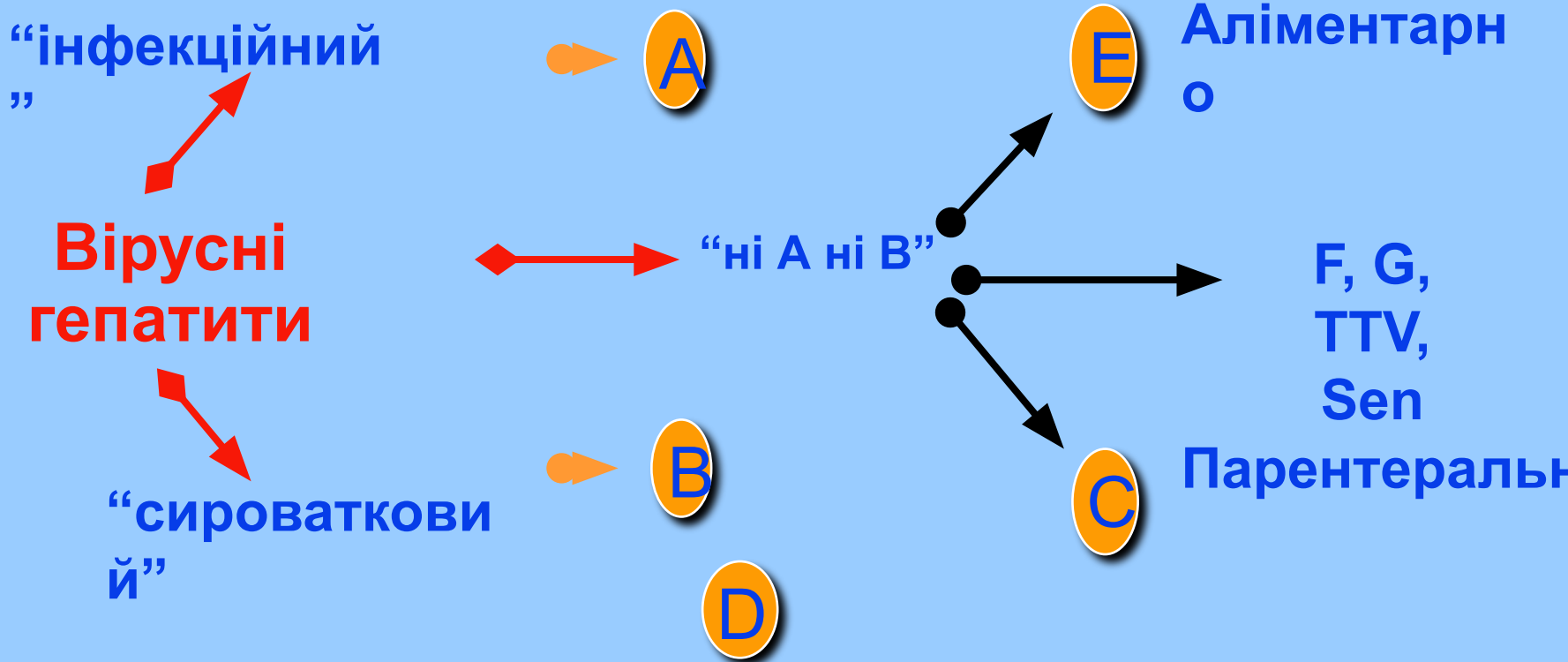


Вірусні гепатити викликають, у крайньому випадку, 6 типів вірусів:

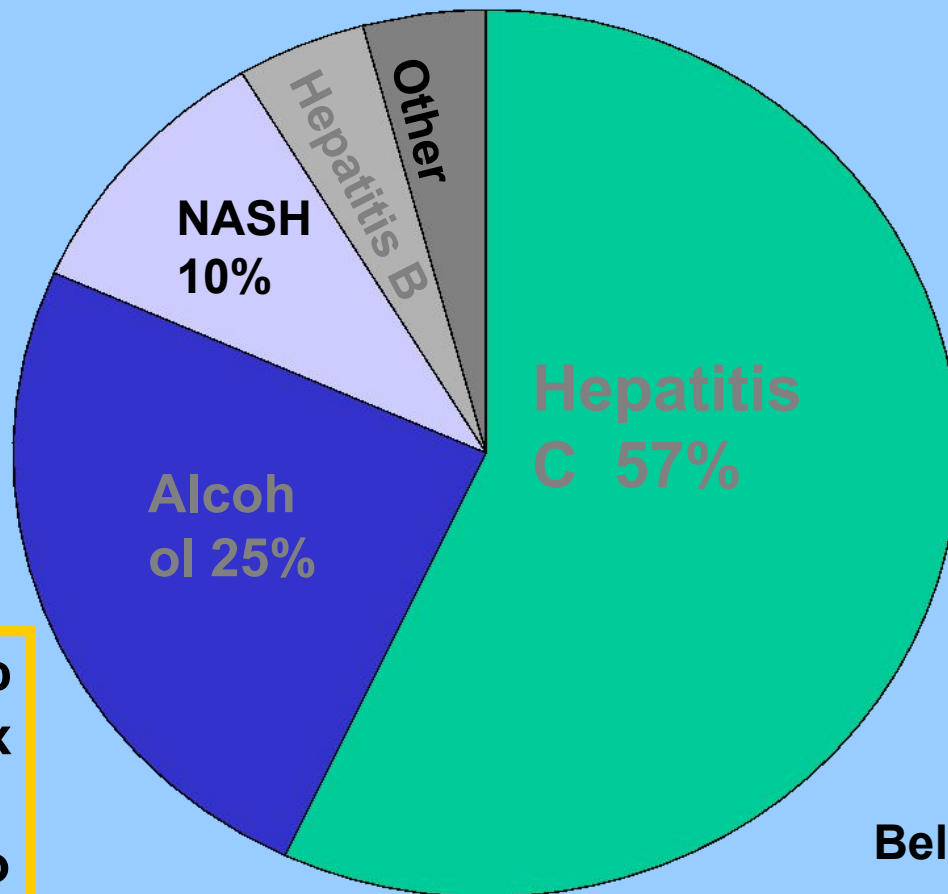


* Для 10-20% випадків гепатитів ще не визначені патогени

Вірусні гепатити

	A	B	C	D	E
Джерело вірусу	екскременти	Кров/ біологічні рідини організму			екскременти
Механізм передачі	Фекально-оральний	Парентеральний			Фекально-оральний
Хронічна інфекція	-	+	+	+	-
Профілактика	Пре/пост контактна вакцинація/ імунізація	Попередження парентеральної передачі		Вакцинація	Попередження фекально – оральної пердачі

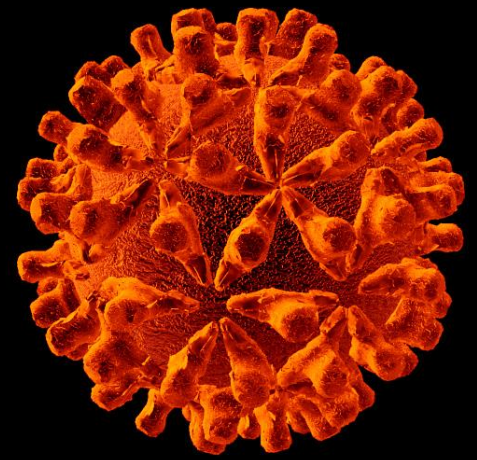
Хронічні захворювання печінки: США, 1999



Bell et al 2001

ВГВ є причиною лише 4.4% хронічних захворювань печінки, що діагностуються

Лекція № 11



Загальна характеристика родини *Herpesviridae*

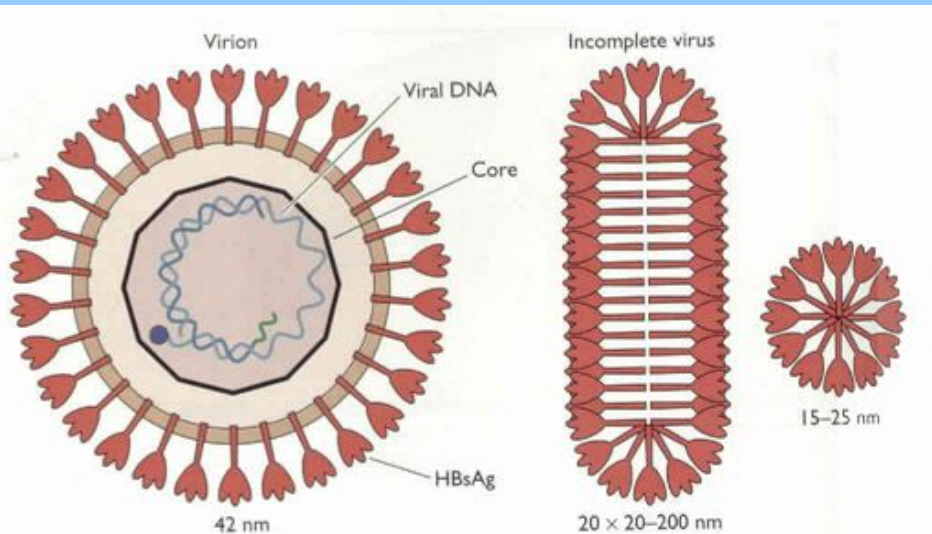
1. Морфологія вірусних часток
2. Фізико-хімічні властивості
3. Реплікація вірусу
4. Патогенез
5. Особливості епідемічного процесу

Родина *Hepadnaviridae*

1. рід *Orthohepadnavirus* - уражують ссавців; вірус гепатиту В (HBV, людина та вищі примати), арктичних бабаків (ASHV), вірус гепатиту лісового бабака (WHV), червоної та земляної білки (GSHV), гумбольтова шерстиста мавпа (WMHBV).

2. рід *Avihepadnavirus* - уражують птахів, вірус гепатиту качок (DHBV), чапель (HHBV), тощо.

