

# Возбудители гепатитов

Зав.кафедрой  
д.м.н., профессор Г.И.Чубенко

Возбудители вирусных гепатитов вызывают развитие инфильтративно-дегенеративных изменений в ткани печени с появлением выраженного интоксикационного синдрома.



# Возбудители энтеральных гепатитов

Вирусы гепатитов А и Е

Со смешанным путем передачи: TTV

# Вирусы возбудители энтеральных гепатитов

| <b>Вирус</b> | <b>Семейство</b>      | <b>Механизм передачи</b>                 | <b>Геном</b> | <b>Размер частиц, нм</b> |
|--------------|-----------------------|--|--------------|--------------------------|
| <b>HAV</b>   | <b>Picornaviridae</b> | <b>Фекально-оральный</b>                 | <b>РНК</b>   | <b>27-30</b>             |
| <b>HEV</b>   | <b>Caliciviridae</b>  | <b>Фекально-оральный</b>                 | <b>РНК</b>   | <b>27-34</b>             |
| <b>TTV</b>   | <b>Circinoviridae</b> | <b>Парентеральный, фекально-оральный</b> | <b>ДНК</b>   | <b>30-50</b>             |

# Вирус гепатита А

Заболевание было выделено в отдельную нозологическую форму в 1888 г.

С.П. Боткиным.

Вирус (HAV) открыт S. Feinstone в 1973 г.

- Семейство Picornaviridae,
- род Hepatovirus

Мелкий РНК-содержащий вирус

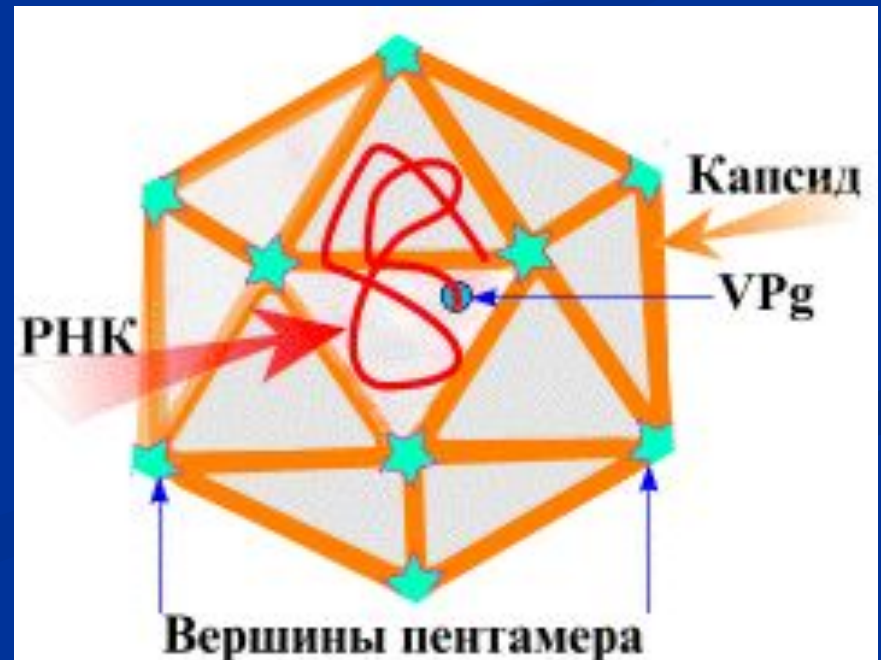
Суперкапсида - нет

# Морфология вируса гепатита А

Простой вирус, имеет кубический тип симметрии (икосаэдр), диаметр 28-30 нм.

Геном вируса представлен однонитчатой РНК.

В состав капсида входит 4 белка.



# АГ-структура

Имеет один вирус специфический антиген  
белковой природы – НА-Аg.

Выделяют 1 серотип, 7 генотипов

# Резистентность вируса гепатита А

Устойчив в окружающей среде:

- при комнатной температуре сохраняется несколько недель или месяцев, а при 4 °С - несколько месяцев или лет.
- инактивируется при температуре 100 °С в течение 1 мин, при 85 °С - в течении 5 мин, абсолютно устойчив к низким температурам (годами).
- Чувствителен к формалину и УФО, относительно устойчив к хлору, не инактивируется хлороформом и эфиром.



# Культивирование вируса гепатита А

- с трудом культивируется в первично трипсинизированных и перевиваемых культурах клеток (почек макаки резус FRhK-4), без цитопатического действия.
- В для выделения вируса используют животных- шимпанзе и мармазет.



# Источник инфекции

больной человек с выраженными или бессимптомными формами заболеваний.

В конце инкубационного периода и в первые дни желтушного периода вирус выделяется с испражнениями во внешнюю среду в большом количестве.

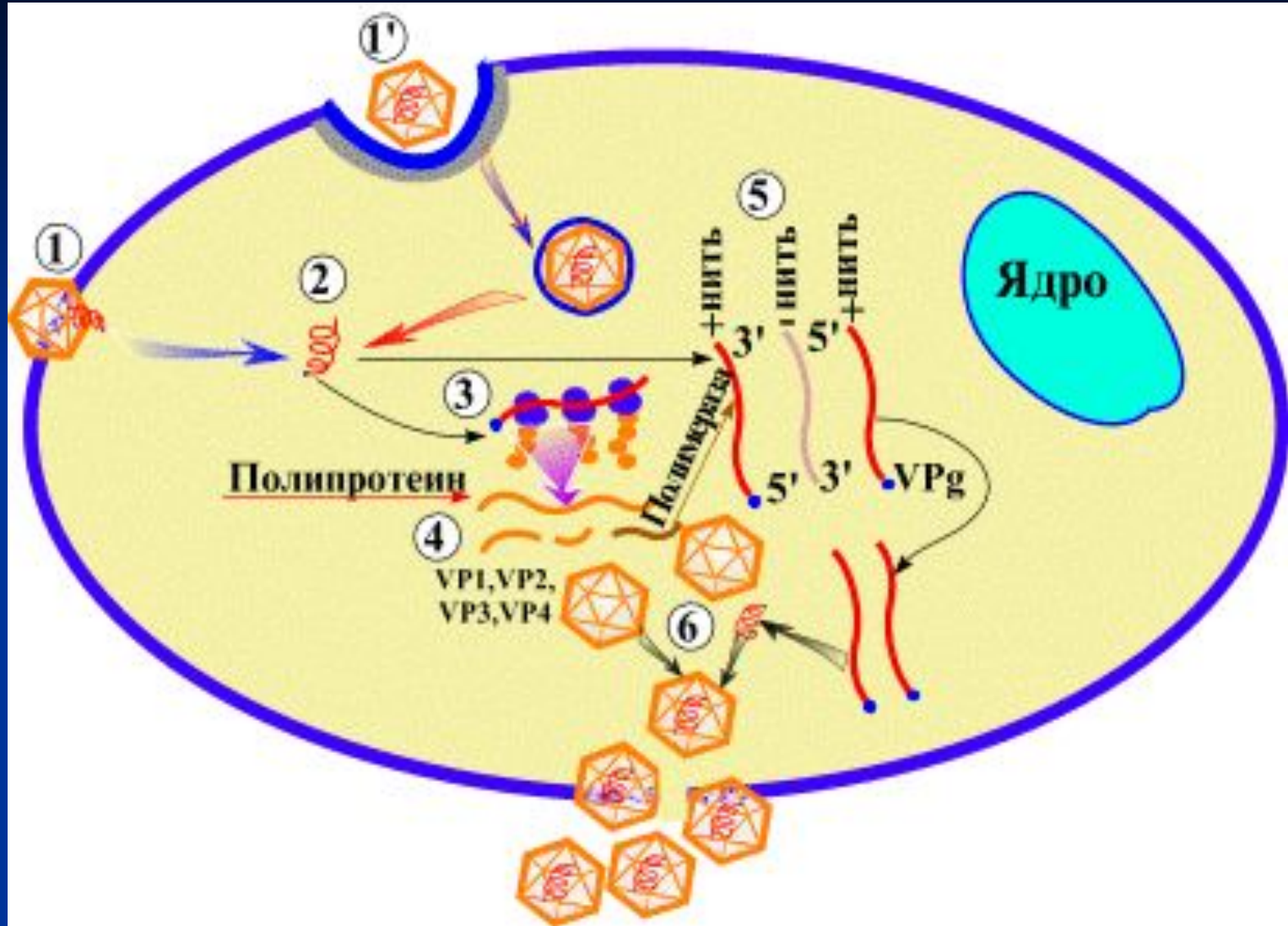
# Пути передачи:

- пищевые продукты,
- вода
- контактно-бытовой путь
- аэрогенный

# Патогенез

В инкубационном периоде ( в среднем 25-30 дней) заболевания:

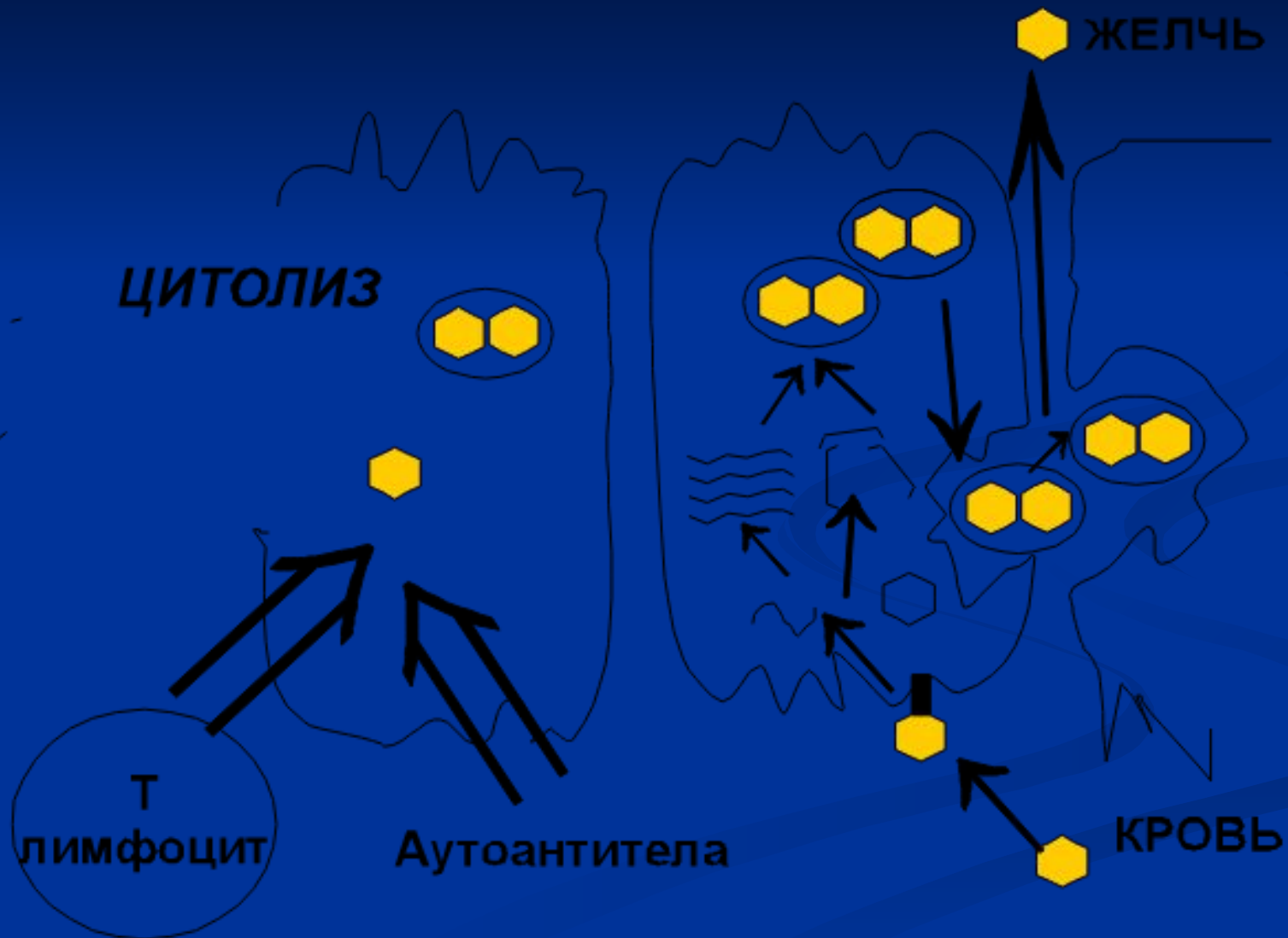
- возбудитель проникает в регионарные лимфоидные образования и энтероциты.
- В следствие его накопления происходит облысение апикальной части энтероцитов, уменьшение ворсин, развивается регионарный лимфаденит.
- генерализация инфекции и развитие вирусемии
- вирус не несет на себе специфического рецептора гепатоцитов, поэтому проникает в клетку путем адсорбции, приводя к развитию паренхиматозной диффузии.



