

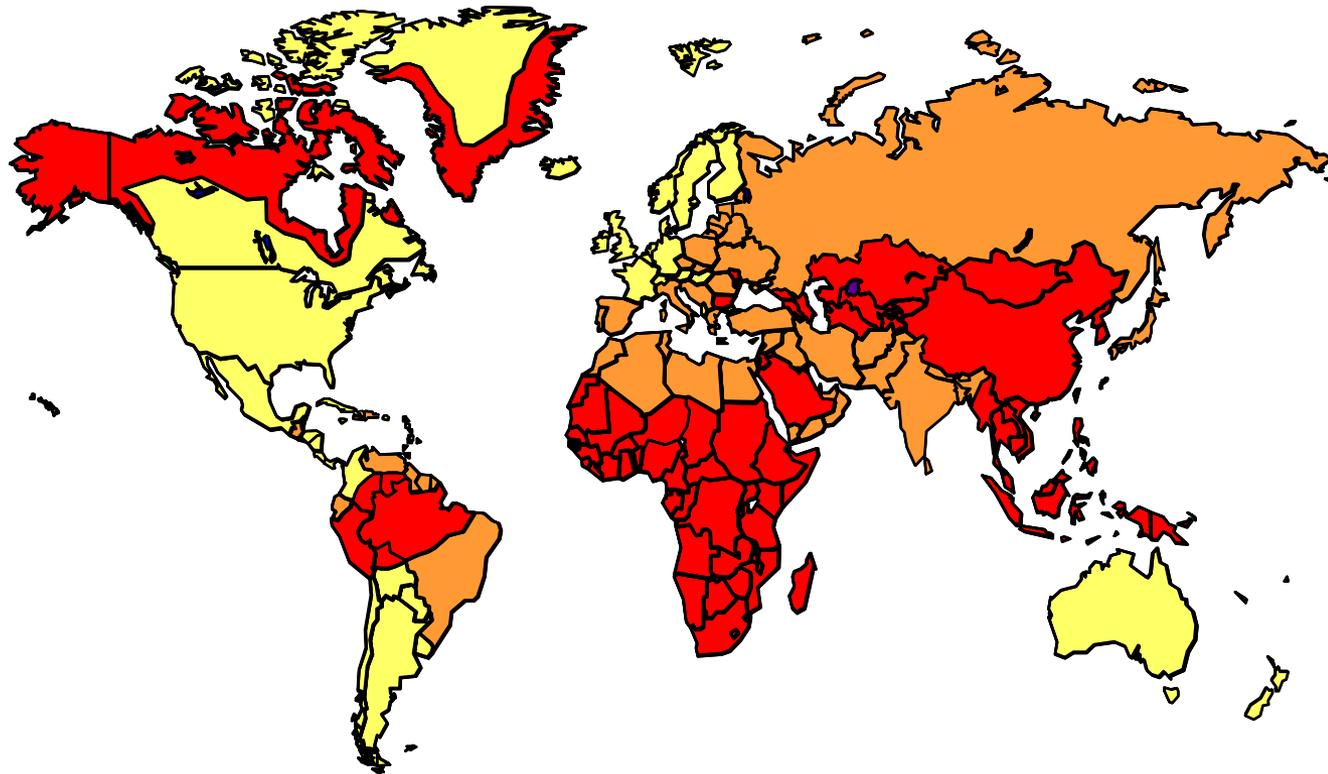
HBV вирусная инфекция

Кузнецов Николай Ильич

СПб МАПО

2011г.

Распространение HBV инфекции



Преобладание
хронической
инфекции

Сохранение риска
инфекции HBV

Основные возрастные группы

- $\geq 8\%$ – Высокое
- 2–7% – Среднее
- $< 2\%$ – Низкое

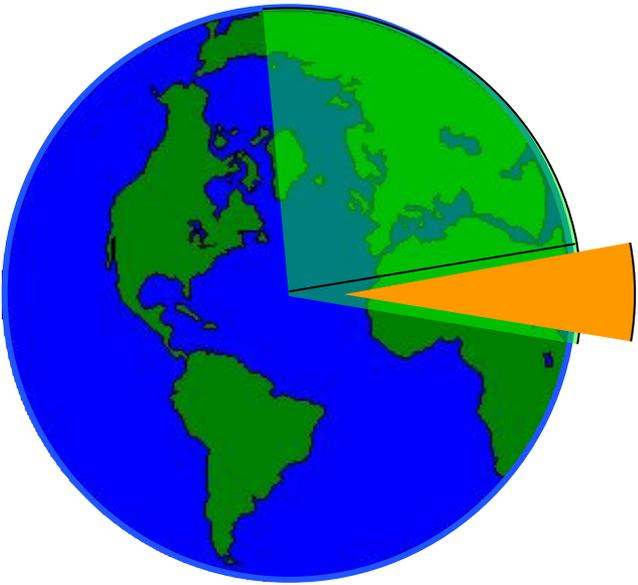
- $> 60\%$
- 20–60%
- $< 15\%$

- Перинатальный и ранний подростковый период
- Ранний подростковый период
- Взрослые

Распространение HBV-инфекции и ее последствия

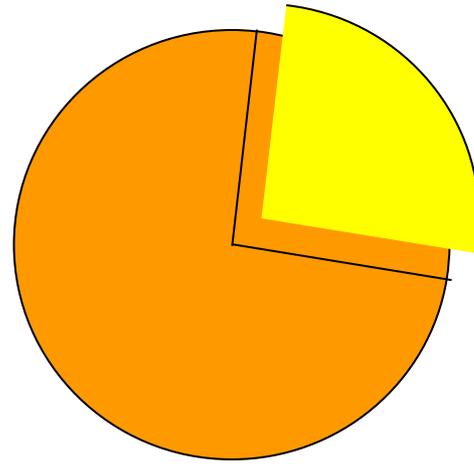
Среди всех причин смерти - HBV занимает 9 место в мире

2 миллиарда инфицированы HBV



Население мира
6 миллиардов

25% умирают от ЦП или ГЦК



300–400 млн. - хроническая
HBV-
инфекция

Распространенность HBV-инфекции в зависимости от возраста инфицирования

- Высокая - инфицирование в перинатальном периоде или раннем детском возрасте- 8% населения, у 70-90% серологические признаки перенесенной HBV-инфекции
- Средняя распространенность HBV-инфекции - смешанные пути передачи вируса (новорожденные, маленькие дети и взрослые)- 1-7%, серологические признаки перенесенной HBV-инфекции у 10-60% людей.
- Низкая распространенность HBV-инфекции - заражение взрослых, относящихся к группам высокого риска. Распространенность менее 1%, признаки перенесенной HBV-инфекции 5-7% людей.

Эпидемиология HBV инфекции

- В России распространенность HBV колеблется от 2 до 7%; Европейская часть – до 2%, восток РФ (Тува, Якутия) до 8-10%
- Число инфицированных в России - **> 15 млн.**

Передача HBV

Вертикальная (перинатальная) передача

Горизонтальная передача

90% инфицированных новорожденных детей становятся хроническими больными

Мать

Норожденный

Носитель инфекции

6% людей, инфицированных в возрасте старше 5 лет, становятся хроническими больными

Реципиент

От ребенка к ребенку
Зараженные иглы
Сексуальные контакты
Медицинские работники
Переливание крови

Структура путей передачи вируса ГВ

- Сексуальные контакты – около 64%
 - Медицинские манипуляции – 7,1 – 9,8 %
 - 30,6% стоматологические
 - 25,8 % единичные
 - 21,9 % множественные
 - 1,9% гемотрансфузии
 - 16,3% вмешательства в стационарах
 - 3,5% медицинские работники
- Амбулаторно-поликлинические