Морфологія



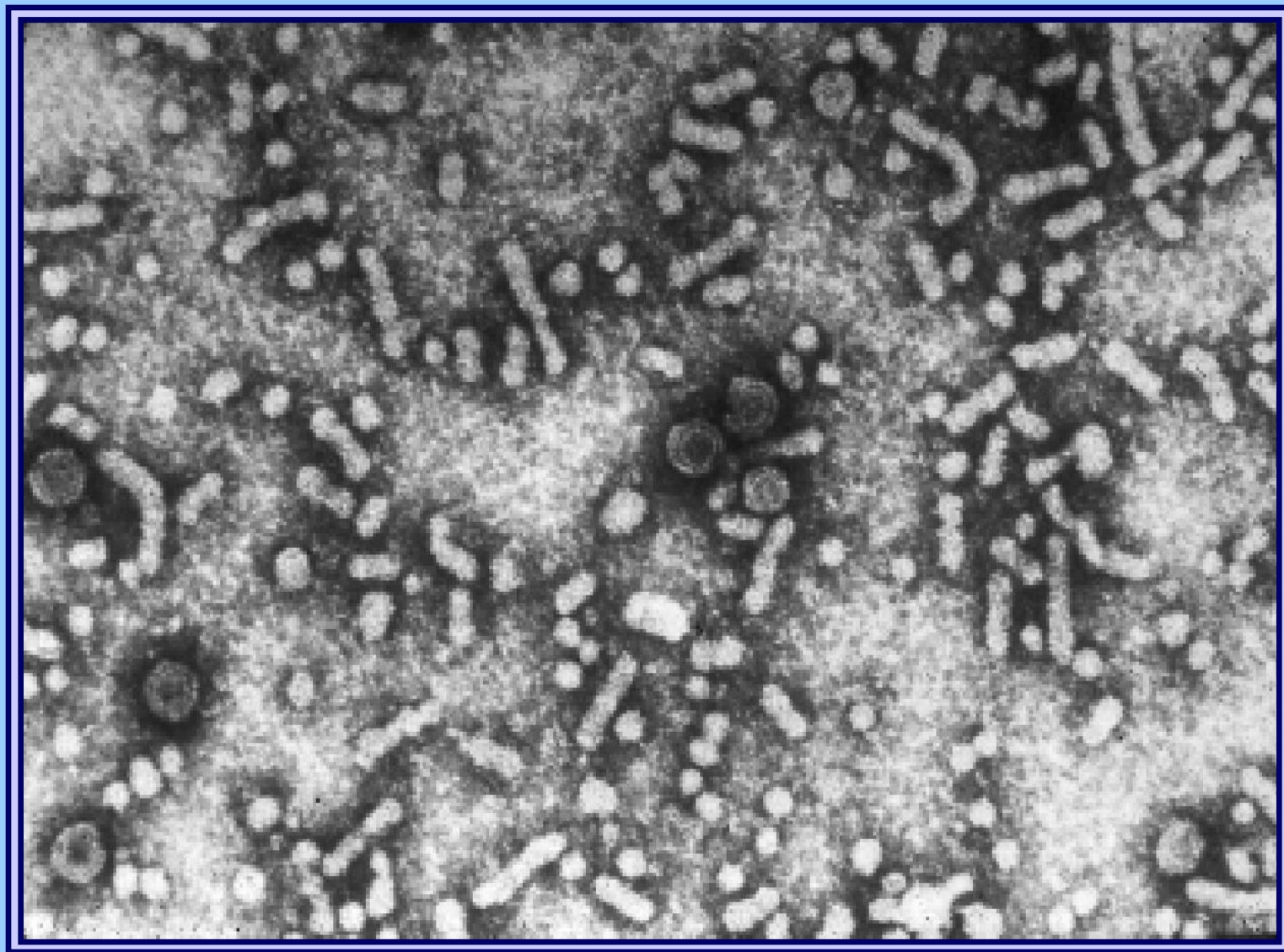
Віріони - сферичні, рідше поліморфні, діаметром 40-48 нм.

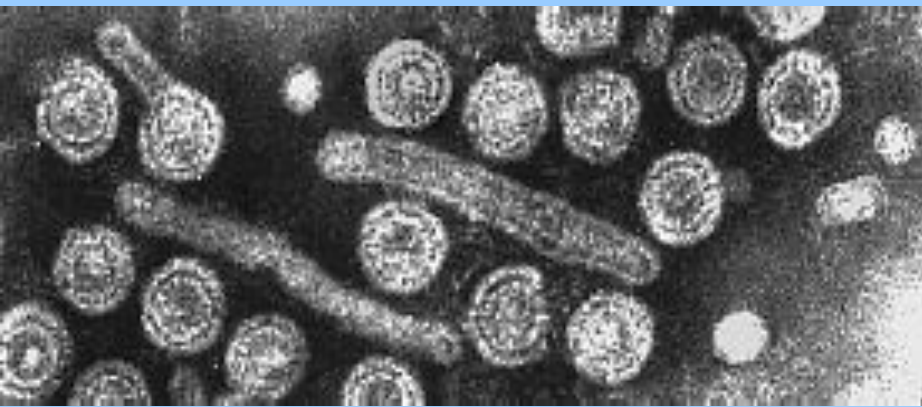
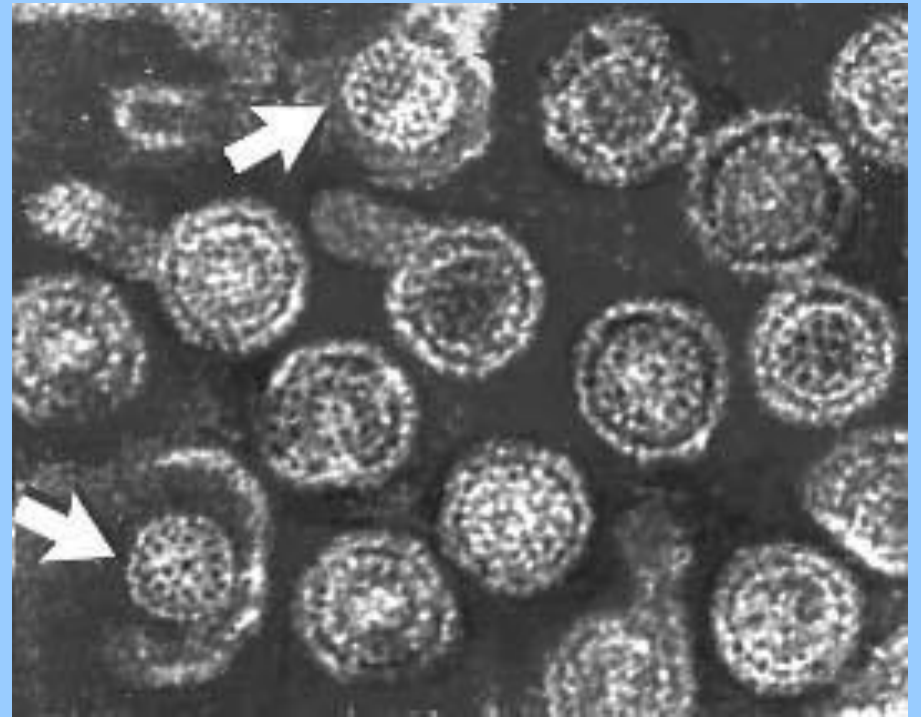
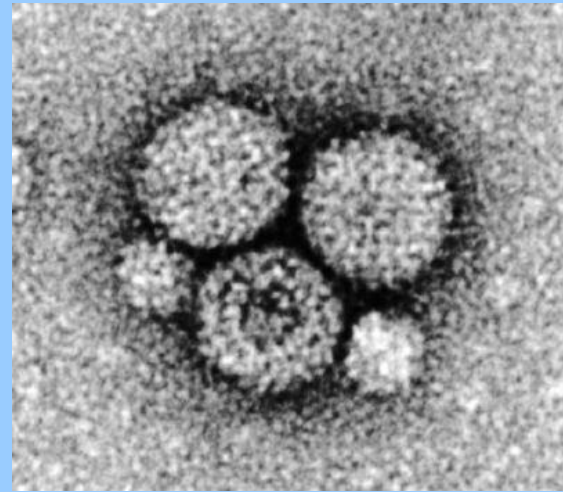
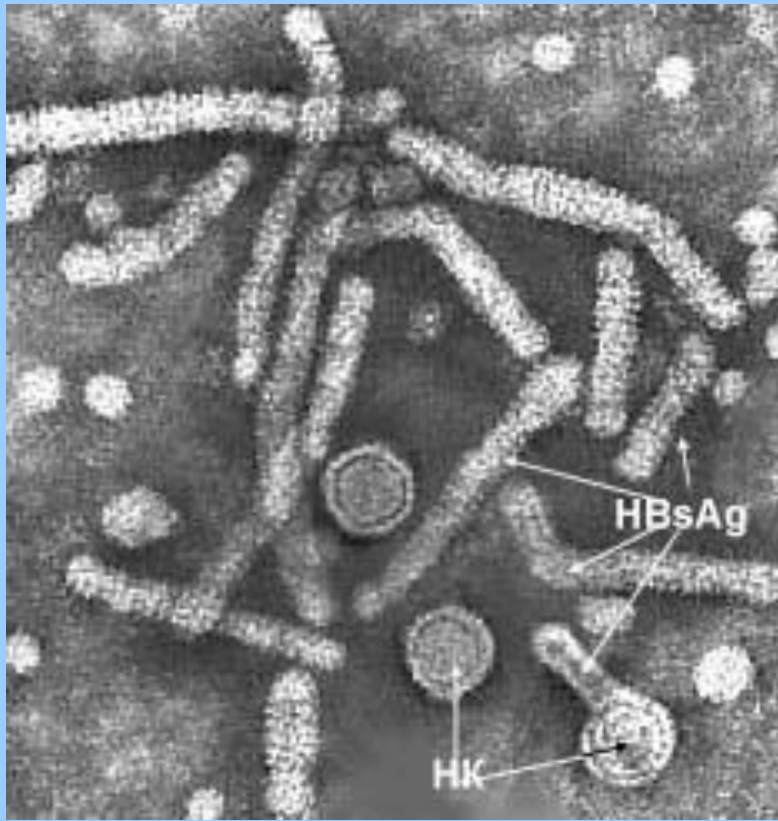
Ліпідвмісна оболонка, товщиною 7 нм.