- Накопившись в звездчатых клетка, вирус поступает через синусоиды в кровь повторно, с развитием вторичной генерализации.
- Клетки печени уже имеют память о вирусе, (сенсibilизированы), они адсорбируют вирусы, и как результат ЦПД - синдром цитолиза и холестаза. Цитопатическое действие усиливают НК-клетки.
- Сопровождается выраженной интоксикацией, прогрессирующей энцефалопатией



# Патогенез гепатита А



## Формы заболевания

- Типичные: легкая, средней тяжести, тяжелая, холестатическая
- Атипичные: безжелтушная, субклиническая, стертая

Вирус не проходит через плаценту и не проникает в грудное молоко



# Иммунитет

- Прочный, длительный, гуморальный
- Купированию цитолитического действия вирусов способствует накопление ранних IgM. Они блокируют проникновение и репликацию вируса. Затем появляются IgG.

# Лабораторная диагностика

Материал: кровь, фекалии, ткань печени.

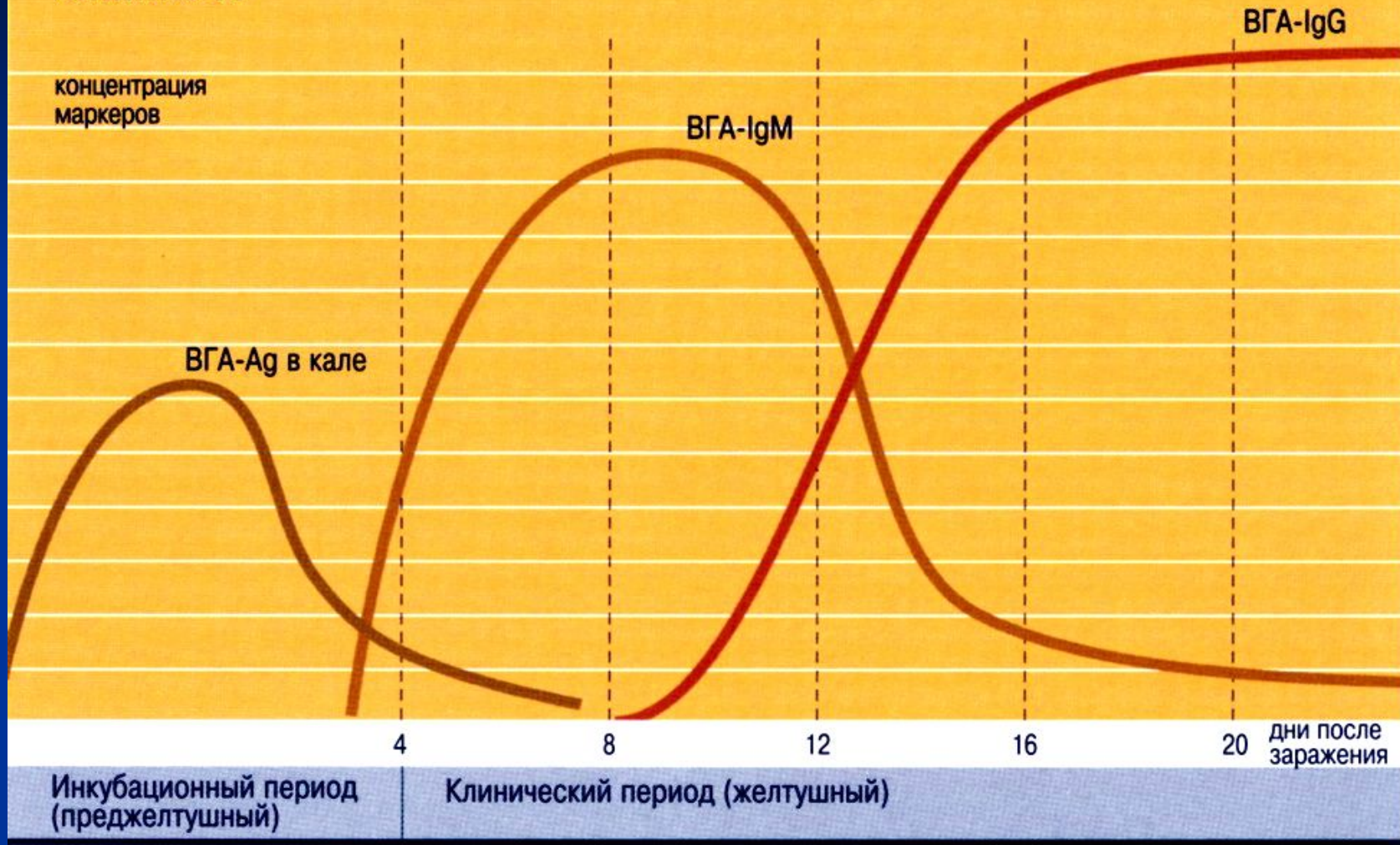
Вирус может быть выделен из кала в последнюю неделю инкубационного периода и первую неделю болезни (в период появления желтухи больной практически не заразен)

- Вирусоскопическое исследование (ЭМ, иммунная электронная микроскопия –ИЭМ, РИФ)
- Обнаружение АГ возбудителя (экспресс-методы): ИФА, РИА
- Генетические (ПЦР)
- Серологическое исследование (РСК, РТГА, ИФА)
- Вирусологическое исследование (применяется редко)

# Серологические маркеры ВГА

| Вирус | Маркеры         | Диагностическое значение                                    |
|-------|-----------------|---|
| HAV   | Анти-HAV<br>IgM | Имеющая или недавно перенесенная инфекция                   |
|       | Анти-HAV<br>IgG | Инфекция в настоящем или прошлом;<br>указывает на иммунитет |

# Динамика серологических маркеров гепатита А



# Специфическая профилактика

Пассивная:

Нормальный человеческий иммуноглобулин  
(вводится в предэпидемический период)

# Средства специфической профилактики гепатита А

| Наименование  | Страна<br>производитель |
|---------------|-------------------------|
| «Аваксим»     | Франция                 |
| «ВАКТ-А»-     | США                     |
| «Геп-А-инВак» | Россия,                 |
| «Харвикс»     | Бельгия                 |

Вакцины сочетаются с календарем прививок.  
Могут применяться с 2-х лет жизни ребенка

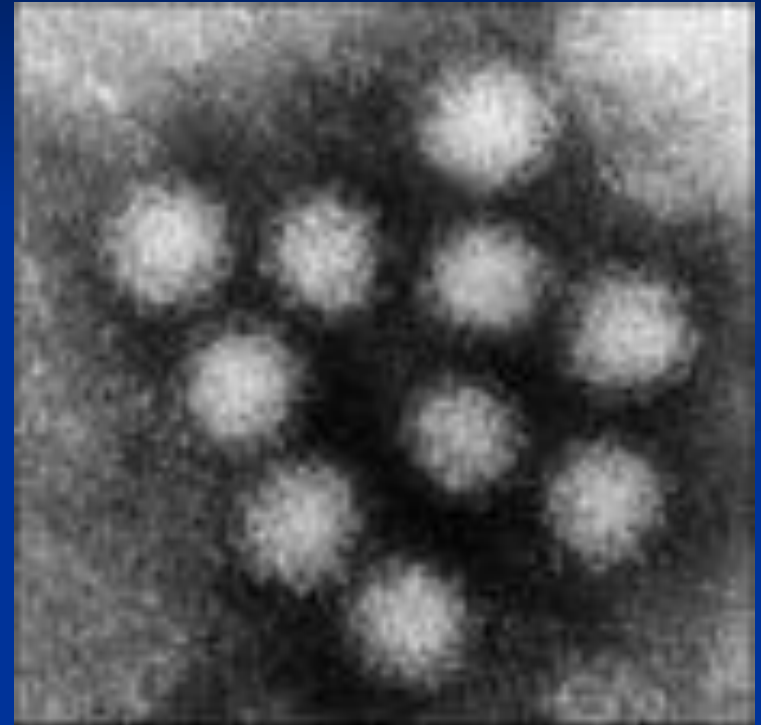
# Гепатит Е

Открыт в 1983 г. Балаяном.

- Семейство – Caliciviridae
- Сферический вирус, диаметр вириона 28-34 нм. Имеет однонитчатую РНК(+). Не имеет суперкапсида
- 1 серотип
- Менее устойчив по сравнению с вирусом ГА



# Caliciviridae



Название получили в связи с наличием на поверхности вириона 32 чашеподобных углублений (calyx – чаша)

# Культивирование

- В организме чувствительных животных.  
(приматы, лабораторные крысы, поросята, овцы).
- Заражение перевиваемой культуры клеток гепатомы.



- Основной путь инфицирования- водный. Вирус способен фильтроваться через почву и проникать в грунтовые воды.

## Особенности ВГЕ

- Инкубационный период от 22 до 60 дней
- «взрывной» характер эпидемий, связаны с источниками водоснабжения;
- Болеют преимущественно люди молодого возраста (15-18 лет)
- Заболевание начинается остро, самочувствие после снижения температуры и появления желтухи не улучшается
- У большинства больных в преджелтушном периоде появляется выраженный болевой синдром, который сохраняется и при появлении желтухи
- Вирус поражает не только гепатоциты, но и почечную ткань, поэтому гепатит сочетается с гломерулонефритом
- У беременных очень тяжелое течение с высокой летальностью (от 30 до 60%)
- кортикостероиды отягощают течение ВГЕ.

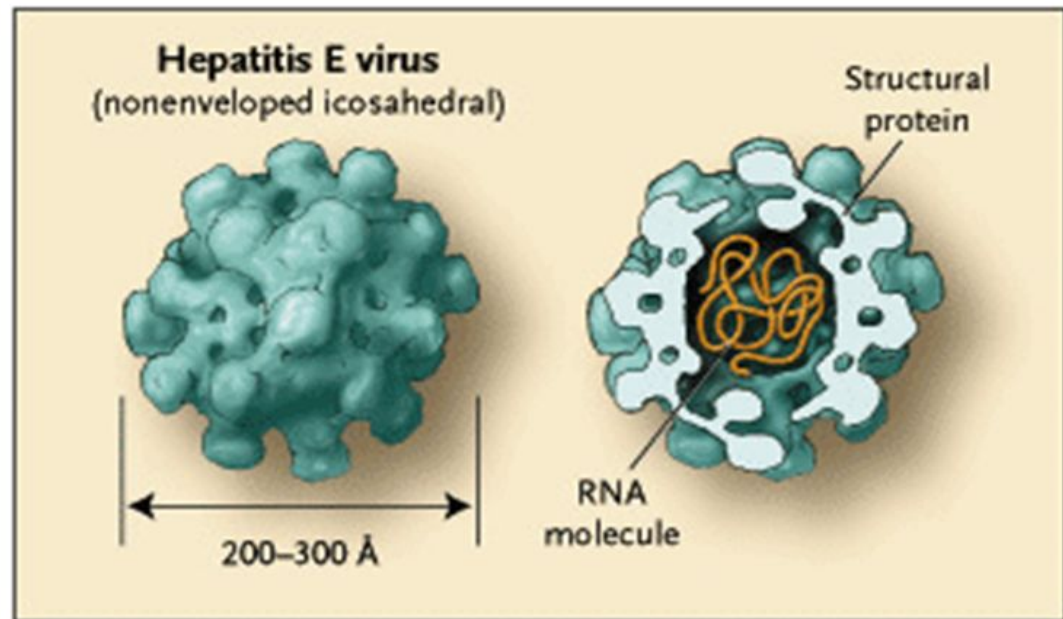
- Поражение печеночных клеток в виде дегенерации и некроза
- У беременных женщин частота смертельных исходов до 20 %. Одна из причин смерти- тромбогеморрагический синдром (ЖКТ, почечные, маточные кровотечения) в следствие нарушения плазменного звена гемостаза

# Иммунитет

- Иммунитет напряженный, типоспецифический
- Антитела к возбудителю появляются через 15 дней.
- Вирус вызывает преходящую иммуносупрессию- угнетение функции лимфоцитов.