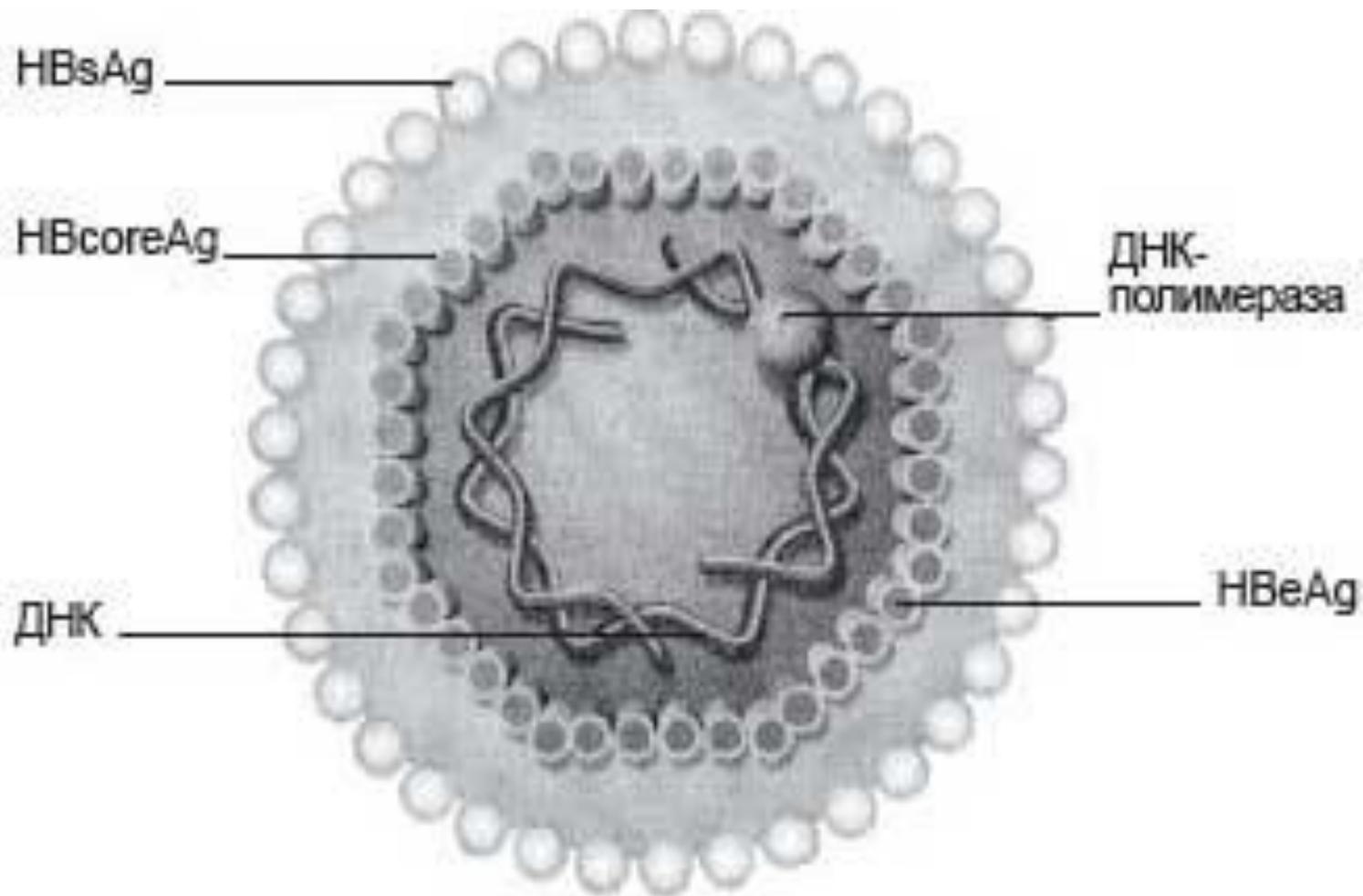
Вирусный гепатит В

- ВГВ – вирусная антропонозная инфекция. Семейство гепаднавирусов, ДНК-содержащий вирус. Вирион ВГВ имеет наружную липопротеидную оболочку и нуклеокапсид, содержащий двунитчатую ДНК и РНК-зависимую ДНК-полимеразу.

Антигенная структура вируса

- Выделяют следующие антигенные системы:
- поверхностный (австралийский) антиген HBsAg
- ядерный антиген (core) HBcAg (обнаруживается в составе нуклеокапсида вириона)
- HBeAg – входит в состав ядра ВГВ
- HBxAg – расположен вблизи оболочки вириона, его роль в генезе инфекции изучается

Структура вируса гепатита В.



Структура HBV

- **Геном – ДНК**
 - **Гены ДНК:**
 - s-ген – HBsAg**
 - c-ген - HBcorAg**
HBеAg
 - p-ген – ДНК-полимераза**
 - x-ген – HBxAg**
- Мутации - s-ген, c-ген, x-ген**

Генотипы HBV

- **Современная классификация включает 8 генотипов**
А, В, С, D, Е, F, G, H.
- **Генотипы В и С преобладают в Азии**
- **генотип А – в Северной Америке и Западной Европе**
- **Генотип D – в Средиземномое и Юге Европе, а также в России**
- **генотип Е в Африке**
- **генотип F в Центральной и Южной Америке**

География распространения генотипов ВГВ (А - Н)