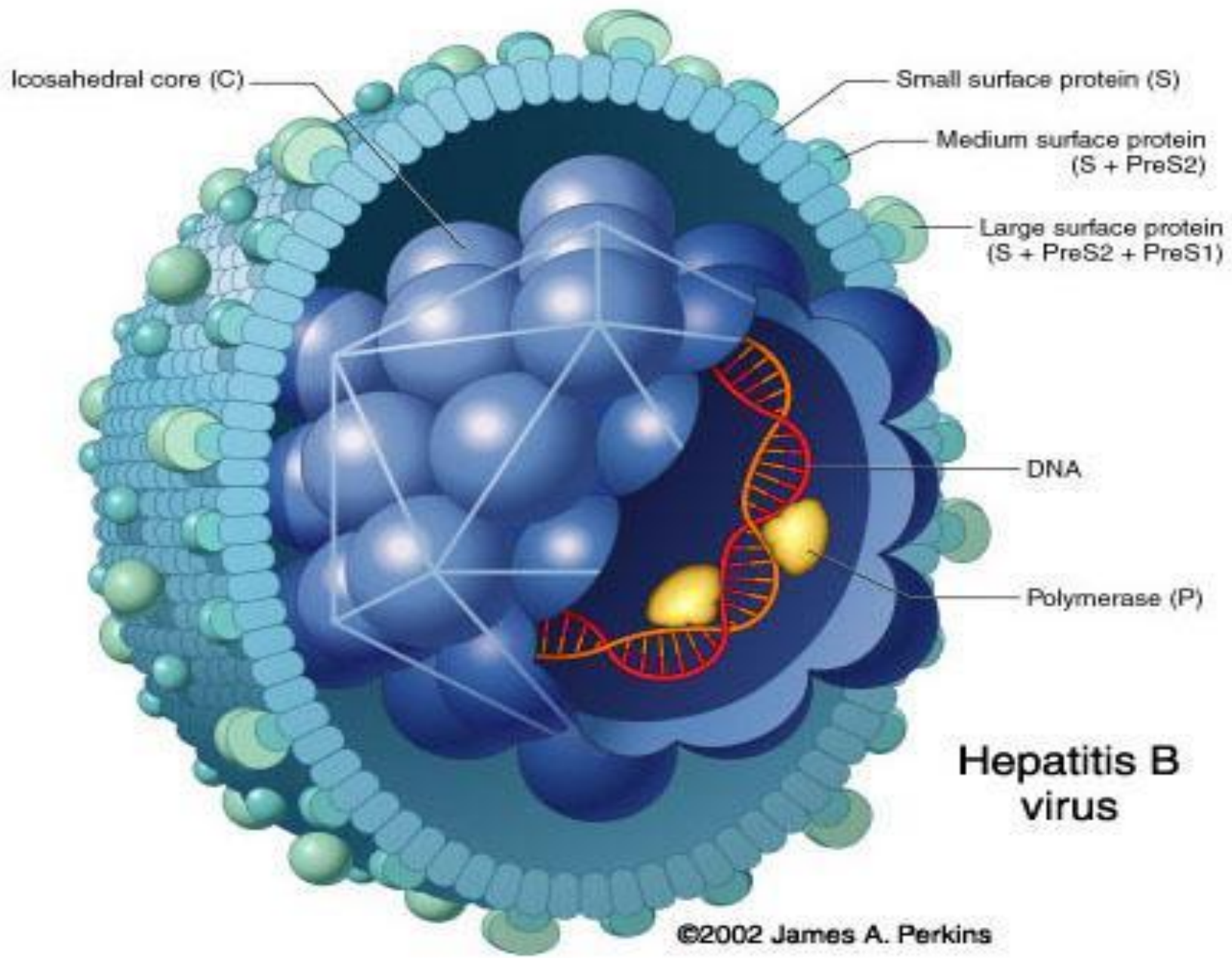
Серцевина – ікоседричний нуклеокапсид, діаметром 27-35 нм із 180 капсомерів (T=3).

Деякі ниткоподібні та сферичні віріони, 22 та 16-25 нм у діаметрі, відповідно, не містять серцевину.

Електронно-мікроскопічне зображення ВГВ

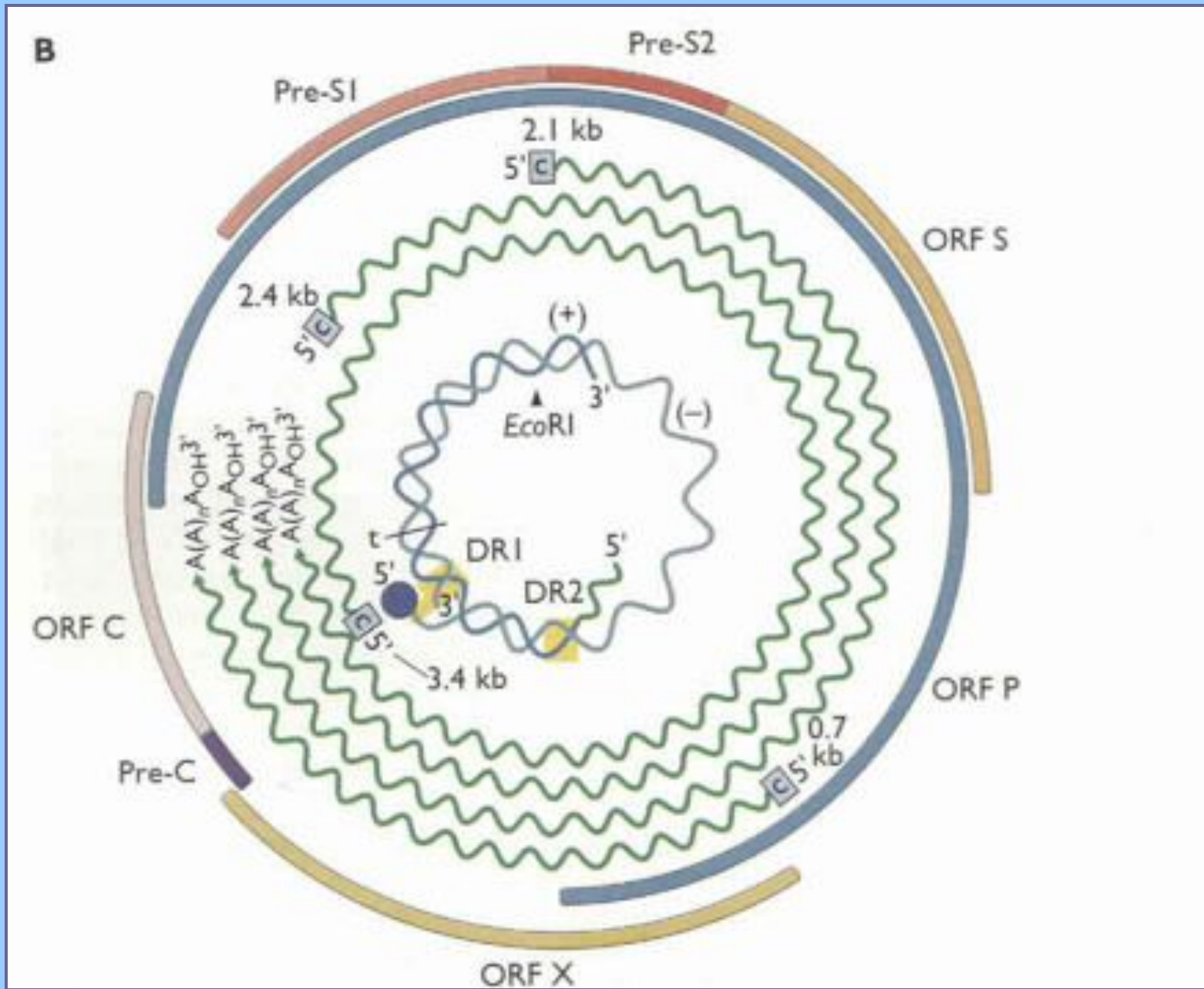




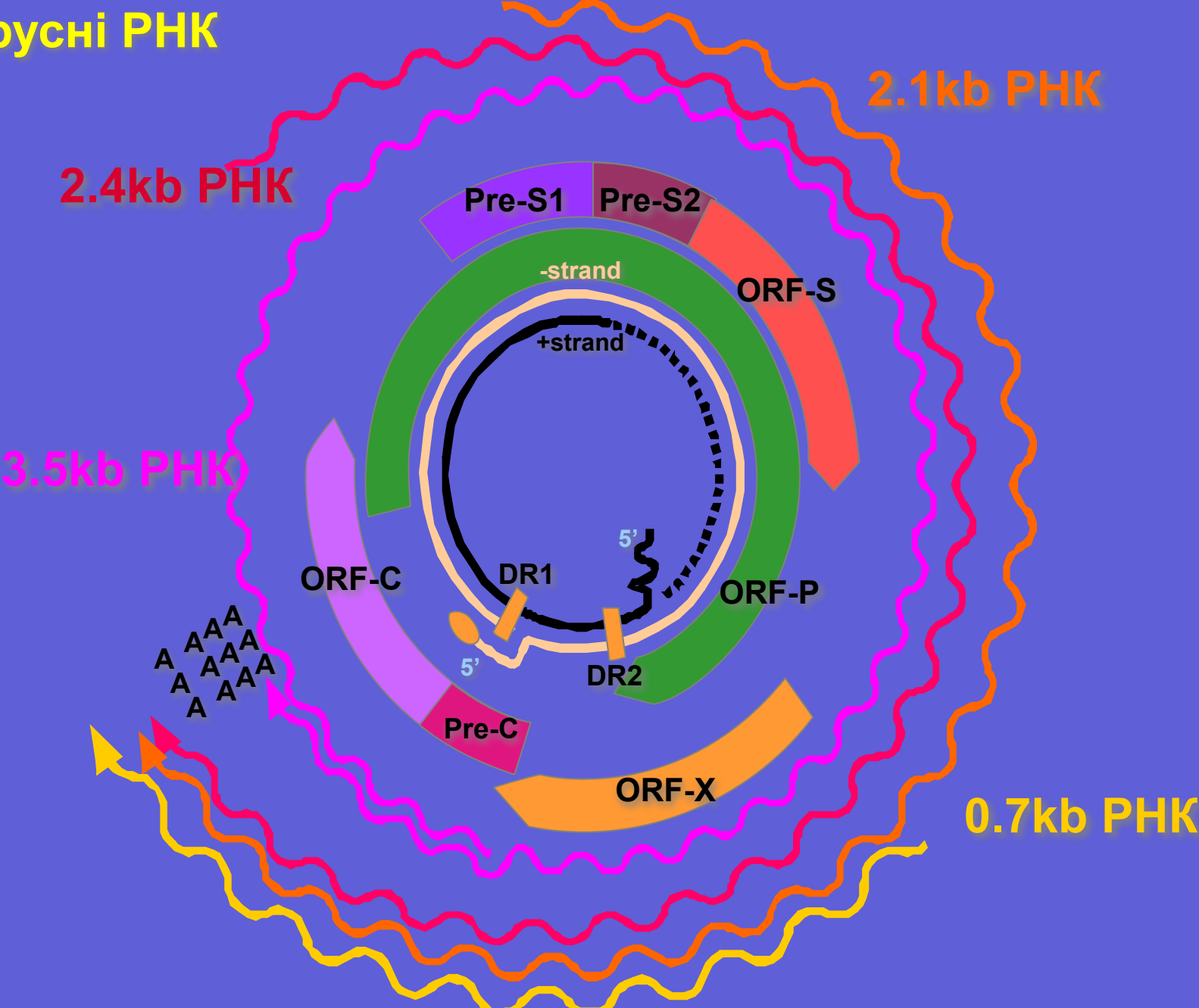


ГЕНОМ

- 1 молекула кільцевої ДНК: 1 ланцюг (-) - повний, складається із 3200 о., а 2 (+) - неповний, 50-80% 1 ланцюга.
- Кільцева форма підтримується завдяки з'єднанню комплементарних основдвох ланцюгів - 240 о.
- До 5'-кінця (-) ланцюга, приєднаний термінальний білок.
- До 5' -кінця (+) ланцюга, ковалентно приєднана послідовність з 19 нт, 5'-кепований олігорибонуклеотидний праймер.