# Лабораторная диагностика

- ЭМ, иммуноэлектронная микроскопия
- определение АГ или АТ в сыворотке с помощью иммуноферментного анализа
- ПЦР



# Прогностическая значимость маркеров ВГЕ

- Вирусемия сохраняется до 6 мес, важное диагностическое значение имеет определение вирусной РНК методом ПЦР
- При пункционной биопсии печени, в цитоплазме гепатоцитов, HEV обнаруживается в течение всего периода болезни
- Антитела появляются уже на фоне желтухи
- Существующие тест-системы для ИФА позволяют обнаружить анти-HEV-IgM у 70% больных в течение первых 3–4 нед. желтухи, позже выявляются анти-HEV-IgG в сроки до 15 лет



ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ КОНЦЕНТРАЦИИ

СИМПТОМЫ

АЛТ

АНТИТЕЛА КЛАССА G

АНТИТЕЛА КЛАССА M

ВИРУС В ФЕКАЛИЯХ

0

1

2

3

4

5

6

7

8

9

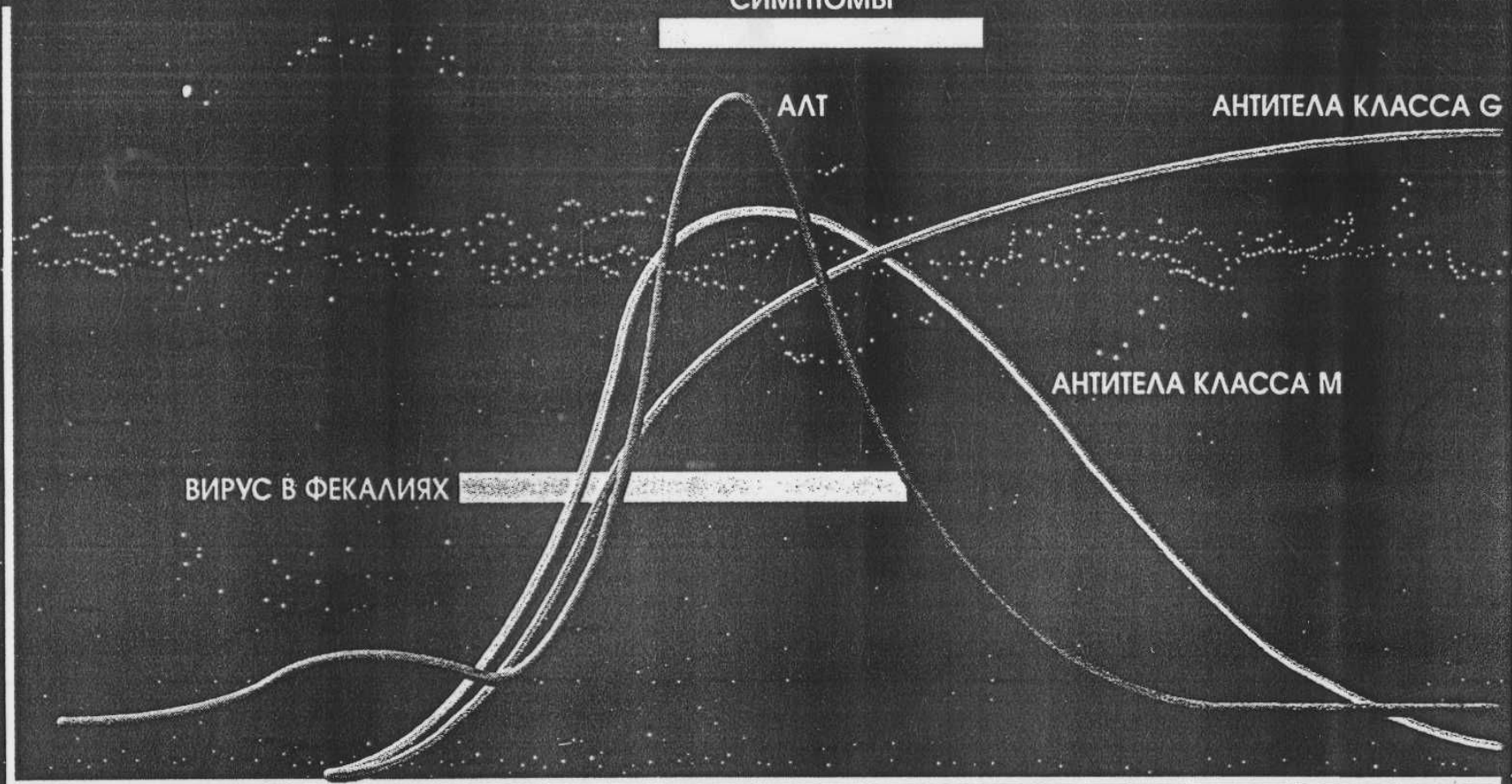
10

11

12

13

НЕДЕЛЯ ПОСЛЕ ЗАРАЖЕНИЯ



# Профилактика

Специфическая:

В 2011 году в Китае была зарегистрирована первая вакцина для профилактики инфекции гепатита Е.

Основу профилактики составляют санитарно-гигиенические мероприятия

# Возбудители парентеральных ВГ

(передающиеся гемоконтактным путем)

ВГВ, HCV, HDV, HGV, HFV, SEN.

С ними связан основной процент хронических гепатитов, циррозов печени и первичных гепатоцеллюлярных карцином.

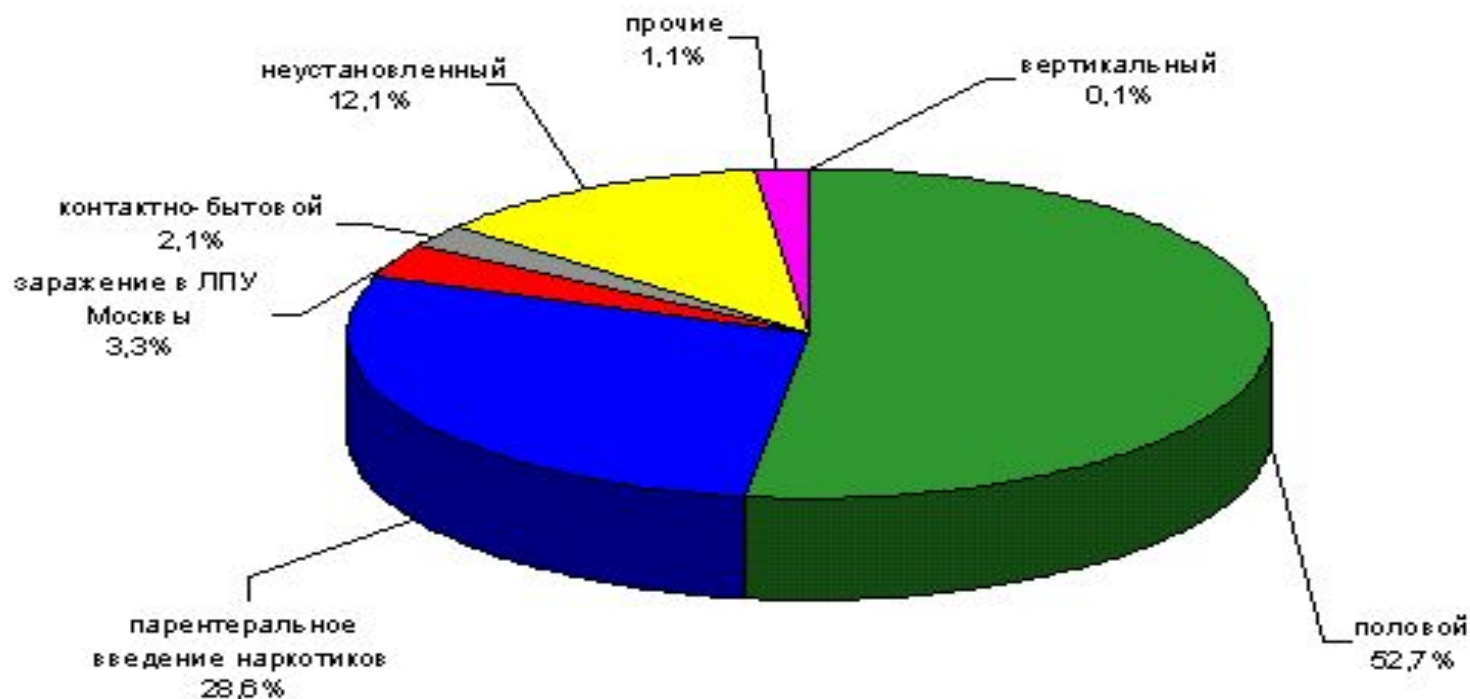
# Вирус гепатита В (HBV)

Открыт: Бламберг – 1963,  
изучен Д. Дейном – 1970 г., назван частицей  
Дейна.

Семейство – *Нерадnaviridae*,  
род *Orthohepadnavirus*

Заболееваемость ВГВ составляет до 30%  
общей заболееваемости ВГ.

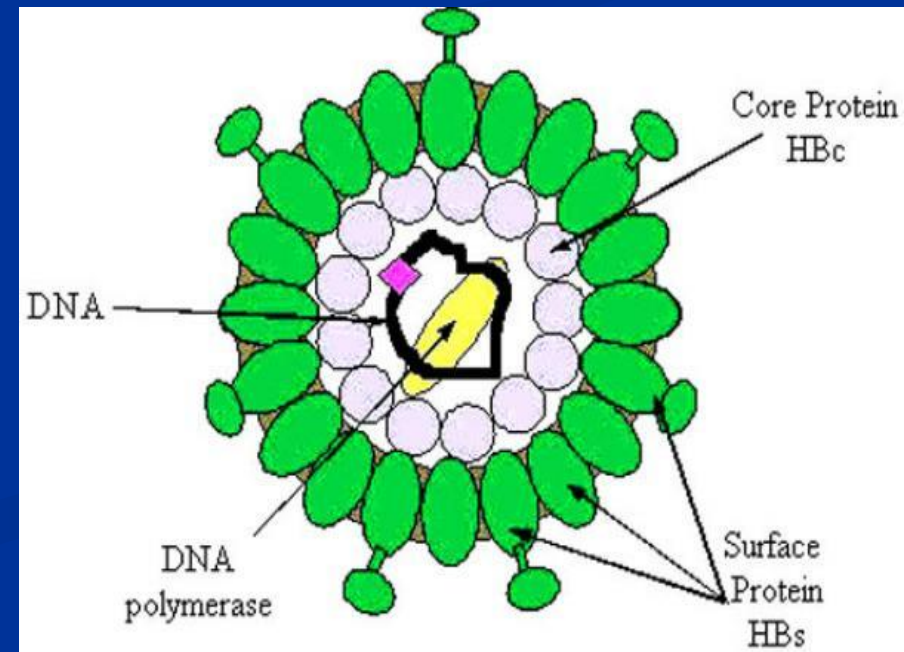
Ежегодно от ВГВ и его осложнений в мире  
умирает около 2 млн. человек.