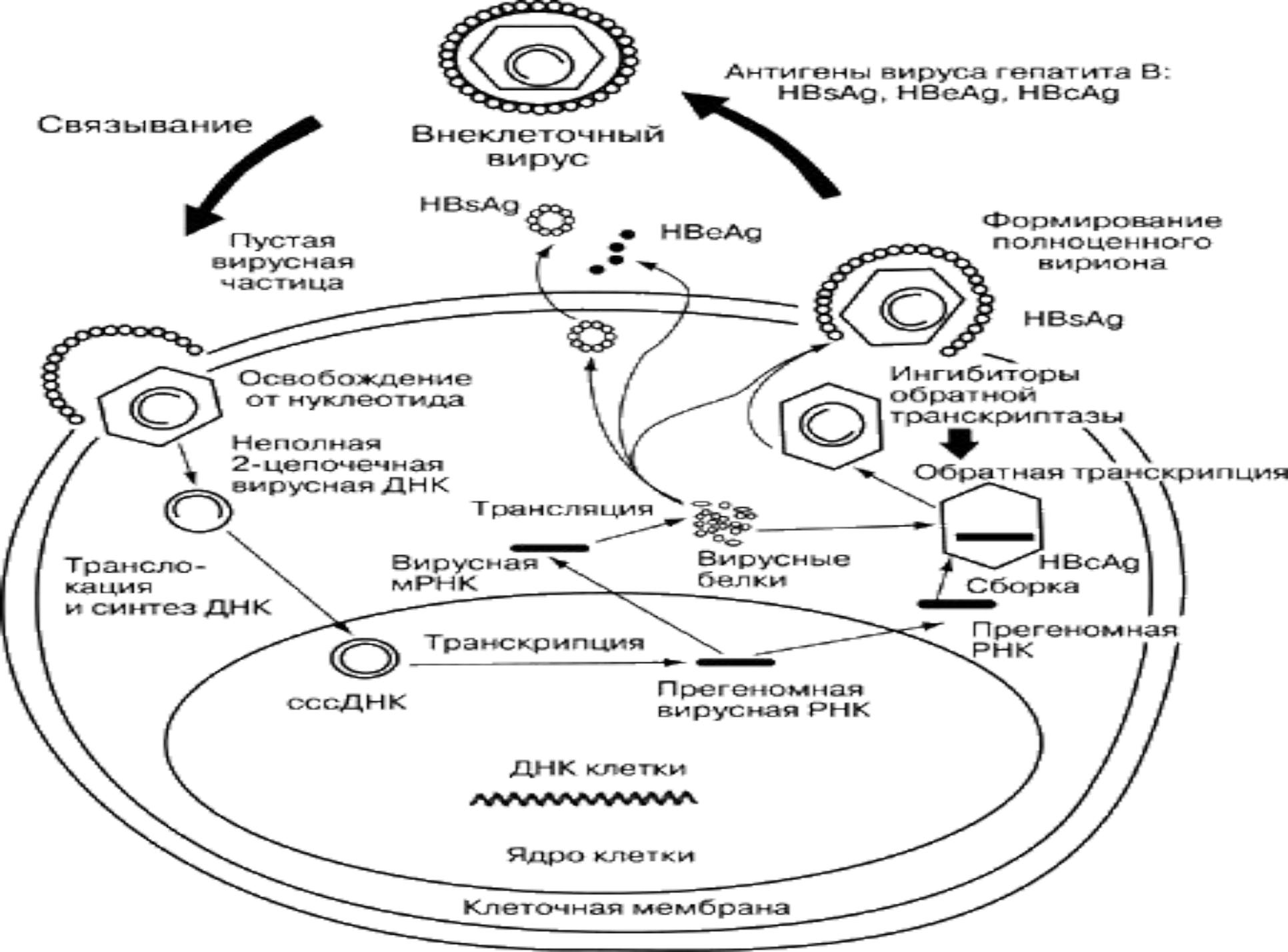


Характеристика вируса гепатита В

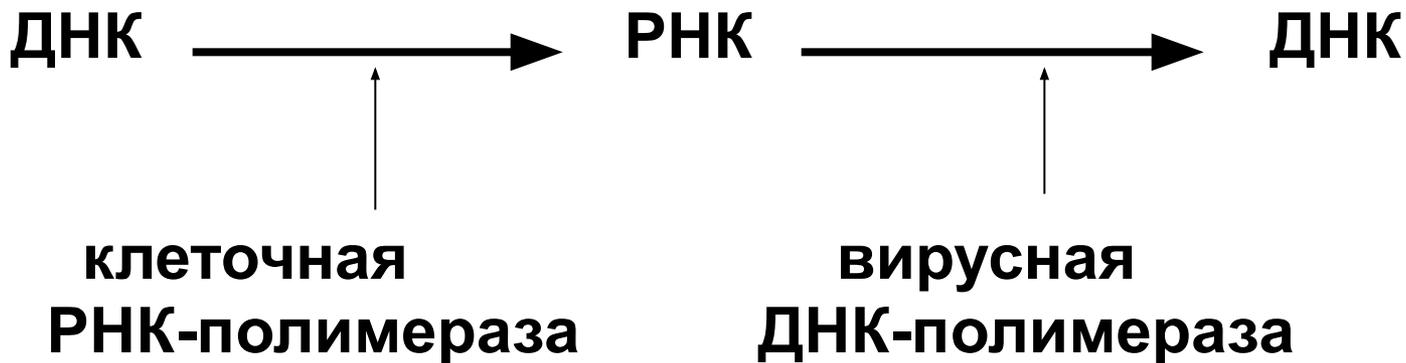
- Устойчив к различным физическим и химическим факторам: низким и высоким температурам, многократному замораживанию и оттаиванию, длительному воздействию кислой среды.
- Инактивируется при 180°С в течении 1 ч, при комнатной температуре сохраняется в течение 3 мес., в замороженном виде – 15–20 лет.

Характеристика вируса гепатита В

- В организме человека взаимодействие с клеткой реализуется двумя путями –репликативным или интегративным
- Обладает высокой вариабельностью
- Скорость репликации 10^9 , скорость накопления в крови 1000 вирионов в день, период полу-жизни 26,4 ч., в 1мл крови может быть около 10^{12} вирионов, минимальное количество крови 0,0001 мл
- В сыворотке крови больного при хронической HBV-инфекции содержится вплоть до 200 млрд вирионов
- Период полу-жизни инфицированного гепатоцита от 10 до 100 дней



Репликация HBV



Фазы: Репликация
Интеграция

ковалентно замкнутая циркулярная ДНК вируса (сссДНК) – матрица для синтеза вирусной РНК, которая определяет синтез белков

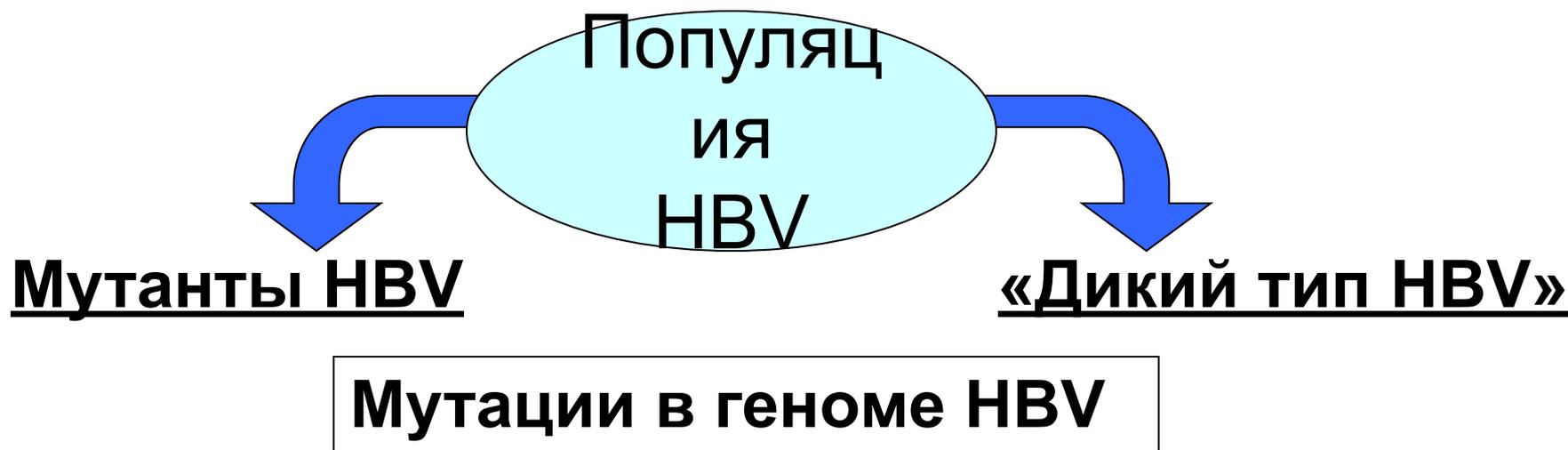
Мутации генома HBV

- По частоте развития мутаций HBV занимает промежуточное положение между ДНК- и РНК- вирусами
- Число мутаций составляет приблизительно 2×10^4

Мутации генома HBV

- мутации могут затрагивать любой участок генома вируса
- не все мутации могут закрепляться, выживают лишь те штаммы вирусов, которые сохраняют способность эффективно реплицироваться

Генетическая изменчивость HBV



Клиническое значение мутаций S-гена

- Развитие HВV-инфекции, несмотря на выработку вакцин-индуцированных антител («вакцин-ускользающий» штамм вируса)
- Отсутствие эффекта от введения HВIg для профилактики реинфицирования в посттрансплантационном периоде

Клиническое значение мутаций S-гена

- Уменьшение синтеза HBsAg приводит к снижению его концентрации в крови до неопределяемого уровня
- Нарушение секреции HBsAg в кровь и его накопление в гепатоцитах может привести к развитию фульминантного гепатита
- Один из возможных механизмов онкогенеза при хронической HBV-инфекции

Клиническое значение мутаций С-гена

- Развитие HBeAg-негативной хронической HBV-инфекции
- Развитие иммунологической толерантности и хронизации процесса вследствие ускользания вируса от иммунного надзора организма.

Клиническое значение мутаций С-гена

- Развитие более активных и фульминантных форм хронической НВV-инфекции
- Развитие устойчивости к противовирусной терапии. После отмены терапии отмечается очень высокий процент рецидивов (60-90%)

Pre-core штамм ВГВ обнаруживается повсеместно, однако наиболее часто он встречается в Средиземноморском регионе (от 40 до 80%) и в Юго-Восточной Азии (от 40 до 50%)