Вірусні РНК



ГЕНОМ

- Енхансер (ENV);
- Прямі повтори з 11 о.- DR1 та DR2;
- U5-подібна послідовність - сигнал поліаденілювання TATAAA;
- Чутливий до глюкокортикоїдів елемент (GRE).

ГЕНОМ

4 ORF

- Ген S - HBsAg (pre-S1, pre-S2 та S);
 - Ген C - HBcAg (pre-core та core) та HBeAg;
 - Ген P - Полімераза-P
(мультифункціональний);
 - Ген X - HBxAg (фактор трансактивації).
- У реплікативному циклі присутня стадія проміжної РНК та зворотної транскрипції.

- Ліпіди є компонентами зовнішньої оболонки повноцінних віріонів та інших часток, та походять з цитоплазматичної мембрани клітини-хазяїна.
- Ліпіди - фосфоліпіди, стероли та жирні кислоти.
- Вуглеводи входять до складу часток та повноцінних віріонів у вигляді N-кінцевих гліканів та містять значну кількість маннози.

Фізико-хімічні та фізичні властивості

$S_{20W} = 280$. Плавуча густина у CsCl = $1,25 \text{ г/см}^3$.

Для дефектних віріонів (без серцевини) плавуча густина близько $1,18 \text{ г/см}^3$.

Віруси залишаються інфекційними протягом 6 міс при $30-32^\circ\text{C}$ та нейтральному рН.

Віріони нестабільні при кислих рН. Чутливі до ефіру та детергентів.

Незвичайною ознакою вірусів є стійкість до високої температури: витримують нагрівання до 100°C впродовж 1-2 хвилин, при цьому стійкість до температури збільшується, якщо вони знаходяться у сироватці крові. Після 10-хв кип'ятіння інфекційність вірусів втрачається, але антигенні властивості зберігаються.

Цикл реплікації ВГВ

Кандидати
рецепторів:

Аполіпротеїн Н,

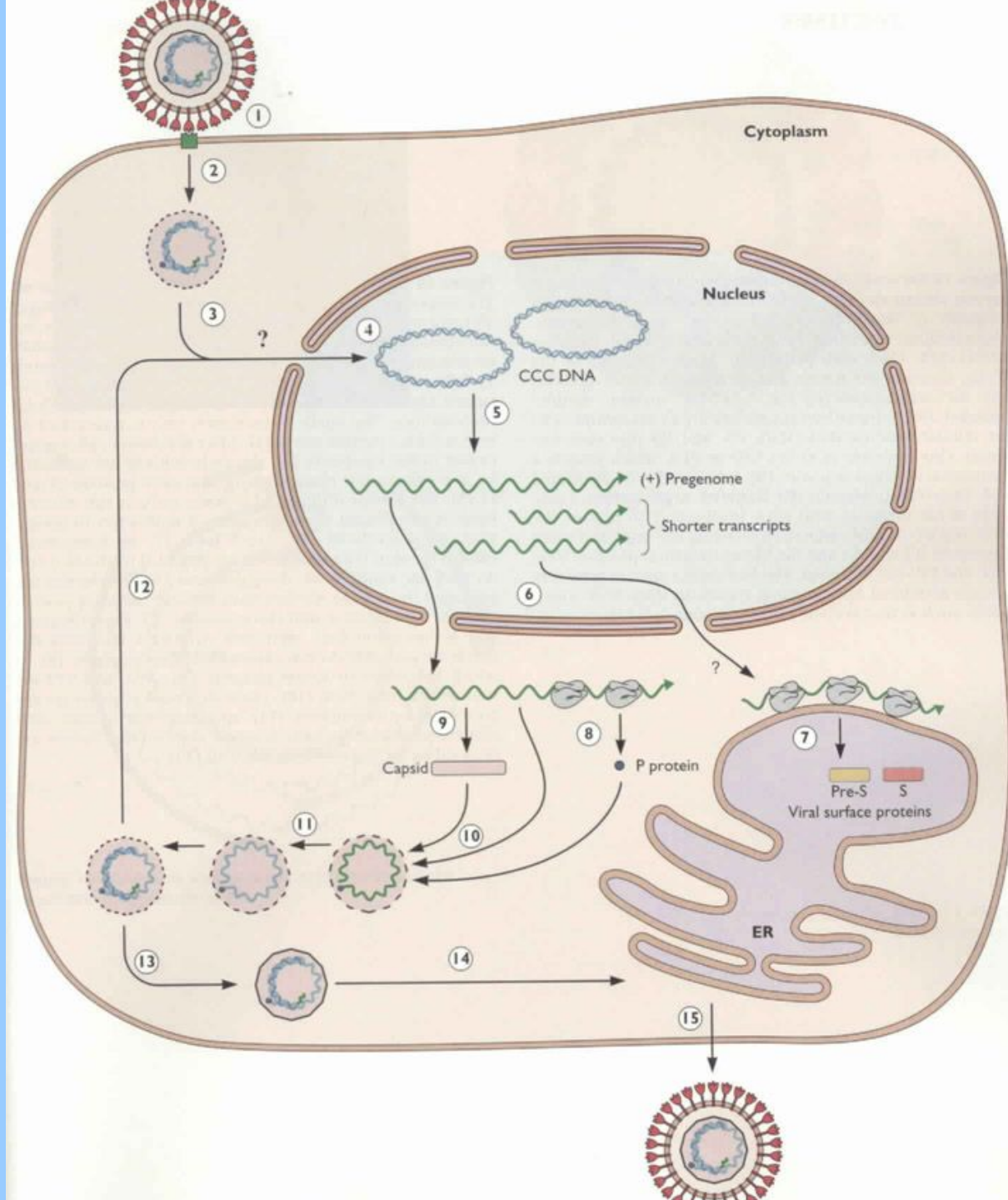
Фібрнектин,

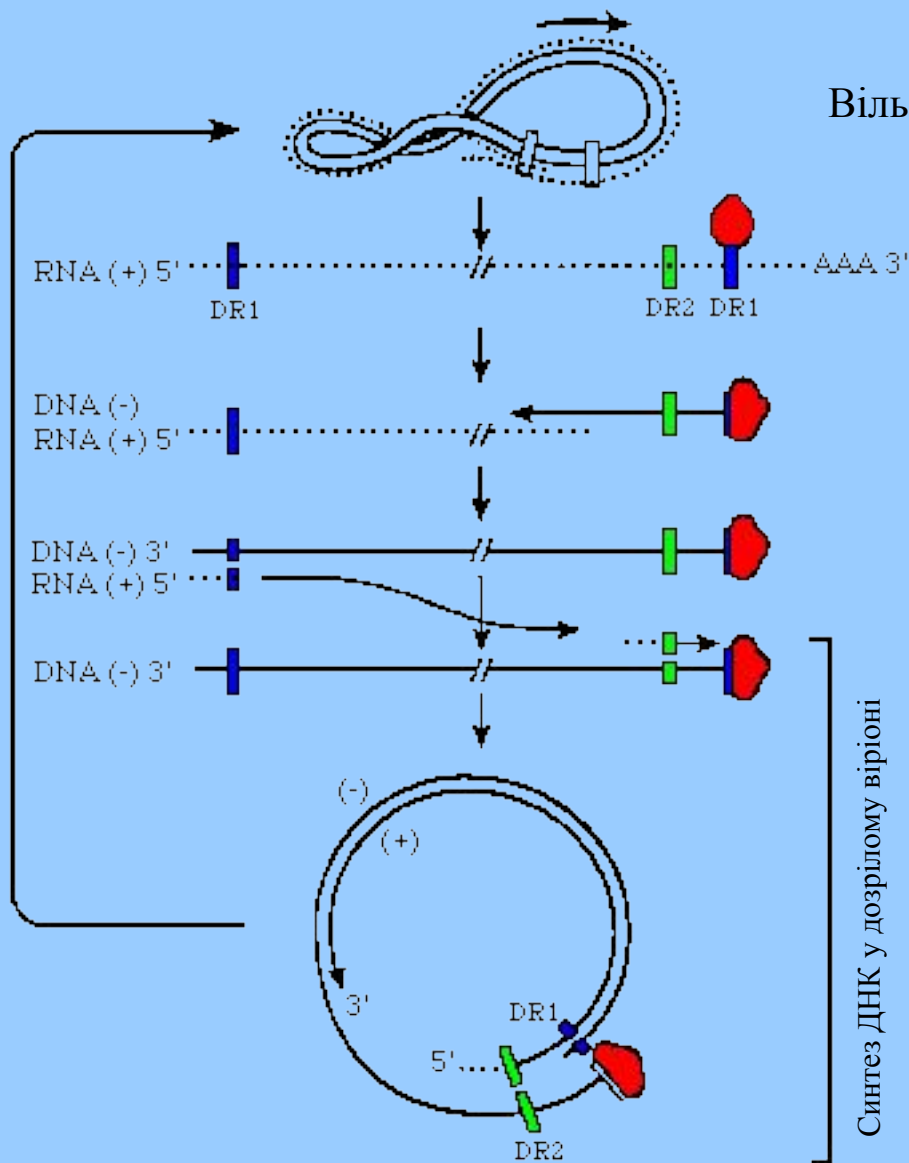
Інтерейкін -6,

Анексин V,

Невідомий
білок.