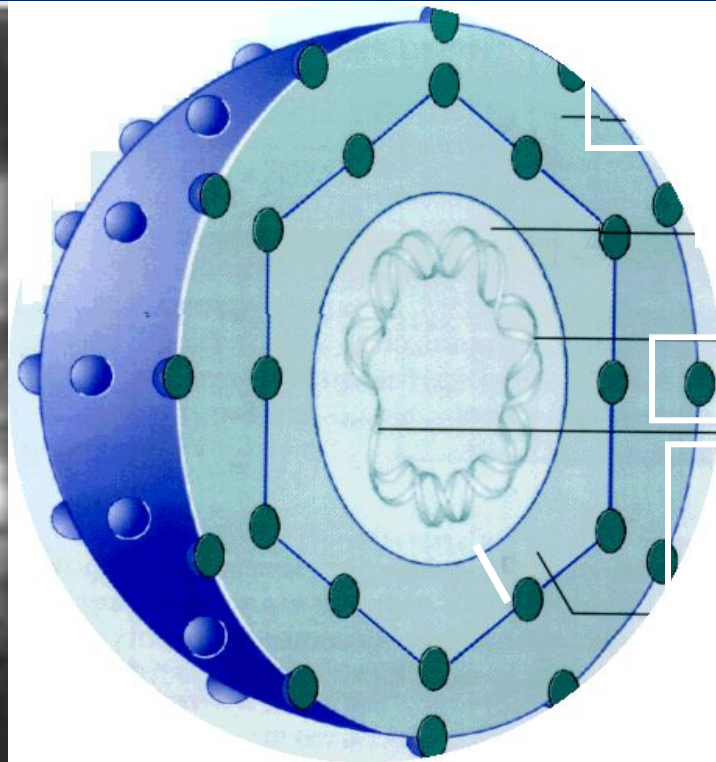
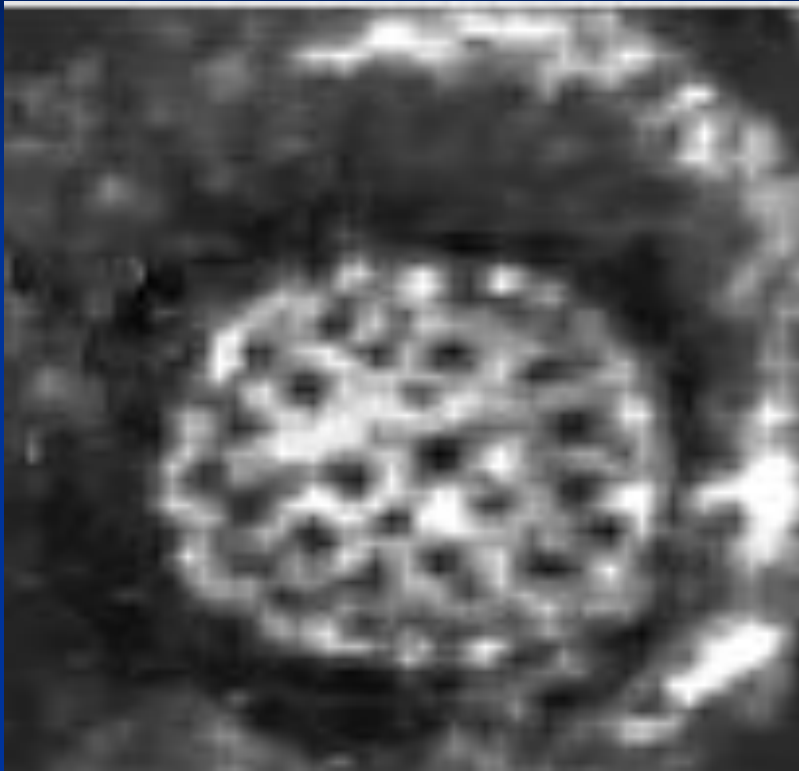
# Морфология HBV

Сложный вирус, сферической формы диаметром 42 нм. Нуклеокапсид в форме икосаэдра состоит из 180 капсомеров, содержит ДНК-дефектную двухспиральную. Одна ее цепь неполная, длина дефекта непостоянна и составляет 15—60 % длинной цепи.

Есть внутренняя оболочка и суперкапсид, ДНК-полимераза – обратная транскриптаза



# Строение вируса гепатита В



sAg

ДНК полимераза

ДНК

HBcAg,  
HBeAg

Внешняя оболочка содержит три белка:

главный(основной), средний и большой

- Основной белок- ассоциирован с НВs-Ag,
- Средний белок определяет доминантный рецептор для сывороточного альбумина
- Большой белок- способствует связыванию вируса с клеткой и проникновению вируса в цитоплазму



В крови больных могут обнаруживаться в другие морфологические типы возбудителя:

- сферические (диаметром 22 нм),
- нитевидные (тубулярные, длиной до 230 нм).

Они не обладают инфекционностью и являются дефектами репликации.



# Агенная структура

В составе вируса гепатита В обнаружено

4 антигена:

HBs, HBc, HBe и HBx.

# HbsAg (австралийский антиген)

Растворимый, обнаруживается в крови, связан с суперкапсидом.

Представлен гликопротеином с липидным компонентом.

В его составе обнаружены полипептидные фрагменты.

Фрагмент (pre-S1) обладает выраженными иммуногенными свойствами, используется для получения вакцин.

Фрагмент (pre-S2) является рецептором, ответственным за адсорбцию вируса на гепатоцитах.

Полипептиды обладают группоспецифическими детерминантами. По этим детерминантам выделяют основные антигенные фенотипы вируса HB.

# Фенотипы вируса НВ

ауw, аур, адw, адr.

- Субтипы вируса имеют важное эпидемиологическое значение

## HBs-антиген (серцевинный)

Связан с нуклеопротеином, находится в ядрах гепатоцитов, и не поступает в кровь.

Тесно связан с ДНК-полимеразой. Играет роль в репликации вируса.

# НВе-антиген

Входит в состав белковой оболочки нуклеокапсида. Отщепляется от нуклеокапсида при прохождении вируса через мембрану гепатоцитов, вследствие чего обнаруживается в крови.

Это антиген инфекционности. Наиболее чувствительный показатель активной вирусной инфекции.

# HBx-антиген

Имеет отношение к раковой трансформации гепатоцитов.

В организме больных гепатитом В синтезируются антитела к трем антигенам HBs, HBc, HBe.

# Резистентность

Высокоустойчив во внешней среде, при температуре 20 °С – 3 мес., при 4 °С – 6 мес., в замороженном виде – 15-20 лет.

Выдерживает обработку 3% хлорамином, 1% формалином, разрушается при обработке перекисью водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).



# Репродукция HBV

не репродуцируется в культурах клеток и куриных эмбрионах. Культивируют в организме шимпанзе.

- Репликация и транскрипция вирусного генома происходит в ядрах гепатоцитов
- Короткая цепь в кольцевой молекуле ДНК достраивается по длинной цепи с помощью ДНК-полимеразы, после чего начинается репликация обеих нитей.
- Необычным является транскрипция с вирусной ДНК молекулы РНК, выполняющей функцию матрицы для синтеза вирусной ДНК. Это происходит при участии фермента обратной транскриптазы.

- Одновременно с вирусного генома транслируется информация для синтеза на рибосомах гепатоцитов НВс- и НВs-антигенов, вирусоспецифических ферментов и капсидных белков. Синтезированные нити ДНК собираются в нуклеокапсиды.
- Интеграция вирусной ДНК в геном гепатоцитов происходит как при острой, так и при хронической инфекции и носит случайный характер. Интеграция может вызывать делеции, транслокации, амплификации в геноме клетки.

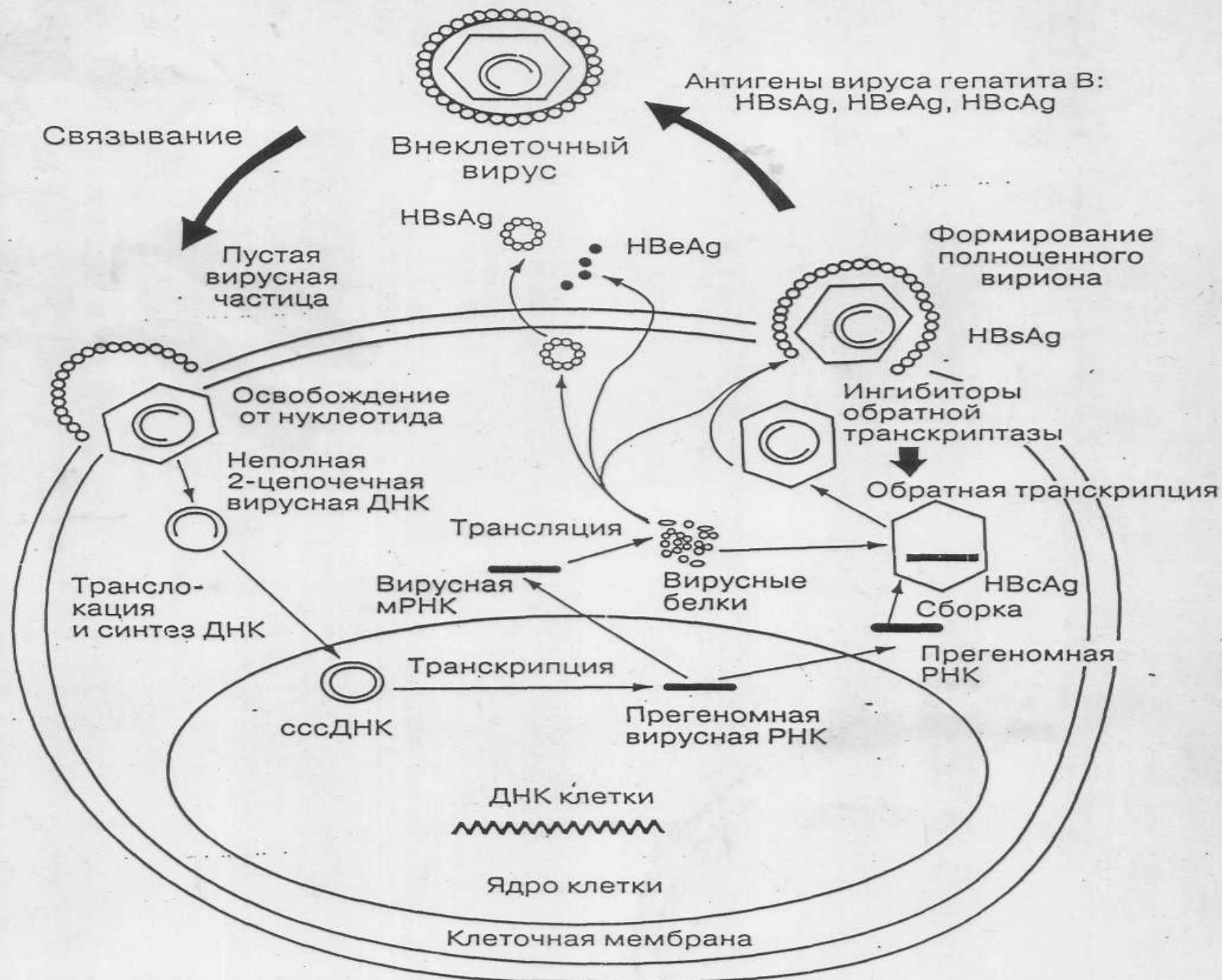


Рис. 1. Жизненный цикл вируса гепатита В и механизм действия ингибиторов обратной транскриптазы

- Зрелые вирионы выделяются путем отпочковывания.

При выходе из клетки они приобретают внешнюю оболочку с НВs- и НВе-антигенами.

# Этиопатогенез

ГВ антропонозная инфекция.

- Механизм передачи гематогенный: через плаценту, молоко - от матери к ребенку, половым путем, искусственным путем при медицинских манипуляциях.
- Инкубационный период в среднем 60-90 дней



- Вирус гепатита В не обладает прямым цитопатическим действием
- патологический процесс в печени возникает не с момента внедрения возбудителя в гепатоциты, а только после распознавания иммунноцитами его антигенов на наружной мембране этих клеток.

- Эпитопы вируса представляются макрофагами иммунокомпетентным клеткам с антигенами HLA II класса и активируют CD4 лимфоциты
- Индукции гуморального иммунитета с синтезом антител. В крови появляются специфические маркеры: антигены возбудителя и антитела к ним.

Поражение клеток печени при гепатите В является иммунообусловленным.

Т-киллеры и НК- клетки атакуют лишь гепатоциты, несущие НВс-антиген: чем больше данного антигена представлено на их мембране, тем интенсивнее они разрушаются. При этом происходит массовый выход вирусов из разрушенных клеток и генерализация инфекции.