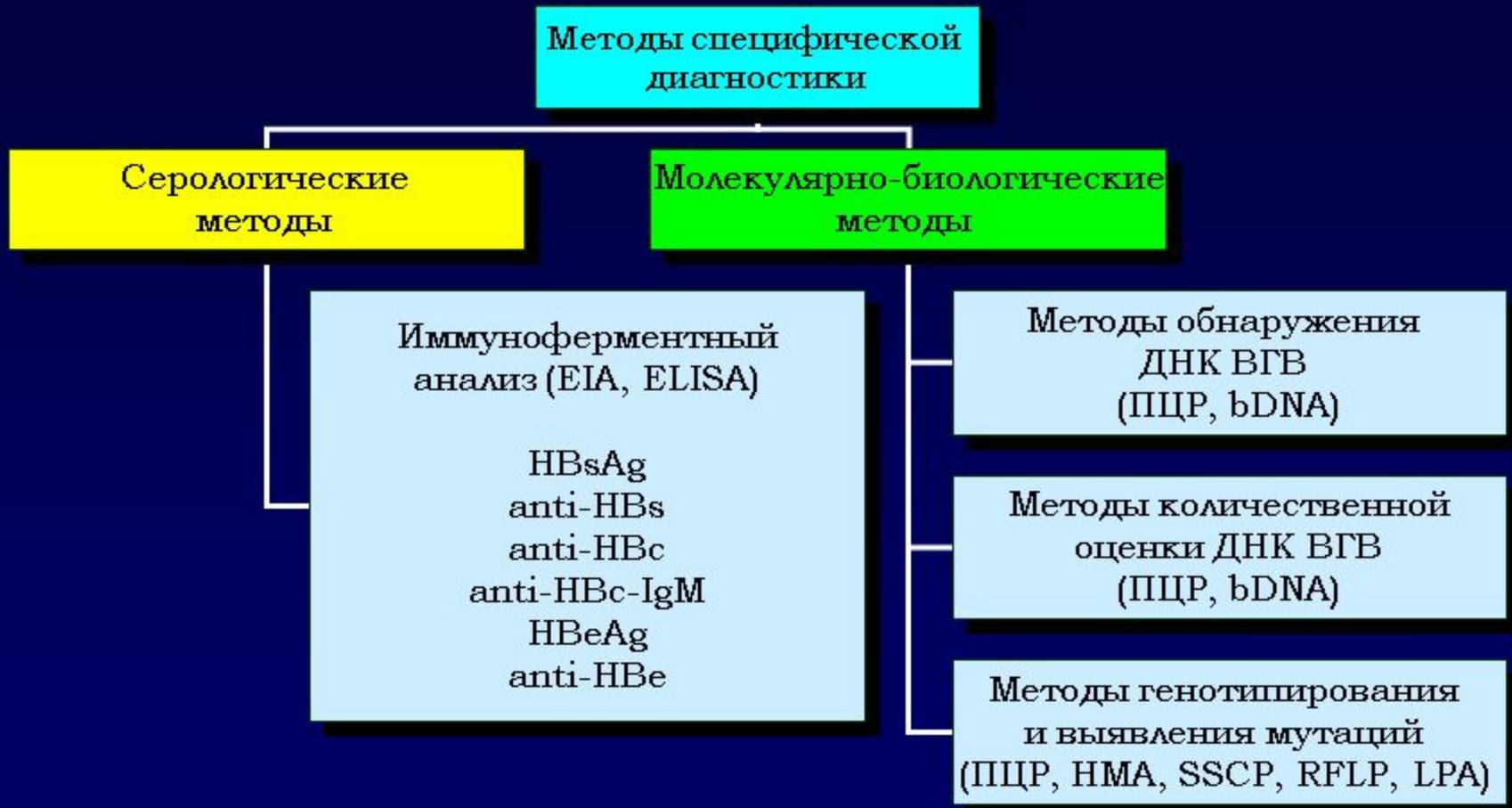
Мутации в X-гене

- В настоящее время недостаточно изучены
- Могут изменять скорость репликации вируса
- Уменьшение репликации может приводит к состоянию латентной HBV-инфекции, без экспрессии в сыворотки крови основных антигенов вируса
- Связаны с процессами онкогенеза?

Маркёры вируса гепатита В

- Вирусные антигены HBsAg и HBeAg
- антитела: анти-HBcoreIgM, анти-HBcore анти-HBe, анти-HBs.
- антиген HBcoreAg – в биоптатах печени в ядрах гепатоцитов

Методы специфической диагностики ВГВ-инфекции



HBsAg

- При ОГ HBsAg может быть выявлен в крови - в инкубационный период ГВ и в первые 4–6 недель клинического периода.
- Присутствие HBsAg более 6 мес. - фактор перехода болезни в хроническую стадию.
- Ложноотрицательные результаты
 1. концентрация HBsAg в крови чрезвычайно мала, например, на ранней стадии инфекции или перед прекращением циркуляции HBsAg в крови, а также при микст-инфицировании вирусами гепатитов В и С или ВГВ и ВИЧ.
 2. применяемые диагностические наборы неспособны выявлять некоторые субтипы HBsAg,
 3. циркуляция «ускользающих» мутантов ВГВ, экспрессирующих HBsAg с атипичными серологическими свойствами
 4. инфекция может быть латентной(хронические больные с низким титром HBs антигена);

HBsAg

- Концентрация HBsAg в крови больных варьирует в очень широком диапазоне – от 0,01 нг/мл до 500 мкг/мл.
- Синтезируется в цитоплазме гепатоцита.
- При репликации вируса образуется избыток HBsAg.
- На 1 вирусную частицу – от 1000 до 1 000000 сферических частиц HBsAg

анти-НВs

- Сроки появления анти-НВs зависят от особенностей иммунологического статуса больного.
Продолжительность фазы «окна» чаще составляет 3–4 мес. с колебаниями до года
- Раннее появление в острую стадию ГВ, сразу после исчезновения НВsAg прогностически неблагоприятный фактор - угроза фульминантного течения ГВ.
- При ХГВ НВsAg и анти-НВs иногда обнаруживаются одновременно.
- Анти-НВs могут сохраняться пожизненно.
- Анти-НВs обладают защитными свойствами.
- При ОГВ у 15% реконвалесцентов не развиваются;
- В течение 6 лет после ОГ исчезают у 20% переболевших

HBеAg

- При ОГ обнаруживается в крови при первых проявлениях болезни.
- Выявление в крови HBеAg характеризует высокую репликативную активность ВГВ.
- HBеAg считают маркёром высокой инфекционности крови
- У беременных указывает на высокую опасность инфицирования новорожденного ВГВ.
- При ХГВ HBеAg-позитивном - концентрация в сыворотке крови вирусной ДНК выше, чем при HBеAg-негативном, а вероятность волнообразного течения заболевания ниже.
- Наличие в крови HBеAg у больных ХГВ относится к прогностическим факторам развития цирроза печени.