80кДа

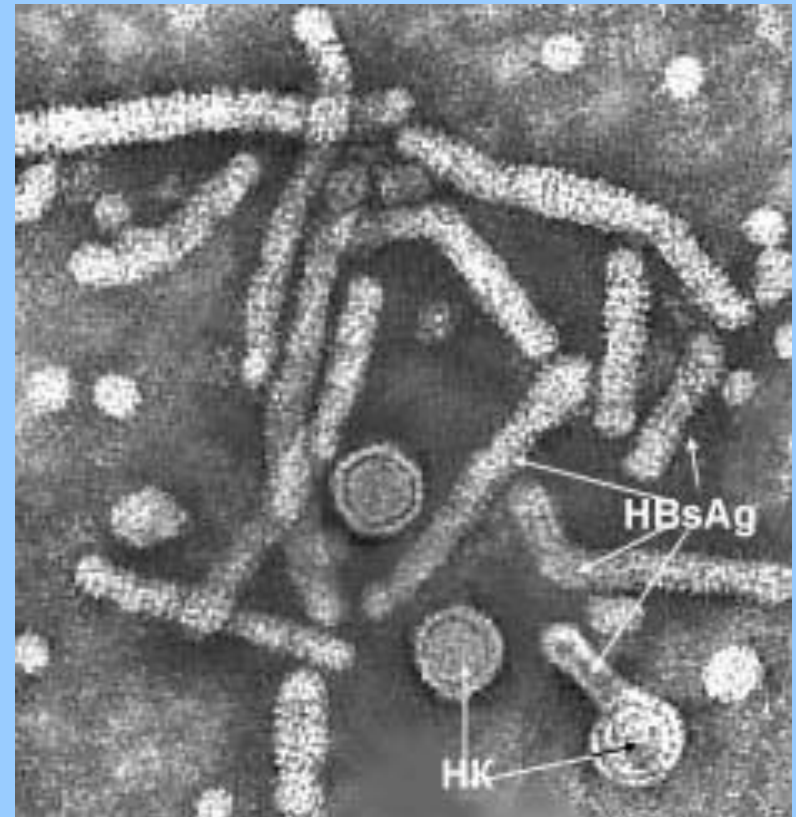
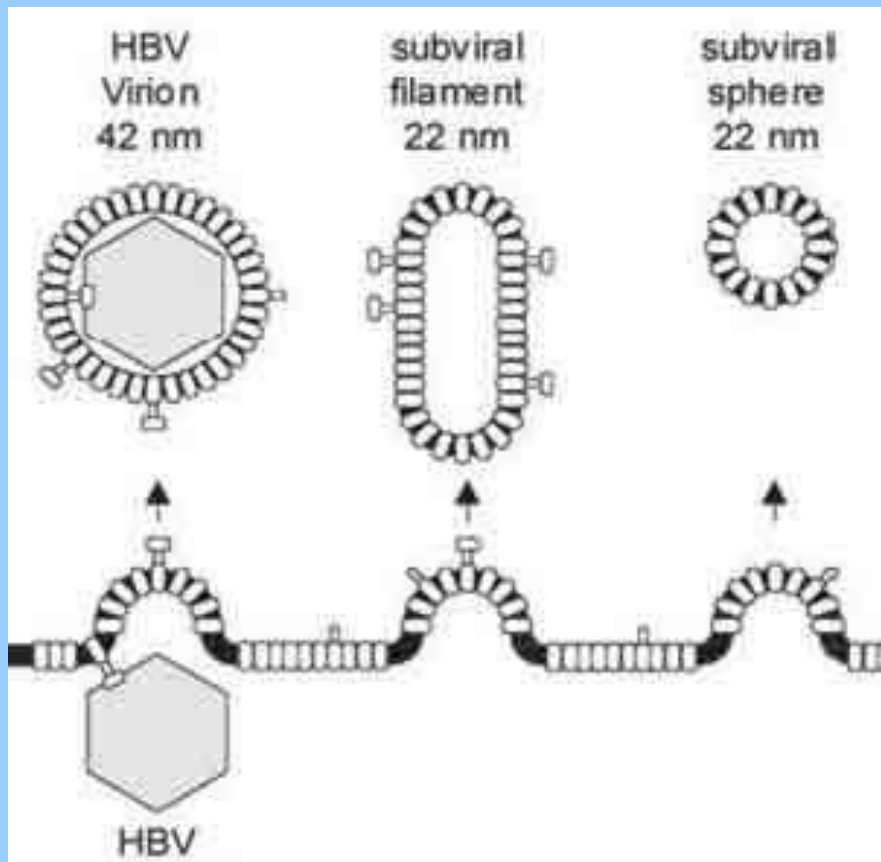




Вільна ДНК у ядрі

Синтез ДНК у дозрілому віріоні

Синтез ДНК у цитоплазмі + дозрівання віріонів



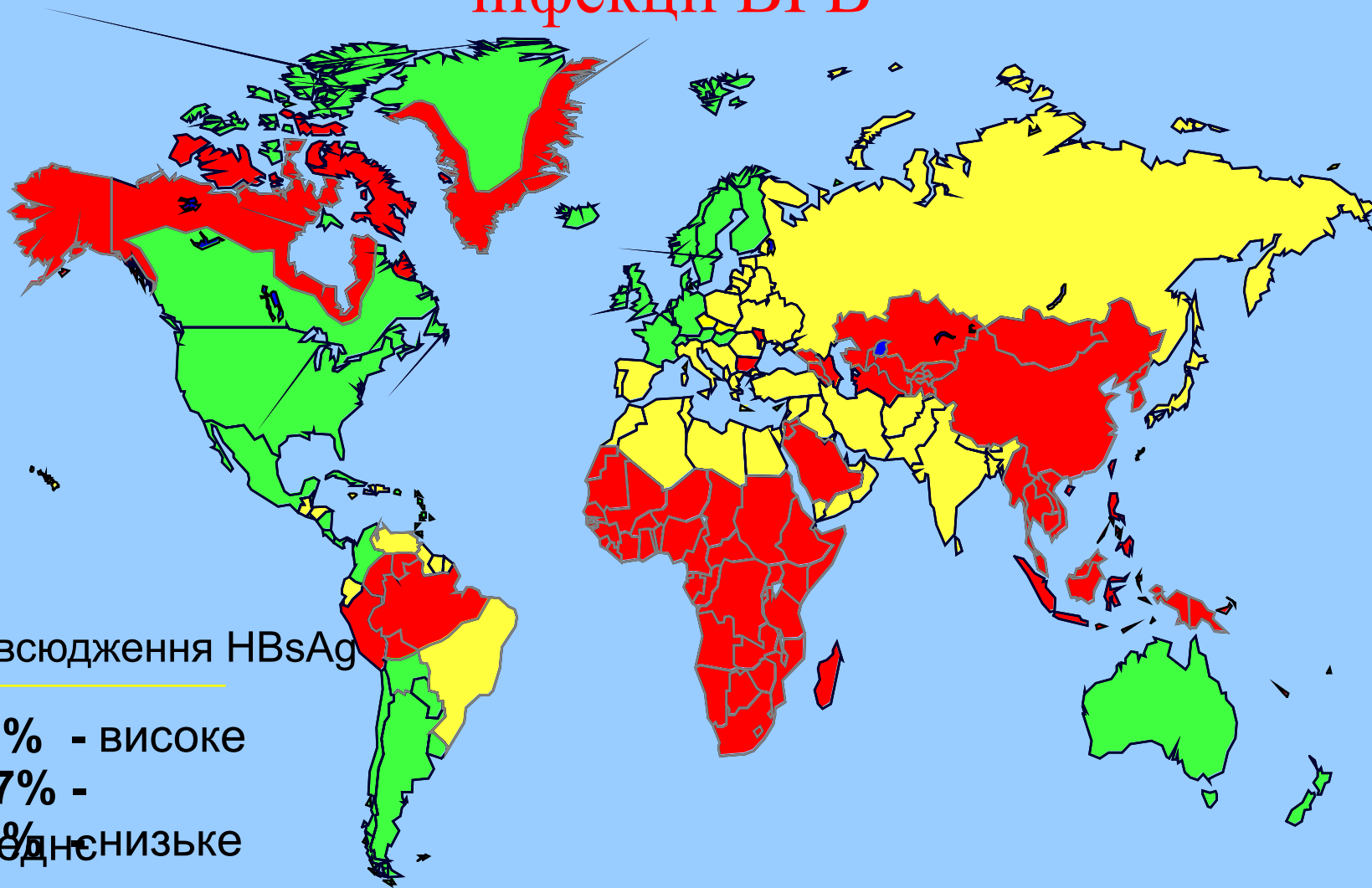
Формування різних морфологічних форм вірусних часток

- Реплікація ВГВ як правило не завершується цитопатичним ефектом.
- Орто-, а не авігепаднавіруси в процесі персистуючої інфекції викликають первинну гепатокарциному.
- ВГВ, що уражує людей, призводить до розвитку гострого та хронічного гепатиту, первинної гепатокарциноми, поліартеріїту, дитячого акродерматиту, апластичної анемії, а також асимптоматичного носійства, що супроводжується біохімічними порушеннями.

Глобальне розповсюдження хронічної інфекції HBV

- Високе ($\geq 8\%$): 45% загальної популяції
 - Ризик скорочення життя $> 60\%$
 - Розповсюдження інфекції серед дітей раннього віку
- Середнє (2%-7%): 43% загальної популяції
 - Ризик скорочення життя 20%-60%
 - Інфекції зустрічаються в усіх вікових групах
- Низьке ($< 2\%$): 12% загальної популяції
 - Ризик скорочення життя $< 20\%$
 - Більшість випадків серед “дорослих” груп ризику

Географічне розповсюдження хронічної інфекції ВГВ



Розповсюдження HBsAg

- $\geq 8\%$ - високе
- 2-7% - середнє
- $\leq 2\%$ - низьке

A new element in the terminology of hepatitis B: *Genotypes*

8 HBV genotypes (based on complete HBV genome)



Lindh et al, J Infect Dis 1997; 175: 1285
Norder et al, J Gen Virol 1993; 74: 1341

Генотипи ВГВ

ТипСубтип

Географічне розповсюдження

A	<i>adw, adw2, ayw1</i>	США, Північна Європа, Африка
B	<i>adw2, ayw1</i>	Китай, Індонезія, В'єтнам
C	<i>adr, ayr</i>	Китай, Індонезія, Японія, В'єтнам
D	<i>ayw2, ayw3</i>	Середземномор'я, Близький Схід, Індія
E	<i>ayw4</i>	Західна Африка
F	<i>adw4</i>	Полінезія, США (рідко)
G		Європа, США (рідко)

Епідеміологія

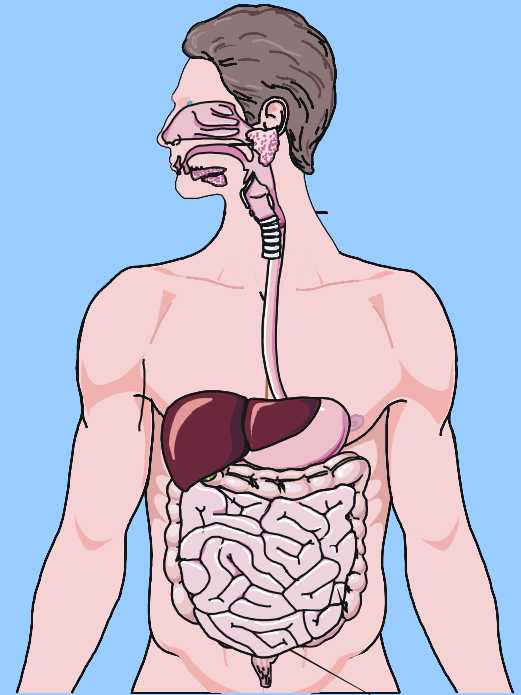
- **Резервуар** людина (ендемичне)
- **Передача** кров
субклінічні випадки
захворювання
- **Контагіозність** 1-2 міс до та після
розвитку симптомів
хронічні носії

Шляхи передачі

- Статевий
- Парентеральний
- Перинатальний
 - (28 тиждень-7день)

Патогенез

1 інфікуюча доза ВГВ
знаходиться у
0,0004-0,000001 мл
крові.