- Цитолиз начинается с локальных повреждений мембраны клетки, расстройства внутриклеточного метаболизма и как следствие - гидролитический аутолиз гепатоцитов
- Развитие клеточно-печеночной недостаточности
- Поли системная интоксикация

- При поражении HBV макрофагов и Т-хелперов, возникают дефекты в системе распознавания антигенов (дефект образования интерферона и ИЛ 2, ИЛ 12), что сопровождается развитием иммунодефицитных состояний и развития персистирующих форм гепатита В.

# Особенности ВГВ у детей

- Инкубационный период в среднем 2 мес. Чем младше ребенок, тем короче инкубационный период.
- В патогенезе заболевания имеет место иммунологическая несостоятельность организма ребенка, страдает гуморальный и Т-клеточный иммунитет. Течение гепатита В характеризуется хронизацией процесса, развитием цирроза печени, в тяжелых случаях - печеночно-клеточной недостаточности со смертельным исходом.
- Заболевание не имеет четких проявлений и периодов, протекает в безжелтушном варианте нередко бессимптомно: разрушение печени идет, а ребенок чувствует себя хорошо.

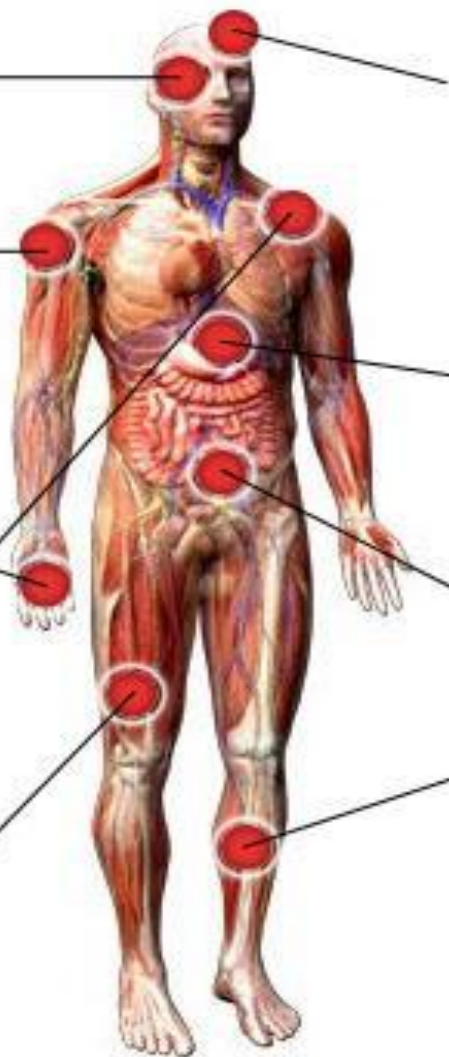
1. Желтуха

2. Сосудистые  
звездочки

3. Пальмарная  
эритема

4. Зуд кожи

5. Нарушение  
свертываемости  
крови



6. Нарушение функции  
работы мозга  
(энцефалопатия)

7. Кровотечения из вен  
пищевода и желудка

8. Асцит

9. Отеки

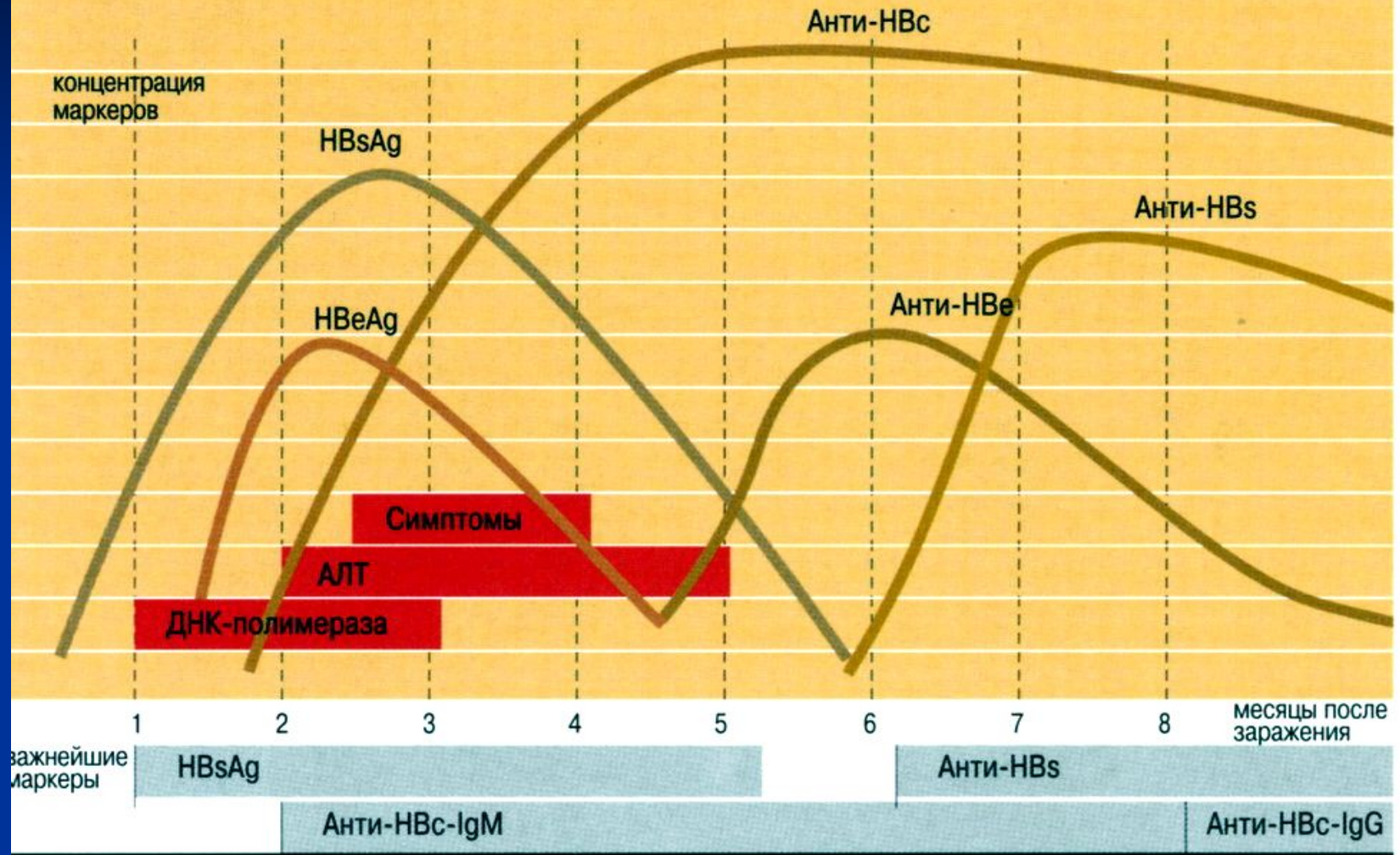
# Лабораторная диагностика

- Серологическая диагностика
  - выявление вирусных антигенов и антител к ним в ИФА, РИА или в реакции обратной непрямой (пассивной) гемагглютинации (РОПГА).
- Генодиагностика: ПЦР- позволяет определить очень низкую степень вирусемии.

# Прогностическая значимость маркеров ВГВ

- HBsAg появляется первым через 1–2 нед после инфицирования, (при сохранении более 7 мес. - угроза хронизации). Наличие только HBsAg не является доказательством болезни (проявление носительства)
- Анти-HBs-IgM появляются на 4–12 нед. после заражения, выявляются после исчезновения HBsAg, Титр нарастает в течение нескольких месяцев, затем их сменяют анти-HBs-IgG, которые сохраняются до 10 лет и более
- HBcAg обнаруживают только в печени при пункционной биопсии.
- Анти-HBc-IgM выявляются в крови с первыми признаками болезни, титр невысок, сохраняются до 1,5–2 лет, анти-HBc-IgG – 5–7 лет.
- HBeAg – антиген инфекционности, показатель остроты процесса, появляется одновременно с HBsAg (при сохранении более 10 нед. - часто наступает хронизация)
- Анти-HBe-IgM появляются после исчезновения HBeAg – начало выздоровления, обнаруживаться в крови до 2 лет, в более поздние сроки выявляются анти-HBe-IgG.

# Динамика серологических маркеров гепатита В



Формы заболевания :

- острые: бессимптомная, безжелтушная, желтушной, 1% фульминантная.

Выздоровление наблюдается в 90% случаев

- хронические (активный гепатит, персистирующий гепатит и бессимптомный.)  
10% заболевших становятся хроническими носителями)



## Сочетания серологических маркеров и лабораторный диагноз ВГВ-инфекции [18]

| Диагноз                            | HBsAg | Анти-<br>HBs | Анти-НВс |     | HBeAg | Анти-<br>HBe |
|------------------------------------|-------|--------------|----------|-----|-------|--------------|
|                                    |       |              | IgM      | IgG |       |              |
| Острый гепатит В:                  | + (-) | -            | +        | +   | + (-) | - (+)        |
| реконвалесценция                   | - (+) | - (+)        | - (+)    | +   | -     | +            |
| выздоровление                      | -     | + (-)        | -        | +   | -     | +            |
| фулминантный гепатит               | + (-) | +            | +        | +   | +     | -            |
| Хронический персистирующий гепатит | + (-) | -            | + (-)    | +   | + (-) | + (-)        |
| Хронический активный гепатит       | + (-) | -            | +        | +   | +     | -            |
| Здоровые носители                  | +     | - (+)        | -        | +   | -     | -            |
| Активная иммунизация               | -     | +            | -        | -   | -     | -            |
| Пассивная иммунизация              | -     | +            | -        | (+) | -     | -            |

Таблица 5

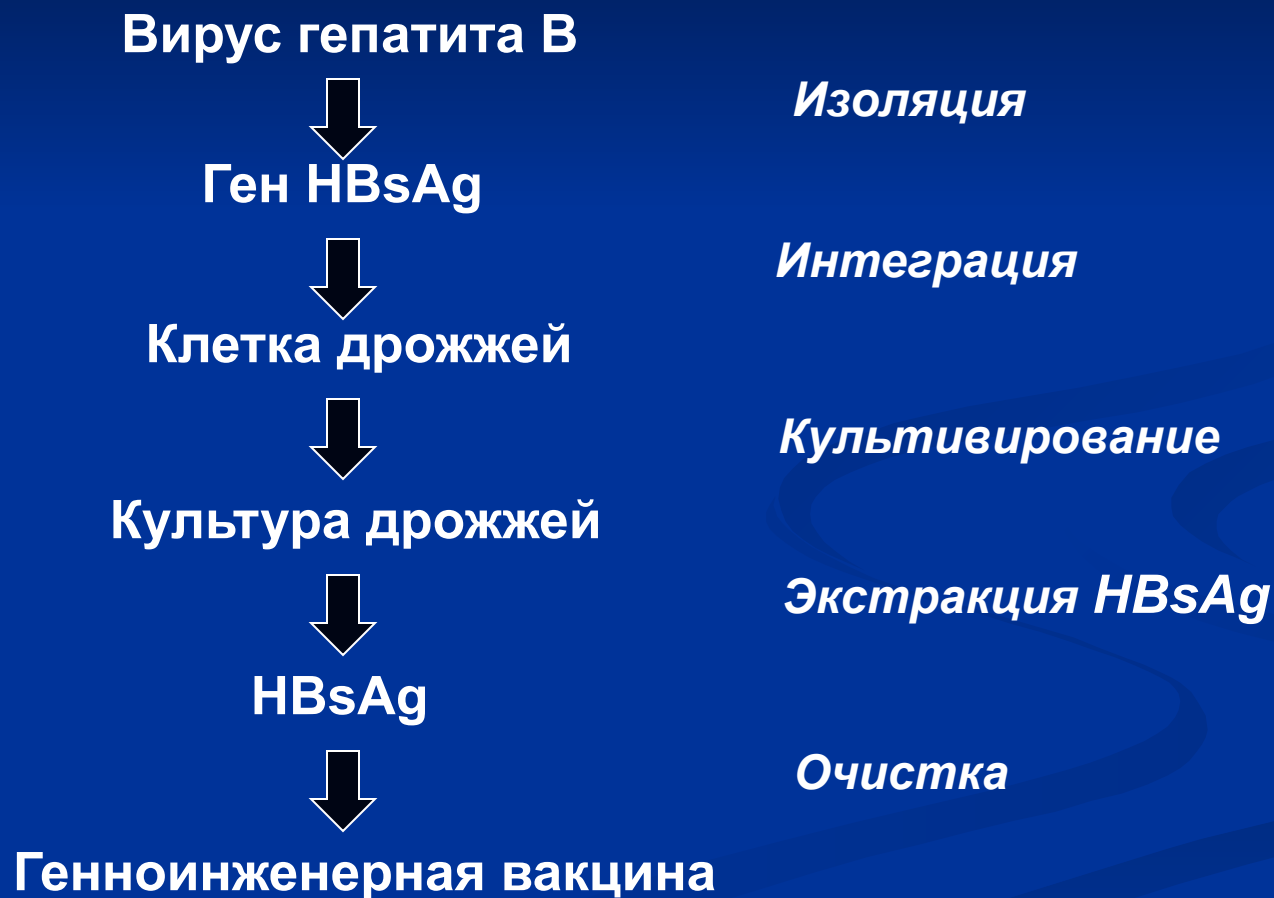
## Серологические маркеры при остром гепатите В у детей [50]