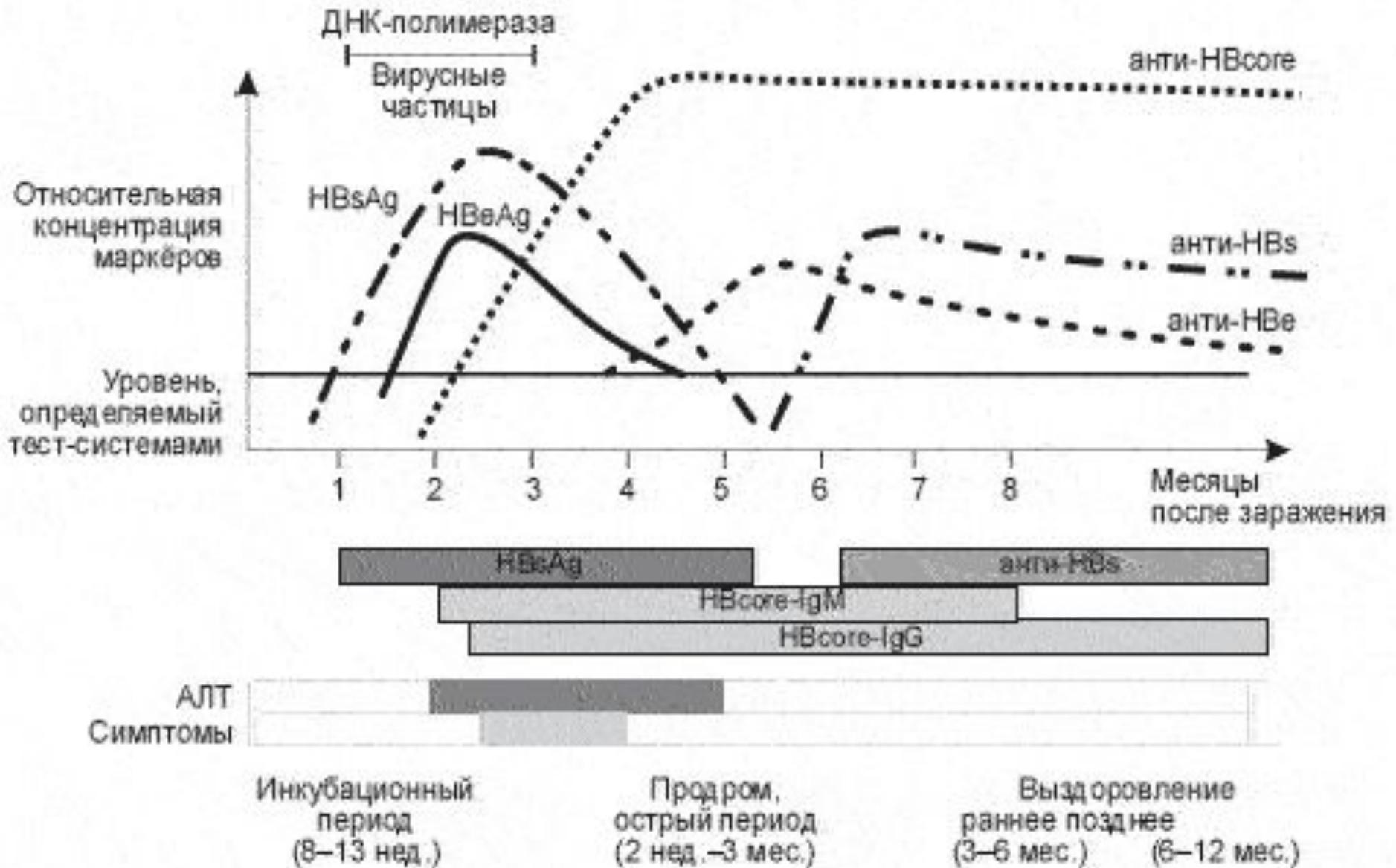
Анти-НВе

- Свидетельствуют о возможно завершённой репликации «дикого» штамма вируса.
- Анти-НВе у больных хроническим гепатитом В и «носителей» НВsАg при положительной реакции ПЦР на ДНК ВГВ следует считать косвенным признаком инфекции рге-соре-мутантом вируса.
- При бессимптомном «носительстве» НВsАg и отсутствии ДНК ВГВ в крови анти-НВе могут рассматриваться как дополнительный показатель неактивной инфекции вирусом дикого типа.
- Установлено, что после перенесенного гепатита В анти-НВе могут сохраняться в крови человека от 5 мес. до 3–5 лет.

Анти-НВscore

- **Анти-НВсJgM**
Появляются в период разгара клинических симптомов, указывают на репликацию вируса.
- Диагностическое значение имеют :
 - * когда диагностика гепатита В производится поздно,
 - * при остром гепатите у больного хроническим гепатитом В
- **Анти-НВс (АнтиНВс IgG) маркер перенесенной или латентной формы инфекции**
 - * анти-НВс могут быть в фазе «серонегативного окна»
 - * в эндемичных по гепатиту В районах у 20% населения
- могут обнаруживаться изолированно при отсутствии других маркеров инфекции
- при анализе сывороток крови, содержащих ревматоидный фактор класса М и НВscore-IgG, возможны ложноположительные результаты;

Динамика серологических маркёров при остром гепатите В.



HBcor Ag- ядерный антиген

Секреция в кровь отсутствует, является сильным иммуногеном, представленным на мембране гепатоцита.

Концевая часть антигена является рецептором для ЦТЛ

При цитолизе инфицированных гепатоцитов в кровотоки попадают молекулы антигена, что способствует образованию анти-НВс

ДНК вируса (HBV DNA)

Выявление HBV DNA свидетельствует о высокой репликативной активности вируса.

При остром гепатите В содержание HBV DNA в крови быстро возрастает в течение инкубационного периода и становится максимальным в начале периода разгара.

Циркуляция ДНК вируса более 5—6 месяцев является неблагоприятным прогностическим признаком и часто свидетельствует о хронизации гепатита В.

Клиническое значение качественных методов молекулярной диагностики

1. Выявление скрытых форм инфекции
2. Выявление мутантных штаммов вирусов
3. Выявление ведущего агента при сочетанных формах вирусных гепатитов

Клиническое значение количественных методов молекулярной диагностики

1. Прогноз течения и исходов заболевания
2. Критерий постановки диагноза
3. Прогноз и мониторинг эффективности противовирусного лечения

Вирусная нагрузка

- 1. Определение вирусной нагрузки в динамике должно проводиться с использованием одной и той же тест-системы и, предпочтительно, в одной и той же лаборатории.**
- 2. Предпочтение следует отдавать тестам с высокой аналитической чувствительностью и широким линейным диапазоном измерений**

Варианты развития HBV инфекции

- Гепатит В – острый или хронический
клинико-морфологические варианты:
от бессимптомных форм до
злокачественных (цирроз печени,
гепатоцеллюлярная карцинома).
Безжелтушные, субклинические формы
инфекции (до 95% случаев)
- Внепеченочные проявления инфекции
(редко)

Рекомендации по обследованию лиц , инфицированных HBV

- Сбор анамнеза с акцентом на наследственность (ГЦК)
- Анализ крови – тромбоциты, протромбиновое время, показатели функции печени
- Оценка репликации – HBeAg, anti-HBe, HBV DNA
- Исключение коинфекции - HCV, HDV, HIV
- Скрининг ГЦК – УЗИ печени, альфа-фетопротеин
- Биопсия печени – определение степени фиброза и ИГА

Патогенез острой HBV-инфекции

HBV не обладает прямым
цитопатическим действием, поражение
печени обусловлено
иммуноопосредованным лизисом
инфицированных гепатоцитов

Механизмы элиминации HBV

- Цитолитический
 - апоптоз инфицированных гепатоцитов
 - некроз инфицированных гепатоцитов
- Нецитолитический
 - внутриклеточная инактивация и
 - уничтожение вируса без гибели клетки

Механизм элиминации HBV

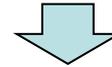
Взаимодействие
инфицированной
клетки с Т-лимфоцитом



Апоптоз
гепатоцитов

Некроз
гепатоцитов

IFN- γ , TNF- α , IL-1



Активация внутриклеточных
механизмов элиминации вируса



Распад mRNA HBV
в ядре гепатоцита

Разрушение капсида
и репликативных
форм HBV в
цитоплазме



Поражение
печени

Элиминация вируса без гибели
клеток печени

Классификация ОГВ

- По выраженности клинических проявлений

Клинические варианты:

- желтушный

- безжелтушный

Субклинический (инаппарантный) вариант

- По длительности и цикличности течения

Острое (до 3 мес)

Затяжное (более 3 мес)

С рецидивами, обострениями (клинические, ферментативные)

Классификация ОГВ

- Формы по тяжести

Легкая

Среднетяжелая

Тяжелая

Фульминантная (молниеносная)

- Осложнения

Острая и подострая дистрофия печени с развитием печёночной энцефалопатии и печёночной комы

- Исходы

Выздоровление, ХГВ, летальный исход

Клиника острого гепатита В

- Инкубационный период от 2 до 6 месяцев
- Соотношение клинически выраженного ОГВ к бессимптомному ОГВ – 1:5
- Ни в продромальную фазу, ни на клинической стадии практически не отличается от гепатита А
- В отличии от гепатита А лихорадка не характерна

Течение и прогноз ОГВ

- Более тяжелое по сравнению с ГА и его трудно предсказать в начале заболевания
- Самоограничивающийся ОГВ- наиболее частая форма
- ОГВ с переходом в хроническую форму, около 6%
- Острый бессимптомный ГВ (появление анти-НВs, анти- НВс через 3 месяца после начала гепатита)
- Острый гепатит с развитием фульминантной формы (до 1%)
- Персистирующий НВsAg (-) гепатит
(АлТ_▲), анти- НВs и анти- НВс (+), ПЦР +ДНК

Приказ МЗ РФ от 31.01.2011 № 51н «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям»

**Все новорожденные в первые 12 часов жизни
(до прививки БЦЖ).**

Схема 0-1-6 (0 – 3- 6)

По эпидемическим показаниям (дети от инфицированных матерей, группа риска).

Схема 0-1-2-12

Плановая вакцинация

- Схема 0-1-6 или 0-1-2-12
- Защитный титр не менее 10МЕ/мл
- Курс вакцинации не более 6 доз
- Пропущенные дозы вакцины, необходимые для завершения курса, можно вводить в течение последующих 4 лет без необходимости вновь начинать полный курс (европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем, 2006г).