Концентрація ВГВ у різних біологічних рідинах організму

Висока
детектується

Помірна

Низька/не

кров

сперма

сеча

сироватка

вагінальні виділення

фекалії

ексудати з ран

піт

слина

сльози

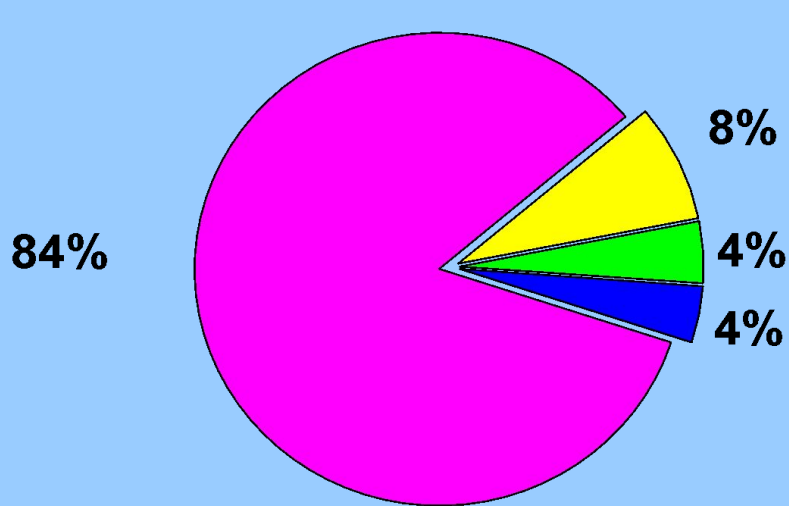
грудне молоко

Клінічні ознаки

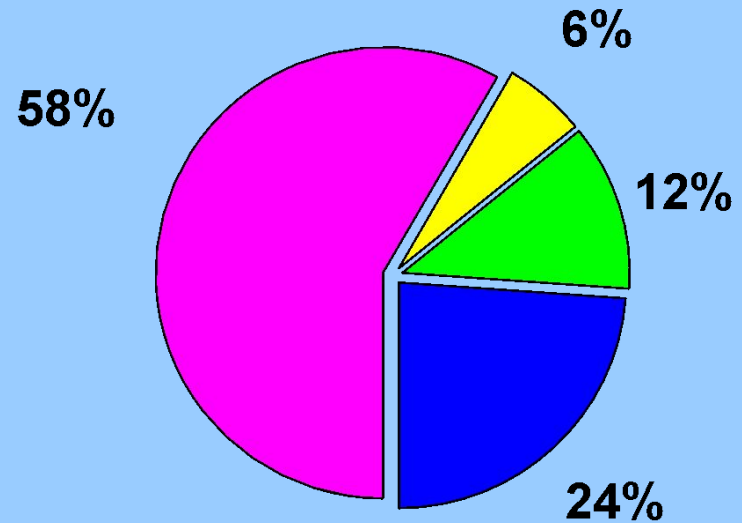
- Інкубаційний період: сер 60-90 днів
діапазон від 45 до 180 діб
- Клінічні СИМПТОМИ (ЖОВТЯНИЦЯ):
 - <5 р. <10%
 - ≥5 р. 30%-50%
- Летальні випадки (гостра інфекція): 0.5%-1%
- Хронічна інфекція:
 - <5 р. 30%-90%
 - ≥5 р. 2%-10%
- Загибель в наслідок хронічних захворювань печінки: 15%-25%

Вік та інфекція

■ підлітки ■ діти ■ В/утробне ■ дорослі



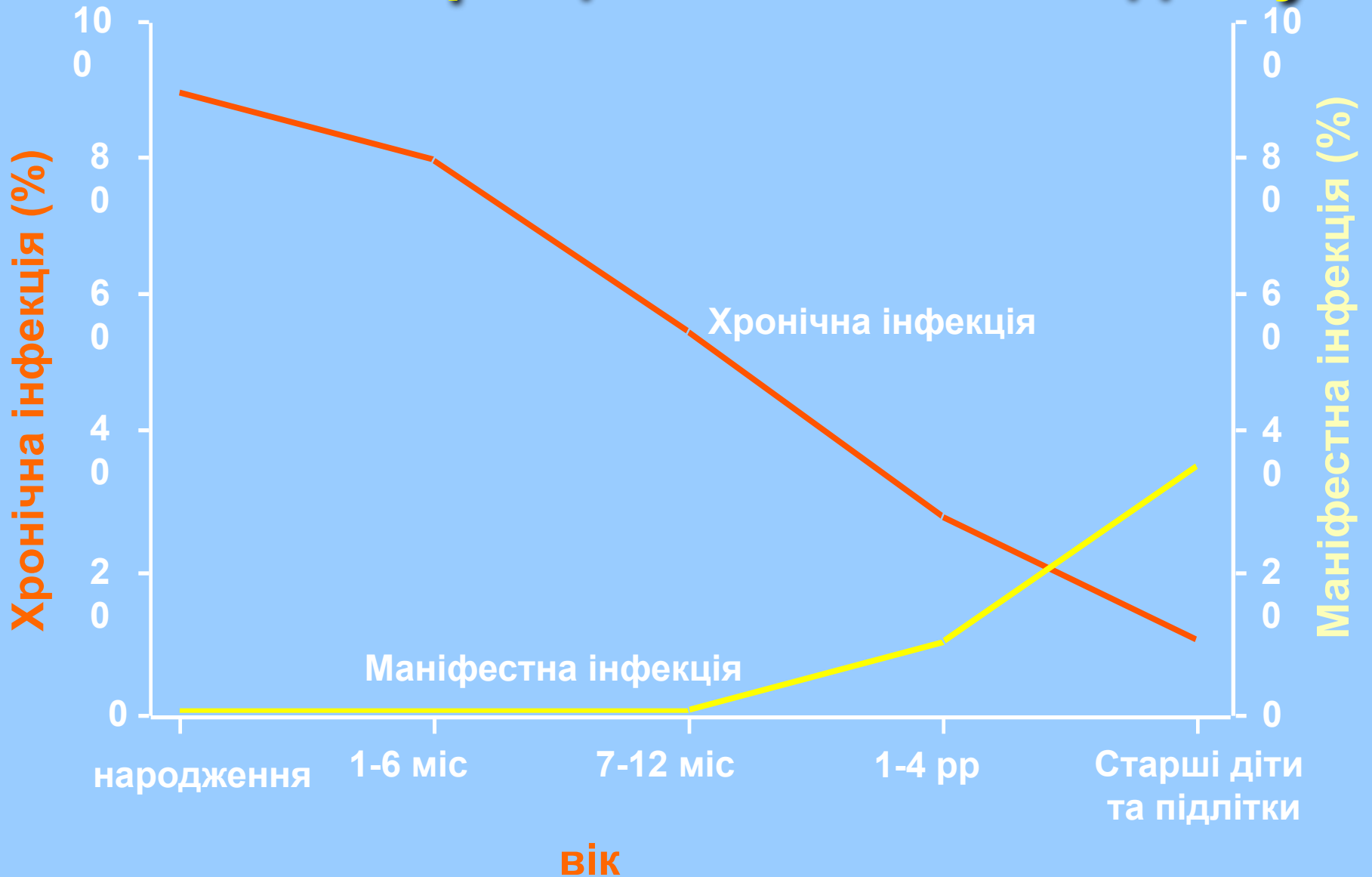
Гостра інфекція



Хронічна інфекція

CDC Sentinel Sites. 1989 data.

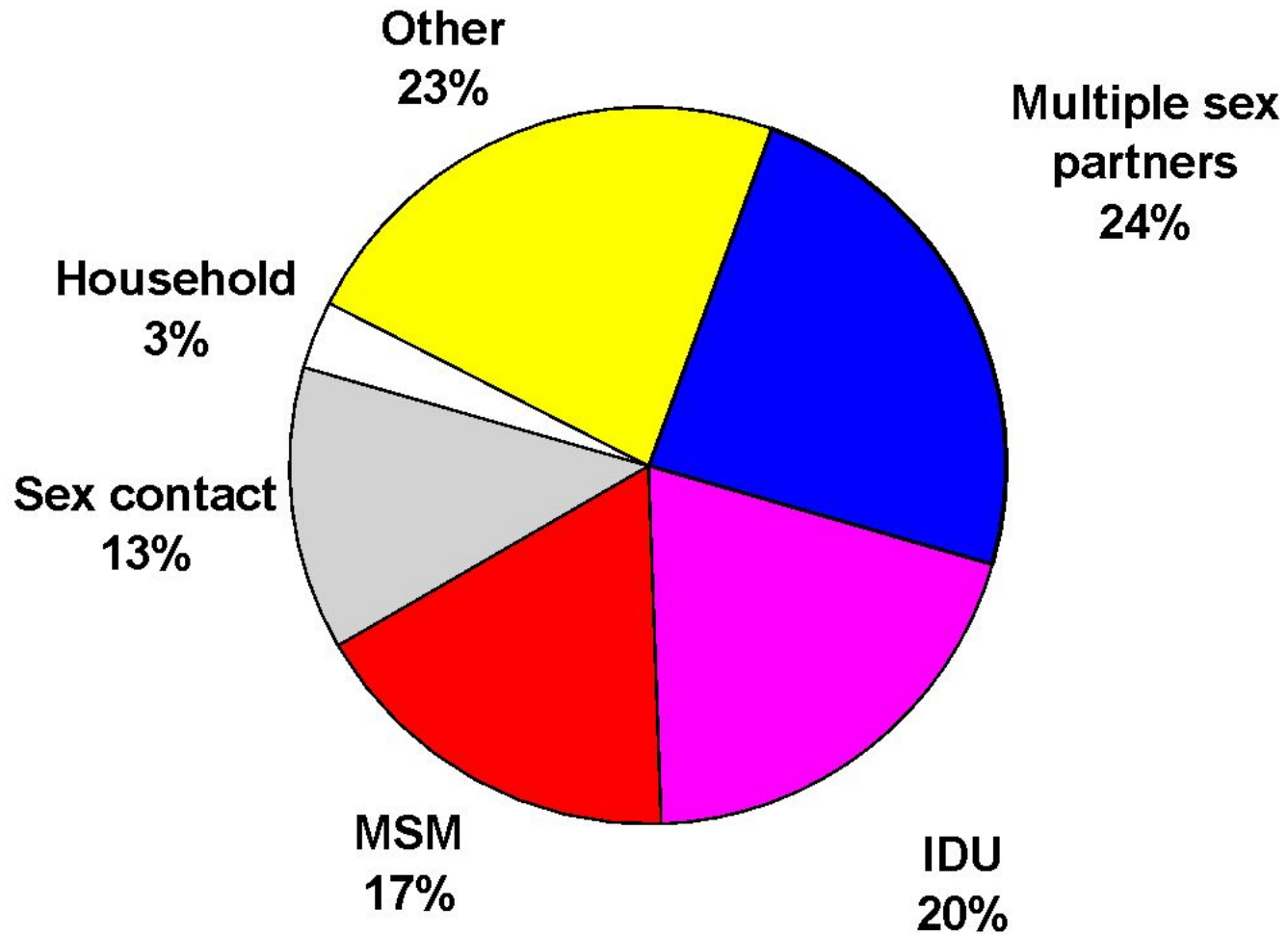
Розвиток інфекції в залежності від віку



Перинатальна передача ВГВ

- Якщо матір *HBsAg* та *HBeAg* позитивна
 - 70%-90% немовлят уражені
 - 90% немовлят стають хронічними носіями
- Якщо матір лише *HBsAg* позитивна
 - 20% немовлят уражені
 - 90% немовлят стають хронічними носіями

Фактори ризику та ВГВ



CDC Sentinel Sites. 2001 data.