| Серологические маркеры | Период болезни          |                        |                         |                           | Период выздоровления | Серологический статус после выздоровления |
|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------|---|
|                        | начало инкубац. периода | конец инкубац. периода | острая фаза заболевания |                           |                      |   |
|                        |                         |                        | активная репликация ВГВ | конец фазы репликации ВГВ | 3–6 мес.             | годы                                      |
|                        | длительность            |                        |                         |                           |                      |   |
| 4–12 нед.              | 1–2 нед.                | 2 нед. – 3 мес.        |                         |                           |                      |   |
| ВГВ-ДНК                | –                       | +                      | +                       | –                         | –                    | –   |
| HBsAg                  | –                       | +                      | +                       | +                         | +/-                  | –   |
| HBeAg                  | –                       | +                      | +                       | –                         | –                    | –   |
| Анти-НВс IgM           | –                       | –                      | +                       | +                         | +/-                  | –   |
| Анти-НВс (суммарные)   | –                       | –                      | +                       | +                         | +                    | +   |
| Анти-НВе (суммарные)   | –                       | –                      | –                       | +                         | +                    | +/-                                       |
| Анти-НВс (суммарные)   | –                       | –                      | –                       | –                         | -/+                  | +   |

# Профилактика

- Неспецифическая - правильная стерилизации медицинских инструментов, применение одноразовых шприцев. Донорская кровь обязательно исследуется на Hbs-Ag и антител к вирусу гепатита В.
- Специфическая – вакцинация.

# Производство вакцины против ГВ



| № п/п | Название вакцины  | Фирма изготовитель, страна  |
|-------|---|---|
| 1     | Рекомбинантная дрожжевая вакцина против гепатита В                          | ЗАО НПК "Комбиотех", Москва.<br>PN000738/01-2001  |
| 2     | Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная (Эбербиовак НВ)                | ФГУП НПО "Микроген", Москва-Томск.<br>PN000953/01-2002  |
| 3     | Вакцина против гепатита В дрожжевая "Энджерикс В"                           | ООО "СмитКляйн Бичем-Биомед" Московская обл.<br>Р.У.П №011718/01-2000.                                |
| 4     | Вакцина против гепатита В дрожжевая "Энджерикс В"                           | "ГлаксoСмитКляйн Байолоджикалз", Бельгия.<br>№ ПN011718/01-2000                                       |
| 5     | Рекомбинантная вакцина против гепатита В MSD H-B-VAX II                     | Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды.<br>№ ПN 012982/01-2001   |
| 6     | Вакцина для профилактики вирусного гепатита В, рекомбинантная Эбербиовак НВ | Центр Генной инженерии и биотехнологии, Республика Куба. П№ 016144/01                                 |
| 7     | Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная дрожжевая Шанвак В             | Шанта Биотекникс ПБТ Лтд., Индия.<br>№ П № 013018/01  |
| 8     | Рекомбинантная вакцина для профилактики гепатита В Эувакс В                 | LG Life Sciences Южная Корея.<br>№ П-8-242 № 011073   |
| 9     | Вакцина против гепатита В рекомбинантная Регевак В                          | ЗАО Медико-технологический холдинг "МТХ", Москва.<br>№ PN№ 003741/01                                  |
| 10    | Рекомбинантная вакцина против гепатита В I.P.Gene Vac-B                     | Serum Institute of India Ltd.<br>№ ЛС-001140  |
| 11    | Вакцина против гепатита В рекомбинантная (Шанвак)                           | ФГУП "НПО "Микроген" МЗ РФ Иркутское предприятие по производству бактериальных препаратов. №ЛС-001073 |
| 12    | Рекомбинантная вакцина для профилактики гепатита В (Биовак В)               | Вокхард Лимитед, Индия<br>П №015906/01  |

Таблица 1

# Вакцины



**КОМБИОТЕХ®**  
ЗАО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ КОМПАНИЯ

117997, Москва  
ул. Миклухо-Маклая, 16/10  
корп. 71  
тел./факс (495)330-74-29

**Вакцина гепатита В**  
**рекомбинантная дрожжевая**  
суспензия для внутримышечного введения  
10 ампул по 1,0 мл  
взрослая доза

|  | В 1мл содержится: |          |
|--|-------------------|----------|
| HBsAg                                  |                   | - 20 мкг |
| Алюминия гидроксид (Al <sup>3+</sup> ) |                   | - 0,5 мг |
| Мертиолят (консервант)                 |                   | - 50 мкг |

Стерильно

Перед употреблением встряхивать



**КОМБИОТЕХ®**  
ЗАО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ КОМПАНИЯ

117997, Москва  
ул. Миклухо-Маклая, 16/10  
корп. 71  
тел./факс (495)330-74-29

**Бубо®-Кок**  
Вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка  
и гепатита В адсорбированная жидкая  
суспензия для внутримышечного введения  
10 ампул по 0,5 мл

|  | Состав одной дозы (0,5 мл): |           |
|--|-----------------------------|-----------|
| HBsAg                                  |                             | - 5 мкг   |
| Коклюшные бактерии                     |                             | - 10 млрд |
| Дифтерийный анатоксин                  |                             | - 15 Lf   |
| Столбнячный анатоксин                  |                             | - 5 ЕС    |
| Алюминия гидроксид (Al <sup>3+</sup> ) |                             | - 0,4 мг  |
| Мертиолят (консервант)                 |                             | - 50 мкг  |

Стерильно

Перед употреблением встряхивать



## Календарь профилактической вакцинации против вирусного гепатита В

|                   | Сроки вакцинации  |                           |
|-------------------|---|---------------------------|
|                   | 1 схема   | 2 схема                   |
| Первая вакцинация | Новорождённые в первые 24 ч жизни (перед прививкой БЦЖ) | 4-5-й месяц жизни ребёнка |
| Вторая вакцинация | 1-й месяц жизни ребёнка                                 | 5-6-й месяц жизни ребёнка |
| Третья вакцинация | 5-6-й месяц жизни ребёнка                               | 12-13-й месяц жизни       |

# Лечение ВГ

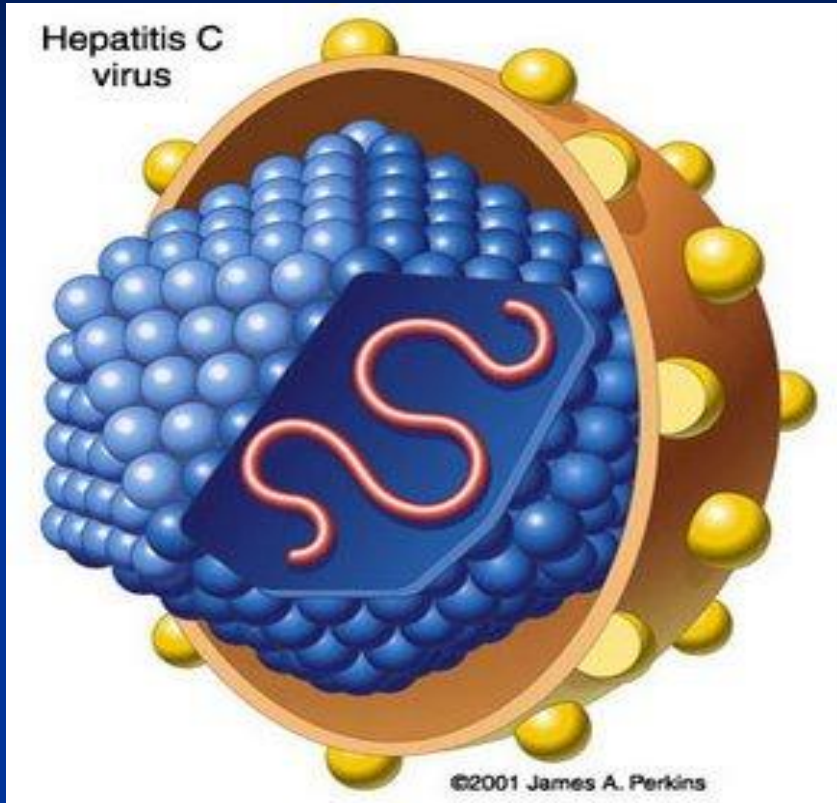
основные препараты- интерфероны (ИФН).

Механизм действия ИФН связан с противовирусным и иммуномодулирующим эффектами (снижение адсорбции, ингибция депротенинизации, индукция клеточных нуклеаз и протеаз, стимуляция интерфероногенеза) с одновременной стимуляцией НLA гепатоцитов, киллерных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов и продукцией нейтрализующих антител.



# Вирус гепатита С

Открыт в 1989 г. Houghton  
Семейство – Flaviviridae

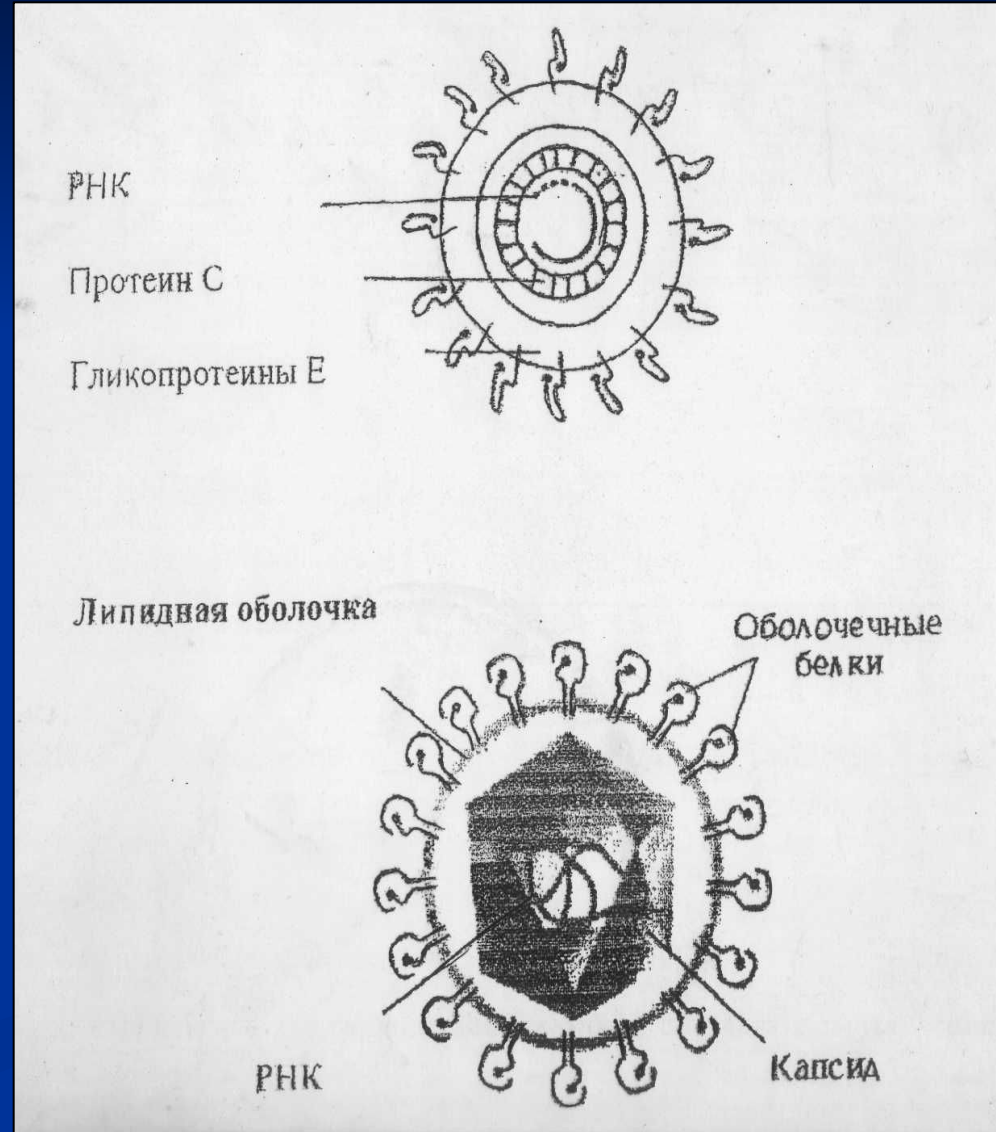


Устойчив к нагреванию до 50 °С, чувствителен к растворителям липидов и УФ, неустойчив во внешней среде

# Морфология НСV

Сложный РНК-вирус,  
d 80 нм, геном  
однонитевая РНК,  
покрыт липидной  
оболочкой.