Рекомендации ВОЗ по вакцинации ослабленных новорожденных

- Рекомендуется введение специфического иммуноглобулина в дозе 0,06 мг/кг массы тела в течение 12 часов (Гепатект)
- Вакцинация по схеме 0-1-2-12
- Схема 0- и одновременно 0,13мг/кг HBVg -1-6-12 (месяцы) (рекомендации ССД)

Экстренная вакцинация

- Осуществляется в первые 24-48 часов
- Вакцинация через 7 дней от контакта не эффективна
- По эпидемическим показаниям
 - Схема 0-1-2-12- месяцы
 - Схема 0-1-7-21 день – 12 месяцев
 - Желательно введение НВJg в дозе 0,05-0,07 мг/кг внутримышечно и повторное введение через 30 дней

Поствакцинальный скрининг

- Спустя 4-12 недель после окончания вакцинации:
- Анти-HBs кол-во:
 - - если титр Анти-HBs - > 10 МЕ/л, в идеале > 100 МЕ/л
- Иммунокомпетентные взрослые и дети ревакцинация не требуется в течение 15 лет
- Со сниженным иммунитетом или почечной недостаточностью ревакцинация необходима при уровне антител к HBsAg ниже 10 МЕ/л

Нежелательные эффекты от вакцинации

- Местные – болезненность, зуд, эритема, припухлость, образование уплотнений
- Общие реакции – головная боль, субфебрилитет, потливость, лимфаденопатия, гипотония, головокружение, бессонница, ринит, кашель, боли в мышцах и суставах

**Не доказана связь вакцинации с
развитием:**

Периферической невропатии

Синдромом Гийена-Барре

Рассеянным склерозом

Энцефалитом

Противопоказания к вакцинации

- Лихорадочные состояния
- Повышенная чувствительность к дрожжам или к компонентам вакцины
- Местная реакция на введение вакцины – гиперемия более 8 см в диаметре и подъем температуры до 40°C

Не являются противопоказаниями

- Период лактации
- Низкий вес новорожденного
- Физиологическая желтуха
новорожденного

Правила введения вакцины

- Нельзя замораживать вакцину
(возможна агглютинация HBsAg)
- Вакцина вводится только
внутримышечно
Взрослые – в дельтовидную мышцу
Дети – в мышцы бедра

Вакцины, используемые при ВГВ

- **Энджерикс В** - вакцина бельгийского производства (по 10 и 20 мкг). Взрослая дозировка с 19 лет и взрослых.
- **Эувакс В** - (Южная Корея +Франция). Детская доза применяется до 15 лет включительно.
- **НВ-Вах-II ("Эйч-Би-Вакс-2")** – (США-Голландия). Дозировки - по 2,5 (дети до 11 лет), 5 (дети и подростки до 19 лет), 10 (взрослые) и 40 (для пациентов на гемодиализе) мкг.
- **Эбер-Биовак** - производство Института Эбер (Куба) и российского НПО "Вирион".
- **Шанвак В** - вакцина производства (Индия).

Серотип вируса В «adw» - иммунитет хороший, но не оптимальный

- **Комбиотех** - Россия –генотип D, серотип вируса В «ay» (75,7-90%)
- **Бубо-М** - комбинированная (АДС-М+ГепВ) для профилактики у подростков.
- **Бубо-Кок** - комбинированная (АКДС+ГепВ) вакцина для сочетанной профилактики дифтерии, столбняка, коклюша и гепатита В у детей в возрасте от 3 мес. до 6 лет.
- Все дрожжевые вакцины против гепатита В **взаимозаменяемы** .

определение

- Хронический гепатит - диффузный полиэтиологический воспалительный процесс в печени, обусловленный поражением клеток печени, который не завершился на протяжении 6 мес. или не эволюционировал в цирроз печени.

определение

- С морфологических позиций - диффузное воспалительно-дистрофическое поражение печени, которое характеризуется умеренным фиброзом и дистрофией гепатоцитов некрозами паренхимы при сохранении цитоархитектоники долек печени.

Морфологические проявления цитопатического эффекта ВГВ

- «Матово-стекловидные гепатоциты»-
вследствие неэффективной секреции
HBsAg
- «Песочно-ядерные» гепатоциты –
морфологический показатель наличия
HBcAg, отражающим активную
вирусную репликацию

Предрасположенность к хронической HBV

- Развитие хронической HBV-инфекции зависит от возраста пациента на момент заражения.
- новорожденные 90-100%
взрослые – около 5%
- Пол:женский пол – 1-3%
мужской пол – 5-10%
дети – 20-30%
- Иммунный статус: нормальный- 5-10%
сниженный – 30-80%

Механизмы персистенции HIV

- Подавление иммунной системы
инфицирование клеток
периферической иммунной системы с
их последующей гибелью путем
апоптоза**
- Индукция толерантности иммунной
системы
HIVAg угнетает цитотоксический T-
клеточный ответ, направленный на
элиминацию вируса**

Механизмы персистенции HBV

- **Индукция толерантности иммунной системы**
 - **синтез повышенного количества секретируемых в кровь антигенов (HBsAg, HBeAg) приводит к истощению иммунной системы;**
 - **подавление синтеза и секреции провоспалительных цитокинов**

Механизмы персистенции HBV

- **Уход от иммунного надзора организма**
 - **мутации в С-гене изменяют структуру эпитопов, ответственных за стимуляцию Т- и В-клеточного ответа;**
 - **подавление процесса обработки и презентации антигена на поверхности гепатоцита;**
 - **инфицирование «иммунонедоступных» зон (лимфоузлов, селезенки и др.)**

хроническая HBV - инфекция

- При переходе у взрослых в персистирующую инфекцию в печени продолжается вирусная репликация и существует постоянная виремия, хотя титры вируса в печени и крови непостоянны.
- Персистентная HBV-инфекция может быть симптоматической или бессимптомной

Клиника ХГВ

В 2/3 случаев заболевание начинается незаметно и проявляется многообразной симптоматикой:

утомляемость – 67%

неопределенные боли в верхней половине живота – 65%

«ревматические» жалобы

Физикальные данные ХГ у 2/3 больных могут отсутствовать

- ХГВ — динамический процесс. Согласно клиническому руководству Европейской гепатологической ассоциации (EASL — European Association For The Study Of The Liver) по лечению хронического гепатита В течение ХГВ схематично делят на пять стадий, которые не обязательно могут быть последовательными

**ИММУНОТОЛЕ-
РАНТНОСТЬ**

**ИММУНОРЕАК-
ТИВНОСТЬ**

**ИММУННЫЙ
КОНТРОЛЬ**

**фаза
реактивации**

HBsAg+

65-95%

HBsAg-

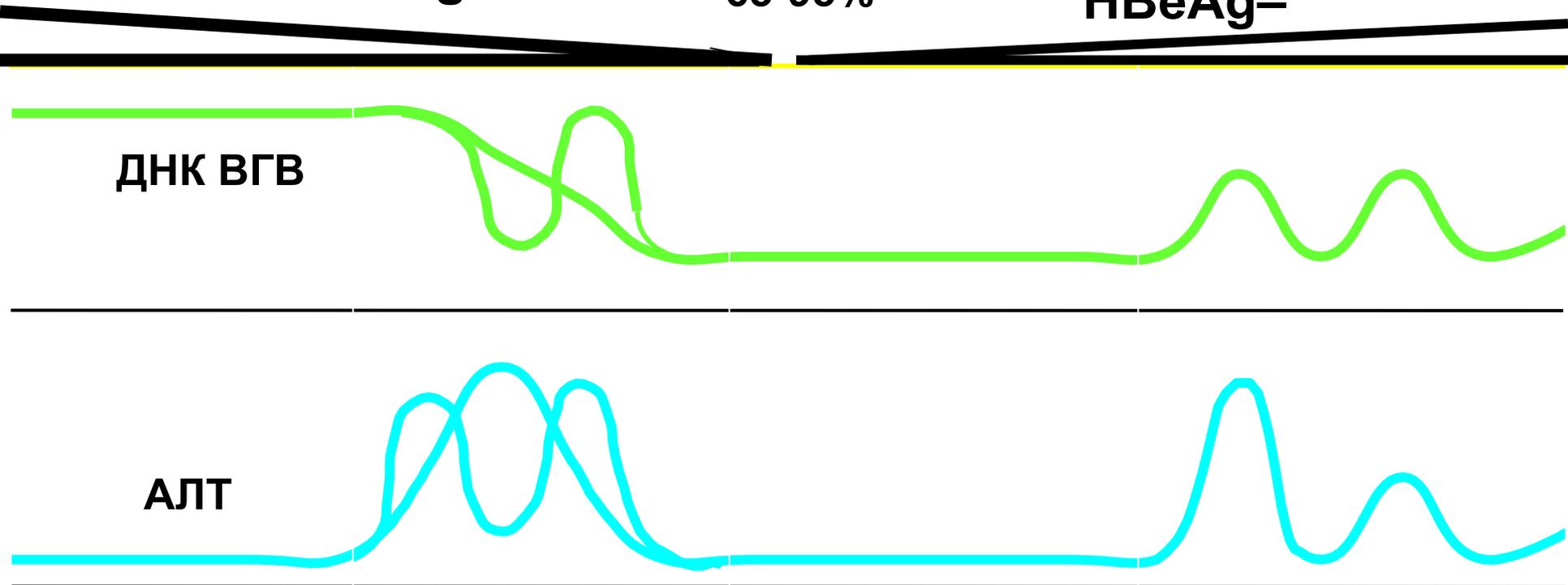
ДНК ВГВ

АЛТ

**HBsAg +
ХГВ**

**Неактивное
«носительство»**

**HBsAg -
ХГВ**



Стадия иммунной толерантности I

- HBeAg-позитивная,
- высокий уровень репликации HBV,
- нормальный или низкий уровень аминотрансфераз,
- отсутствие или умеренные воспалительно-некротические изменения в печени
- отсутствие или медленно прогрессирующий фиброз.
- Частота спонтанной утраты HBeAg очень низкая.
- Выявляется у лиц, инфицированных перинатально или в первые годы жизни.
- Вследствие высокого уровня вирусемии эти пациенты очень контагиозны.