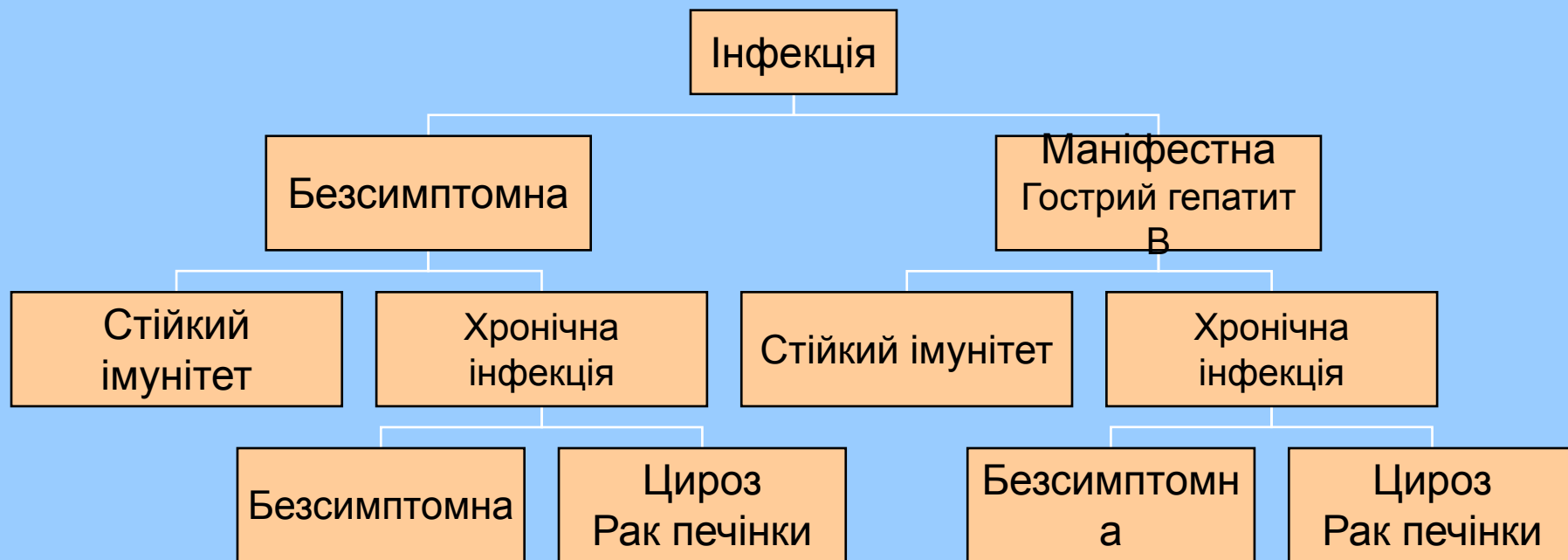
Патогенез

(Гостра інфекція)

(за В.Ф. Учайкіним):

1. проникнення збудника в організм - зараження;
2. фіксація на гепатоциті та проникнення всередину клітини;
3. розмноження вірусу та виділення його на поверхню гепатоциту та в кров;
4. включення імунологічних реакцій, направлених на елімінацію вірусу;
5. ураження інших органів та систем;
6. формування імунітету, звільнення від збудника та видужання.

Наслідки ураження ВГВ





Хронічний гепатит - це поширений (дифузний) запальний процес в печінці, який триває більше 6 міс. Він може бути наслідком гострого гепатиту або відразу розвивається як хронічний процес.

Виділяють дві основні форми хронічного гепатиту – **хронічний персистуючий** та **хронічний активний** гепатит. Ці дві форми різняться клінічно.

Цироз печінки – хронічне прогресуюче захворювання, що характеризується порушенням архітектоніки печінки та ураженням усіх її структурних елементів – паренхіми (із загибелю багатьох клітин та розрастанням сполучної тканини звідси і назва цироз), ретикулоендотеліальної системи, жовчних ходів, судин, серозного покриву.

Це зміна нормальної структури печінки. Печінка містить значну кількість сполучної тканини, і замість, долей з'являються вузли різної величини. Печінка стає твердою окрім того порушується кровопостачання в печінці і захворювання прогресує.

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) – тяжка онкологічна патологія зі швидко протікаючим перебігом та вкрай несприятливим прогнозом. Єдина методика лікування ГЦК – хірургічне втручання.

Фіброз печінки - локальне або загальне збільшення колагенової волокнистої тканини печінки без перебудови її структури. У цьому випадку при патоморфологічному дослідженні незмінні долі печінки оточені широкими полями фіброзної сполучної тканини. Вона поширюється із порталних просторів, утворюючи картину порталного та септального фіброзу.



Фіброз печінки

Неуражена печінка



Гепатоцелюлярна карцинома,
яка розвилася у жінки після
інфікування ВГВ.

Маркери ВГВ

HBsAg,

HBeAg,

анти-HBc IgM,

анти-HBc IgG,

анти-HBe,

анти-HBs,

pre-S1, pre-S2 та анти-pre-S2

ДНК

Pre-S1 :

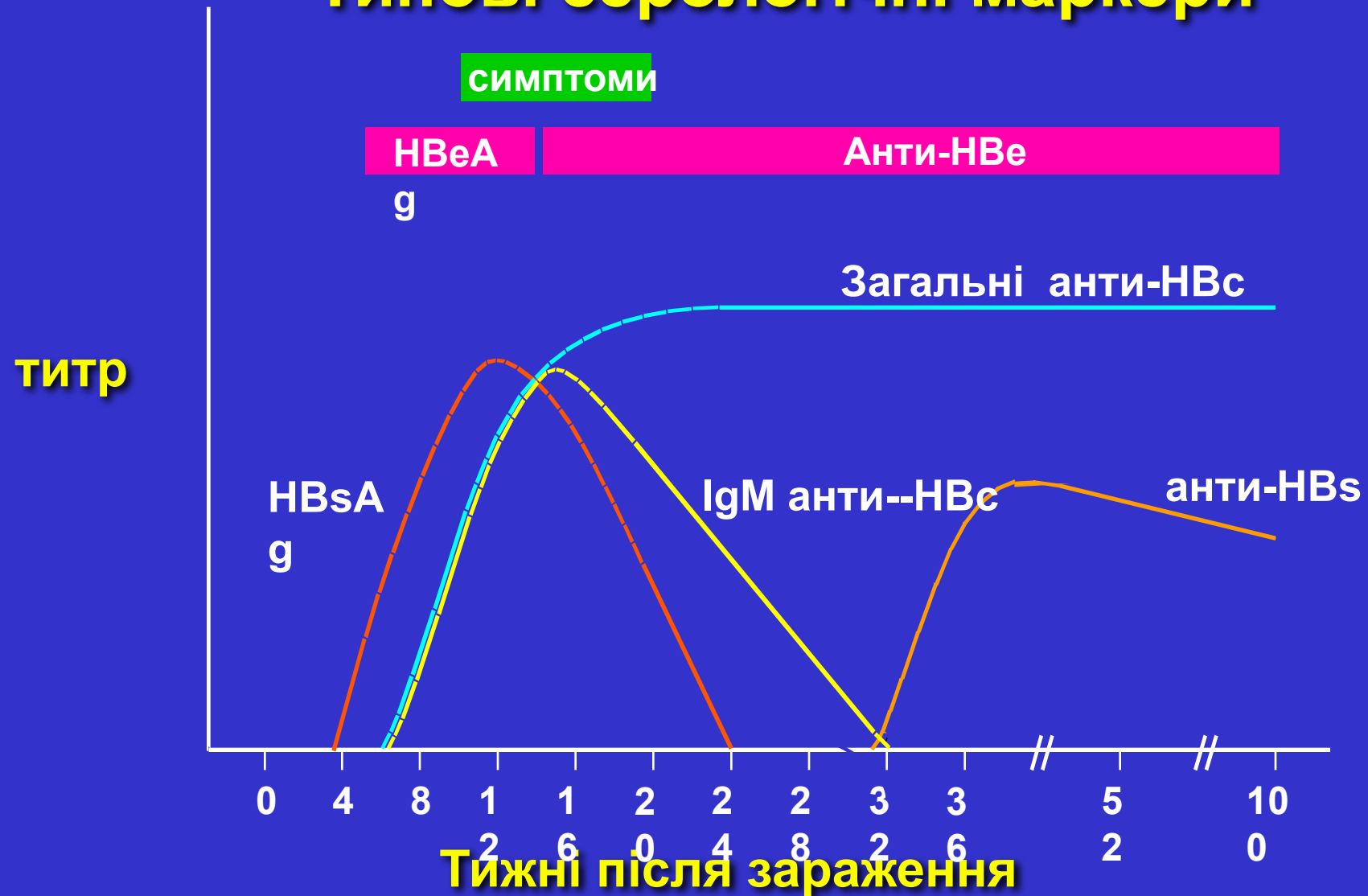
- маркер інфекційності;
- маркер, що підтверджує наявність вірусної реплікації в організмі;
- можливий маркер високого ризику вертикальної передачі ВГВ ;
- маркер, що замінює HBeAg у разі ВГВ-2 інфекції.

Pre-S2 :

- маркер видужання;
- можливий маркер додаткового посилення ВГВ вакцини.