6 генотипов, более  
100 субтипов



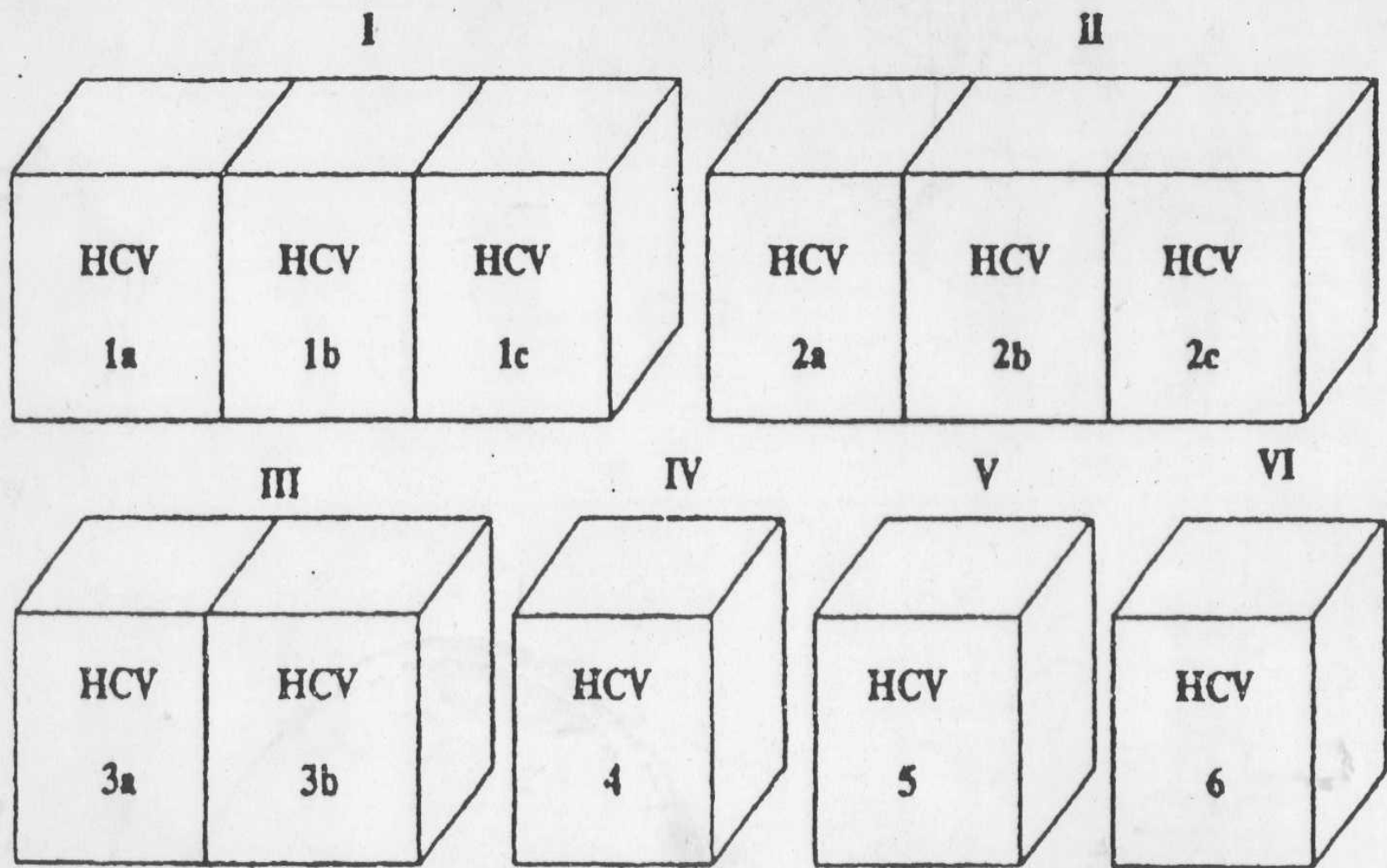
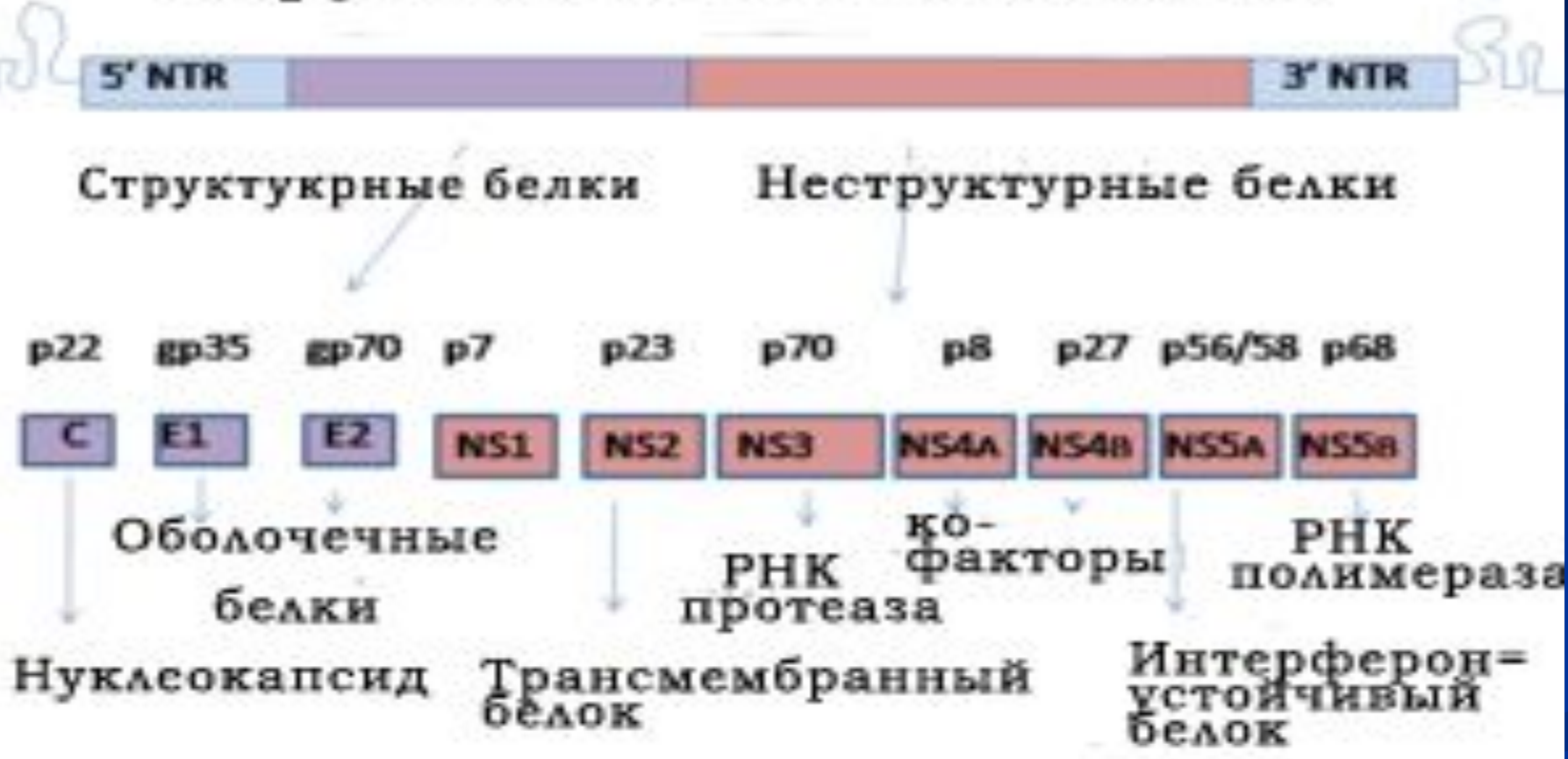
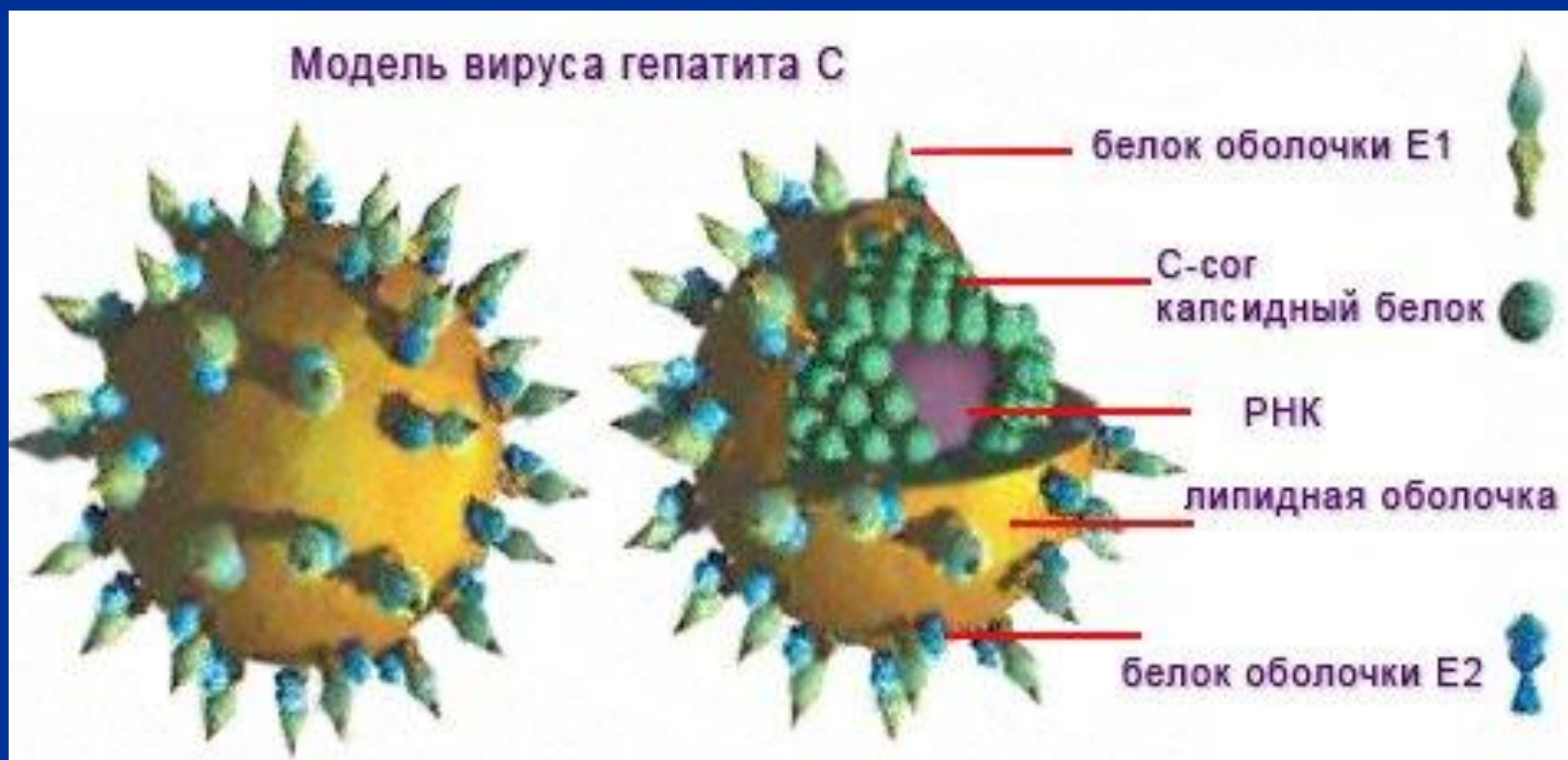


Рис.4. Генотипы вируса гепатита С (классификация P. Simmonds 1995)

# Вирусная РНК гепатита С



- Вирус имеет огромное множество близких, но иммунологически различающихся антигенных вариантов (квазивиды).