ИММУНОТОЛЕ-
рантность

**ИММУНОРЕАК-
ТИВНОСТЬ**

ИММУННЫЙ
КОНТРОЛЬ

фаза
реактивации

HBsAg+

65-95%

HBsAg-

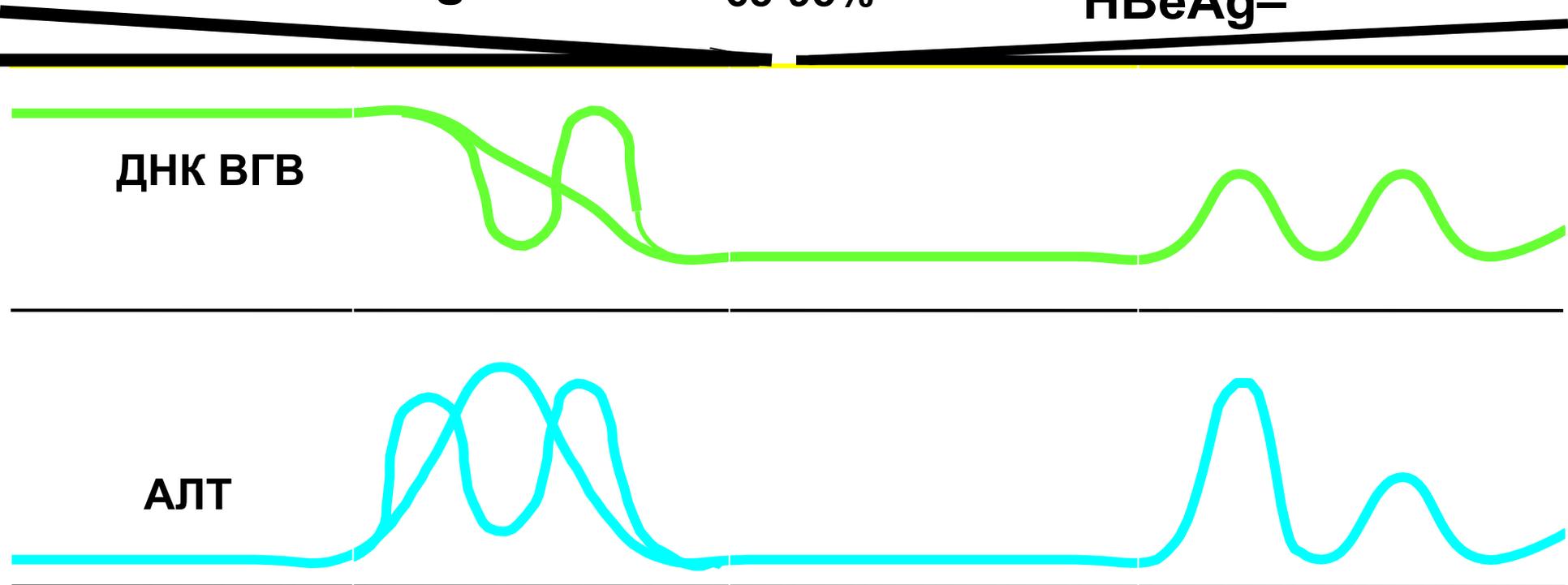
ДНК ВГВ

АЛТ

HBsAg +
ХГВ

Неактивное
«носительство»

HBsAg -
ХГВ



Стадия иммунной реактивности II

- HBeAg-позитивная,
- более низкий уровень репликации
- Повышенный или колеблющийся уровень аминотрансфераз
- Умеренные или выраженные воспалительно-некротические изменения в печени
- Более быстрое прогрессирование фиброза по сравнению с предыдущей стадией.
- Длительность этой стадии — от нескольких недель до нескольких лет.
- Может быть спонтанная утрата HBeAg.
- Может наступить после нескольких лет иммунной толерантности
- чаще у лиц, инфицированных во взрослом возрасте

Стадии течения хронической HBV-инфекции

Иммунный клиренс

Варианты развития

- Активация HBeAg (+) → ЦИРРОЗ
- Формирование HBeAg (-) → ЦИРРОЗ
- Носительства HBsAg → ЦИРРОЗ
- Редко разрешение инфекции

ИММУНОТОЛЕ-
рантность

иммунореак-
тивность

**ИММУННЫЙ
КОНТРОЛЬ**

фаза
реактивации

HBsAg+

65-95%

HBsAg-

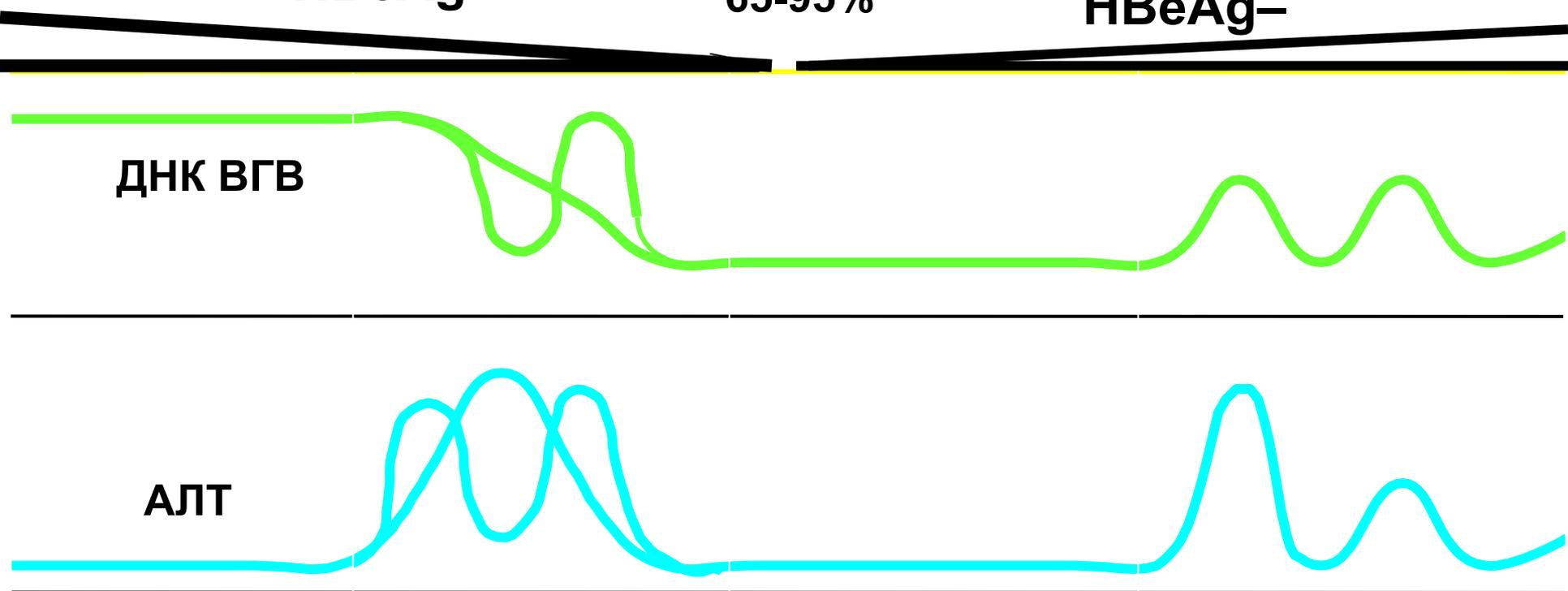
ДНК ВГВ

АЛТ

**HBsAg +
ХГВ**

**Неактивное
«НОСИТЕЛЬСТВО»**

**HBsAg -
ХГВ**



Состояние неактивного HBV-носительства III

- Может следовать за сероконверсией от HBeAg к анти-HBe.
- очень низкий уровень HBV ДНК в сыворотке крови
- нормальный уровень аминотрансфераз.
- За счет иммунологического контроля инфекции долгосрочный прогноз на этой стадии благоприятный с очень низким риском возникновения цирроза печени или ГЦК у большинства пациентов.
- Может происходить спонтанная утрата HBsAg и сероконверсия к анти-HBs-антителам с частотой 1–3% случаев в год, обычно после нескольких лет постоянно не определяющихся HBV ДНК.