Гострий гепатит В, що закінчується видужанням

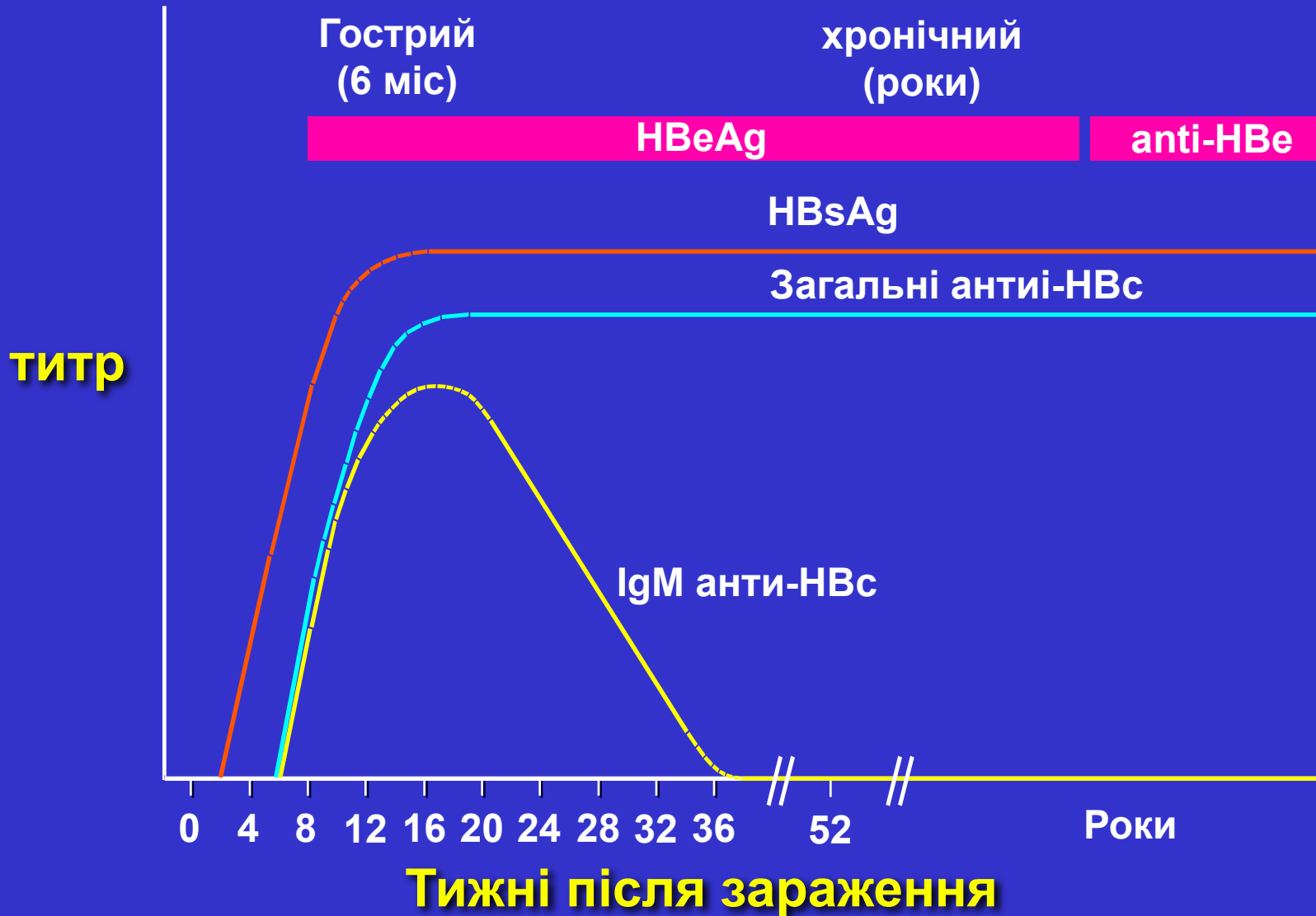
Типові серологічні маркери



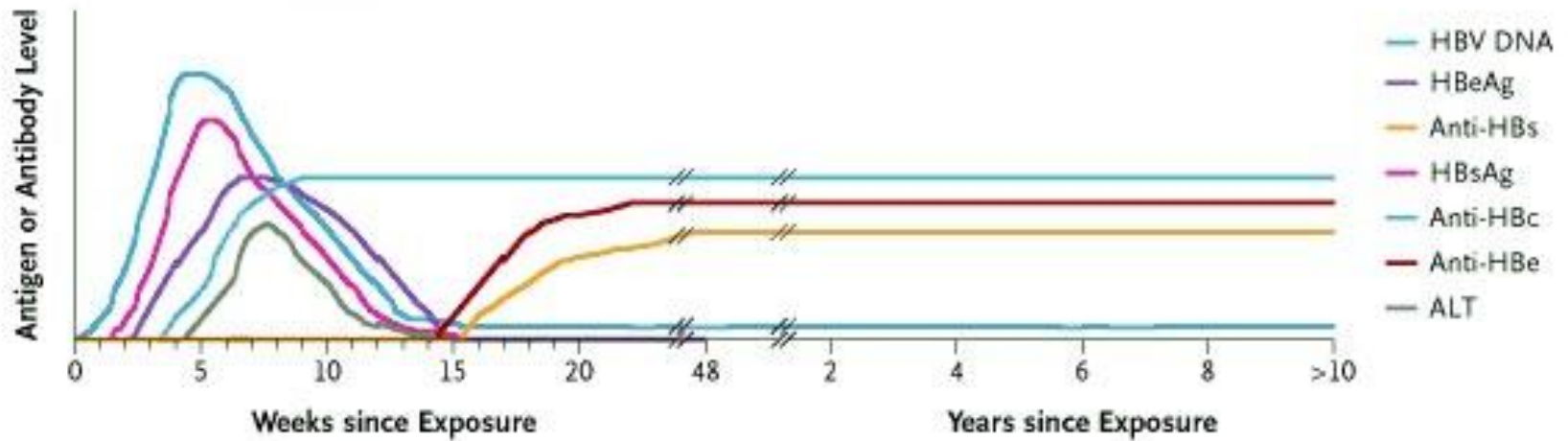
Розвиток хронічної інфекції, обумовленої

ВГВ

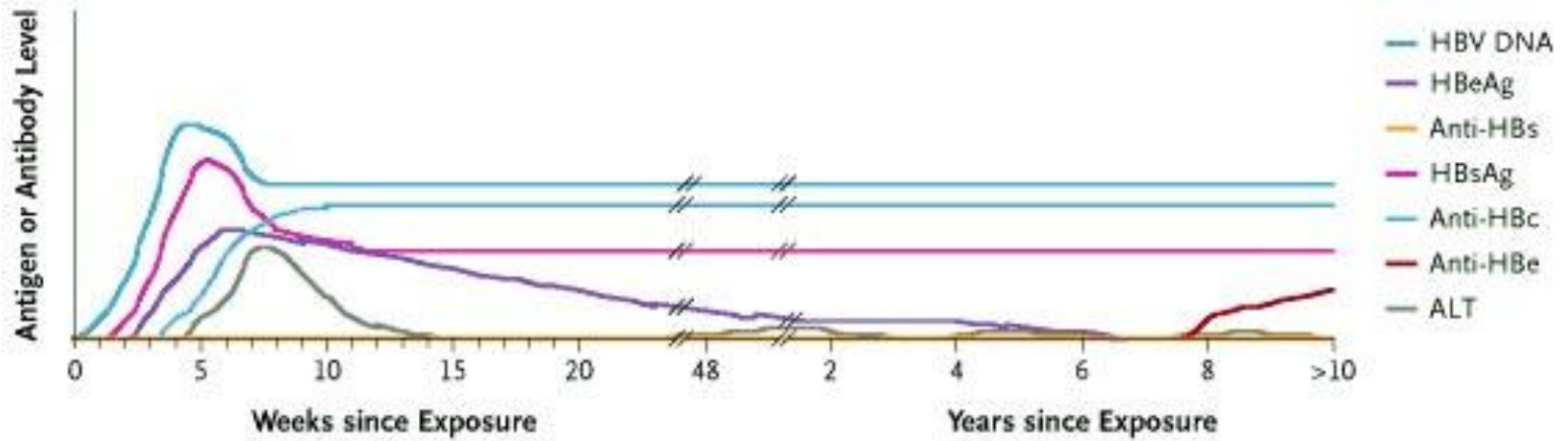
Типові серологічні маркери



A Acute Self-Limited HBV Infection



B Chronic HBV Infection



Типові поєднання маркерів гепатиту В та відповідне клінічне значення (діагноз)

HBsAg	Анти-НВs	Анти-НВc	НВеAg	анти-НВе	Заключення (діагноз)
+	-	IgM	+	-	Високоінфекційний гострий гепатит В
+	-	IgG	+	-	Високоінфекційний хронічний гепатит В
+	+	IgG	-	+	Затухаючий чи хронічний гепатит В з низькою інфекційністю
+	+	+	+/-	+/-	Інфекція двома різними підтипами <u>HBV</u> чи протікаюча сероконверсія. Зустрічається рідко.
-	-	IgM	+/-	+/-	Гострий гепатит чи анти-НВс "вікно"
-	-	IgG	-	+/-	Застарілий гепатит В чи носійство HBsAg з низькою реплікацією
-	+	IgG	-	+/-	Затухаючий гострий гепатит В
-	+	-	-	-	"Лікований" гепатит В. Реакція на введення вакцини проти гепатиту В. Помилковий аналіз

Вакцинація проти ВГВ

- Немовлята (з груп ризику)
- Підлітки 11-15 рр. та у віці 18 р.
- Старше 18 р – групи високого ризику
 - Професійний ризик (медичні співробітники)
 - Пацієнти, що потребують гемодіалізу
 - Усі пацієнти, що мають ЗПСШ
 - Особи, що мають багато секс-партнерів та ті, що мали ЗПСШ
 - В'язні
 - MSM
 - Споживачі ін'єкційних наркотиків
 - особи, що мешкають в домах інвалідів
- Тестування перед вакцинацією
- Тестування після вакцинації – 1-2 міс після останнього введення

Вакцини проти ВГВ

- **Recombivax HB** (Merck)
 - 5.0 mcg/0.5 mL (pediatric)
 - 10 mcg/1 mL (adult)
 - 40 mcg/1 mL (dialysis)
- **Engerix-B** (GSK)
 - 10 mcg/0.5 mL (pediatric)
 - 20 mcg/1 mL (adult)

Twinrix

- Combination hepatitis B (adult dose) and hepatitis A vaccine (pediatric dose)
- Schedule: 0, 1, 6-12 months
- Approved for persons ≥ 18 years

Препарати, що використовуються для терапії ВГВ-інф.

Рекомбінантний альфа-ІФН

Пегільований альфа-ІФН-2b

ПЕГАСІС (пег альфа-2a)

Ламівудин