# Эпидемиологические особенности ВГС

- чаще возникает у лиц, перенесших переливание крови или её компонентов, реципиентов органов и тканей, наркоманов, ВИЧ-инфицированных
- начинается постепенно, без четко выраженного преджелтушного периода
- протекает преимущественно в виде легких форм, в большинстве случаев дает хронизацию (“ласковый убийца”)
- на фоне “легкого течения” значительно увеличены печень и селезёнка, не соответствующие по своим размерам и плотности тяжести течения и остроте процесса
- HCV-инфекция иногда распознается лишь тогда, когда у больного уже сформировался цирроз печени

# Пути инфицирования

- Трансфузионно
- половым путем
- вертикальным.

# Патогенез

- Локализация в иммунокомпетентных клетках и высокая степень генетической вариабельности обуславливают:
  - длительное выживание
  - диссеминацию вируса ГС в организме,
  - иммунные нарушения, участвующих в патогенезе разнообразных внепеченочных проявлений хронического гепатита С (смешанной глобулинемии и различных вариантов васкулитов).

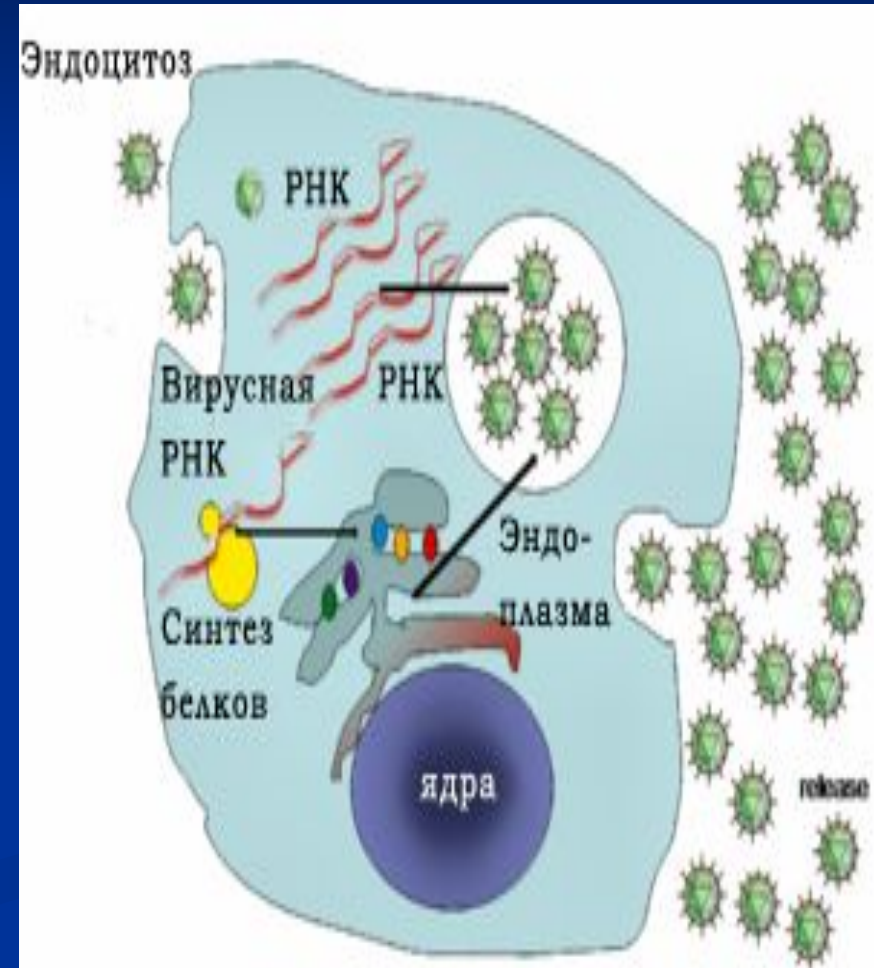


- Наблюдается апоптоз гемопоэтических клеток в костном мозге, развитие неэффективного гемопоэза и цитопении в периферической крови.
- При хроническом HCV в организме синтезируются антитела к различным антигенным структурам, к белку сердцевины и неструктурным белкам HCV. Последние выполняют функции ферментов и участвуют в формировании новых, дочерних РНК вируса.

- Высокая скорость мутации вируса создает постоянную напряженность иммунной системе. Иммунный ответ "размывается", что снижает его защитную активность, затрудняет полное удаление вируса и не предохраняет от повторного инфицирования другими генотипами вируса.

- Образующиеся АТ неспособны  
нейтрализовать вновь и вновь  
появляющиеся антигенные

"квазиварианты" вируса,  
что позволяет ему  
"ускользнуть" от  
иммунного надзора.



- Полипротеин взаимодействует с вирусной и клеточной протеазой для производства трех структурных и семи неструктурных (NS) белков. РНК формируется с помощью РНК-зависимой полимеразы NS5B, которая производит отрицательную цепь промежуточных РНК.
- Отрицательные цепи РНК затем служат шаблоном для производства новых позитивно-ориентированных вирусных геномов.

# ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТА С



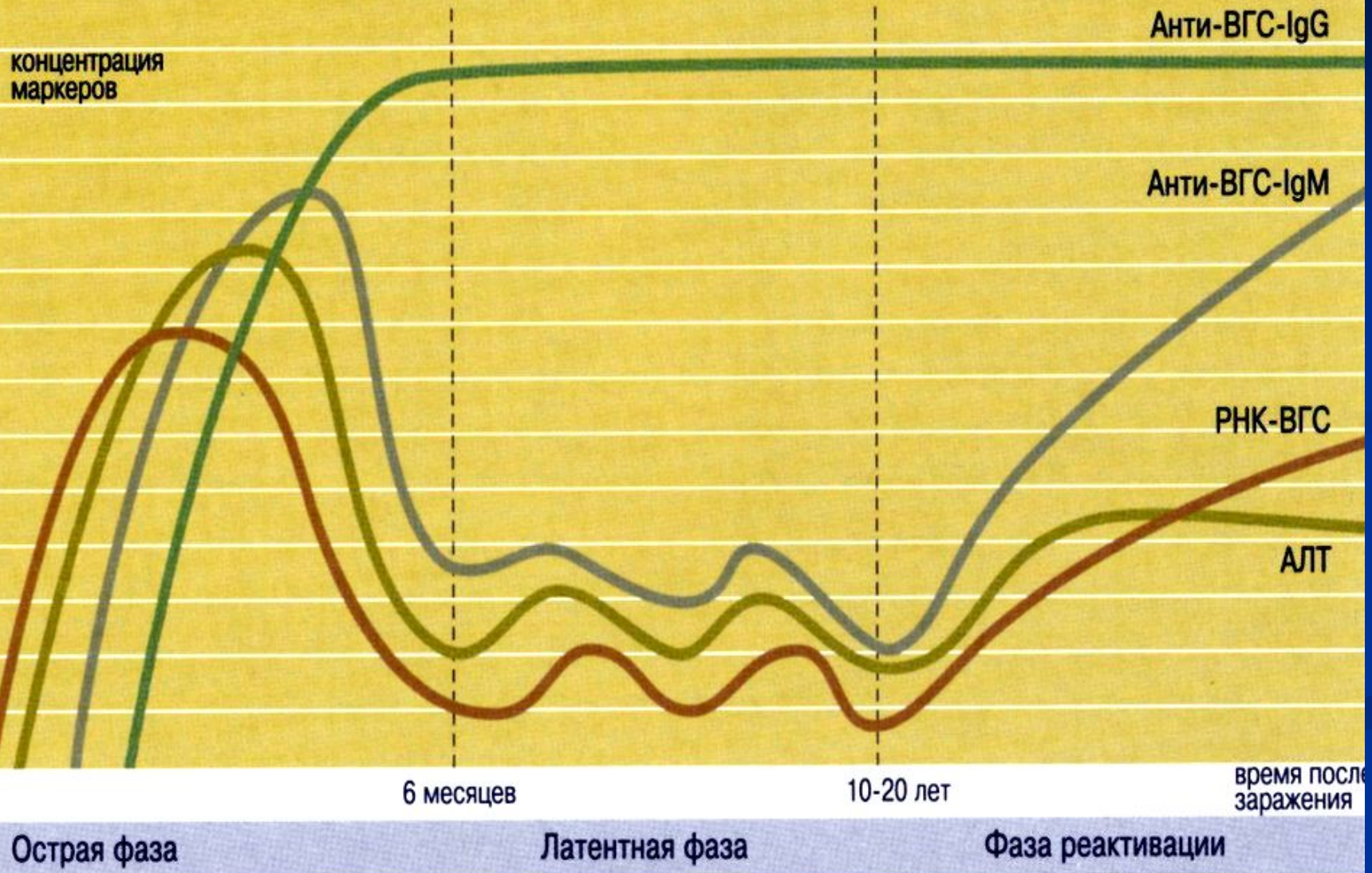
# Лабораторная диагностика

Таблица 11

Серологические маркеры при остром гепатите С [50]

| Серологические маркеры | Период болезни          |                        |                         |                           | Период выздоровления | Серологический статус после выздоровления |
|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------|---|
|                        | начало инкубац. периода | конец инкубац. периода | острая фаза заболевания |                           |                      |   |
|                        |                         |                        | активная репликация ВГС | конец фазы репликации ВГС | 3–6 мес.             | годы                                      |
|                        | длительность            |                        |                         |                           |                      |   |
|                        | 4–12 нед.               | 1–2 нед.               | 2 нед. – 3 мес.         |                           |                      |   |
| ВГС-РНК                | -                       | +                      | +                       | -                         | -                    | -   |
| Анти-ВГС IgM           | -                       | -                      | -/+                     | +/-                       | -                    | -   |
| Анти-ВГС IgG           | -                       | -                      | -/+                     | +                         | +                    | +/-                                       |

# Динамика серологических маркеров гепатита С



# Прогностическая значимость маркеров ВГС

- Через 1,5–2 нед. после заражения в крови появляется РНК HCV, а еще через месяц – антитела к HCV (при использовании ИФА возможны ложноположительные результаты (гнойно-воспалительные заболевания, алкогольные и аутоиммунные гепатиты и др.)
- Анти-HCV-IgM появляются в крови не только при остром ВГС, но и при обострении хронического, поэтому пока отсутствуют надежные критерии остроты ВГС
- В крови больных обнаруживают IgG анти-HCVcore, анти-HCV NS3, NS<sub>4</sub>, NS5
- ПЦР обладает высокой специфичностью и чувствительностью обнаружения единичных вирусных РНК



# рекомбинантный ИММУНОБЛОТТИНГ (RIBA)

ПЦР- качественная и количественная



# Противовирусная терапия

направлена

- на инактивацию вируса гепатита С,
- нарушение синтеза новой РНК,
- избирательную деструкцию инфицированных клеток.

# Интерферонотерапия

- лейкоцитарный,
- рекомбинантный ИФ-альфа (пегинтрон, альгерон)

Среди препаратов интерферонового ряда наиболее широко применяется интрон А

# Рибавирин

является конкурентным ингибитором инозин-монофосфатдегидрогеназы, что опосредованно сопровождается снижением синтеза вирусной РНК.



Благодарим за внимание!