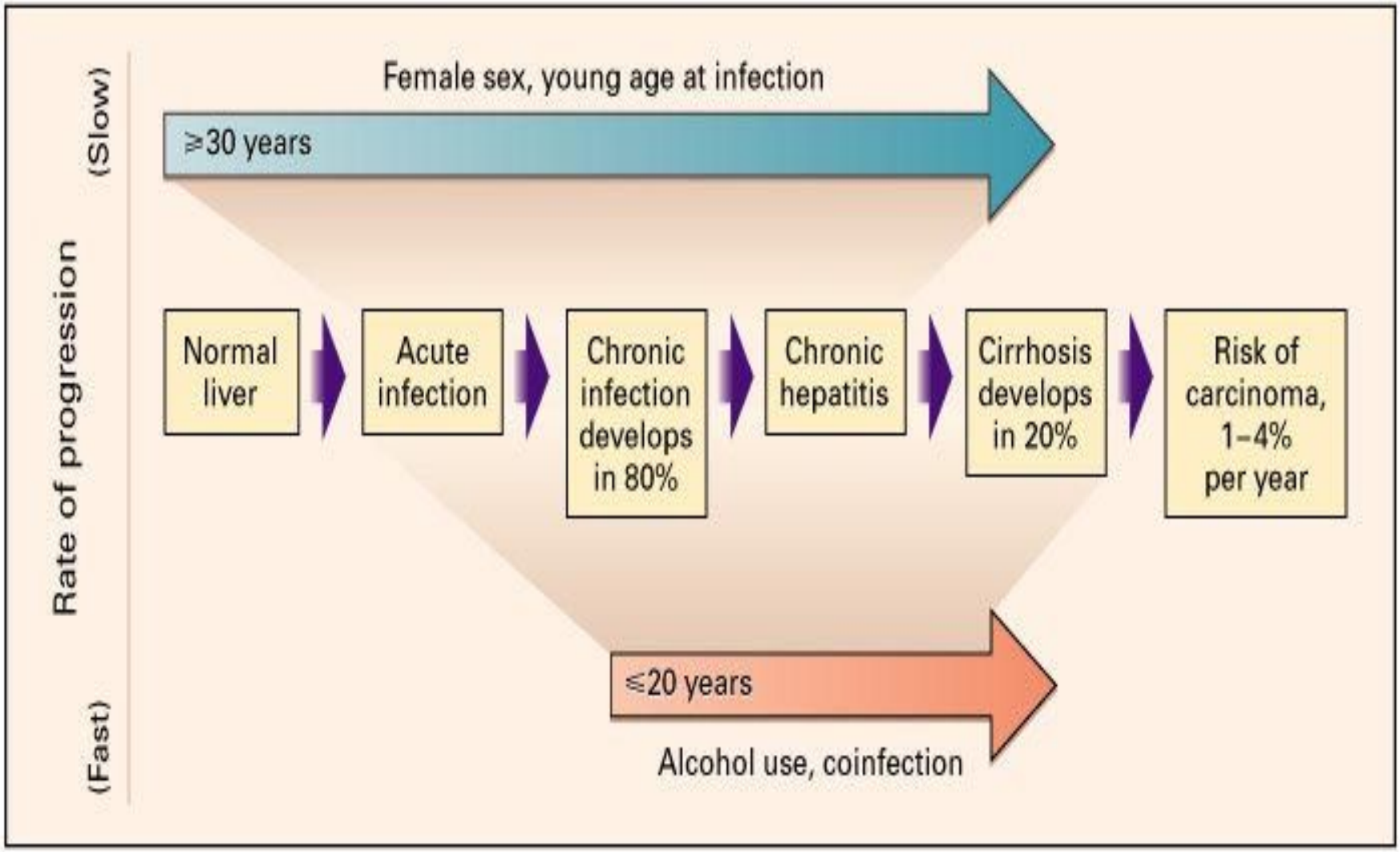
Безжелтушная форма -80 %

Тяжесть течения

Легкая - 30%

Среднетяжелая - 70%

Тяжелая ?
Фульминантная ?


Rate of progression
(Slow)
(Fast)
Female sex, young age at infection
≥30 years
Normal liver
Acute infection
Chronic infection develops in 80%
Chronic hepatitis
Cirrhosis develops in 20%
Risk of carcinoma, 1–4% per year
≤20 years
Alcohol use, coinfection

Критерии диагноза желтушной формы острого гепатита С

- Появление anti-HCV в сыворотке крови при динамическом наблюдении за пациентом
- Уровень АЛТ, превышающий нормальные значения в 10 и более раз
- РНК ВГС в сыворотке крови
- Гипербилирубинемия
- Отсутствие маркеров других острых гепатитов
- Эпидемиологический анамнез

Лечение острого гепатита С

ИФН-альфа2
(роферон-А, интераль, реальдирон и т.д.)

по 5 МЕ ежедневно в течение 4 нед,
затем по 5 МЕ 3 раза в нед. в течение 20 нед.

или

ИФН по 10 МЕ ежедневно до нормализации активности аминотрансфераз (согласно результатам исследований- на 3-6 неделе применения препарата)

Дата	10.09……	20.09……30.09	….10.11…..20.11		
Д.б\д.ж	7/2 ……	17/12……27/22…37\32…..47\42			
Билир	51	297	119	34	9
АСТ	635	2348	211	230	32
АЛТ	1309	3211	259	321	45
anti HCV	отр	отр	пол		
РНК ВГС	пол	пол	пол	*отр*	пол
Anti- HAV IgM	отр				
HBsAg	отр	отр	отр		отр
Anti-HBc IgM	отр				
anti-HDV IgM	отр				

Желтуха

Т-ва, 21 год
Д-з: ОГС, желтушная форма