Стадии течения хронической HBV-инфекции

Иммунологического контроля при развитии HBsAg носительства

- В крови – HBsAg, анти-HBeAb, анти-HBcor, могут быть анти-HBsAb**
- Уровень HBV DNA в сыворотке крови менее 1000 копий/мл**

Стадии течения хронической HBV-инфекции

Иммунологического контроля при развитии HBeAg негативного гепатита

- Селекция мутантных HBeAg негативных штаммов**
- Сохранение морфологической активности**

ИММУНОТОЛЕ-
рантность

ИММУНОРЕАК-
тивность

ИММУННЫЙ
КОНТРОЛЬ

фаза
реактивации

HBsAg+

65-95%

HBsAg-

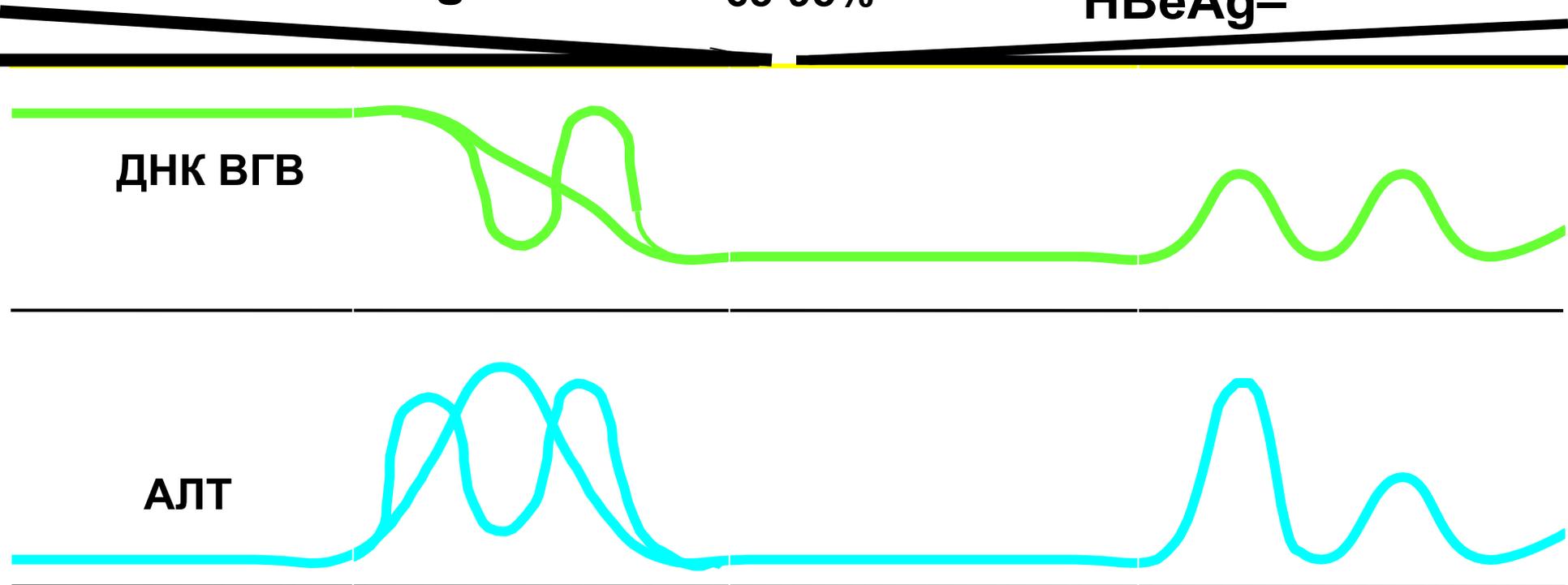
ДНК ВГВ

АЛТ

HBsAg +
ХГВ

Неактивное
«носительство»

HBsAg -
ХГВ



НВеАg-негативный ХГВ IV

- Поздняя стадия течения ХГВ. Характеризуется периодической реактивацией с колеблющимся уровнем НВV ДНК, аминотрансфераз и активным гепатитом.
- Пациенты в этой стадии НВеАg- негативны Трудно отличить истинных неактивных носителей НВV от пациентов с активным НВеАg- негативным ХГВ.
- У истинных неактивных носителей НВV - хороший прогноз.
- У пациентов с активным НВеАg- негативным ХГВ - высокий риск прогрессирования заболевания.
- Оценка состояния пациента и продолжение наблюдения как минимум в течение 1 года с измерением уровня АлАТ и НВV ДНК каждые 3 мес позволяет выявлять колебания активности у пациентов с активным НВеАg- негативным ХГВ.

Критерии диагностики HBeAg-негативного гепатита В

- Обнаружение HBsAg в сыворотке крови в течение 6 месяцев**
- Отсутствие HBeAg, при наличии HBeAb**
- Повышенная активность АлаТ**
- Уровень HBV DNA в сыворотке крови >30000 копий/мл**
- Индекс гистологической активности > 4баллов по шкале Кноделл**

Look A.S. McMahon B., 2004

Варианты течения хронической HBV-инфекции

Стадия реактивации HBeAg-негативного гепатита

- Первый вариант – стойкое повышение активности АлАт, АсаТ (выше нормы в 3-4 раза)**
- Интермиттирующий вариант**
- Виремия – более низкий уровень, чем при HBeAg-позитивном (10^5 - 10^8 копий/мл)**
- Течение – тяжелое, прогрессирующее**

HBsAg-негативная стадия V

- После элиминации HBsAg может сохраняться низкий уровень репликации HBV с определяемой HBV ДНК в клетках печени.
- В сыворотке крови HBV ДНК не выявляют, в то время как присутствуют анти-HBc-антитела с/без анти-HBs.
- Элиминация HBsAg связана с улучшением клинического исхода и снижением риска развития цирроза печени, декомпенсации функций печени и ГЦК (European Association for the Study of the Liver, 2009).

Зависимость течения ХГВ от возраста инфицирования

- Лица, инфицированные в подростковом или взрослом возрасте, после произошедшей HBeAg-сероконверсии имеют тенденцию к стабильному течению с нормальным уровнем АлАТ в сыворотке крови и уровнем HBV ДНК $<10^5$ копий/ мл (20 000 МЕ/ мл).
- У пациентов, инфицированных перинатально либо в раннем детском возрасте, отмечают продолжительную фазу иммунной толерантности.
- У части этих пациентов выявляют прогрессирование заболевания после HBeAg-сероконверсии при уровне HBV ДНК $<10^4$ копий/ мл (<2000 МЕ/ мл) и АлАТ, превышающим верхнюю границу нормы в 0,5–2 раза (Lai C.L., Yuen M.F., 2007).

Латентная HBV-инфекция

Низкий уровень репликации HBV «глухой гепатит», снижение выработки маркеров.

ДНК (не всеми методами), редко анти-HBcor, отсутствие HBsAg

ДНК в ткани печени у HBsAg –отрицательных анти –Hbs+ могут иметь ДНК в сыворотке

Значение латентной HBV-инфекции для клинической практики

- Пересмотр роли HBsAg как главного маркера хронической инфекции
- Анти-HBs – не является абсолютным признаком освобождения от вируса
- Источник вируса при посттрансфузионном гепатите и поражении печени у реципиентов донорских органов. Для безопасности донорства необходимые маркеры:
HBsAg, анти-HBcor, ДНК

Значение латентной HBV-инфекции для клинической практики

- Ухудшение течения хр. диффузных заболеваний печени, вызванных другими причинами (алкоголь, ВГС)
- Длительная иммуносупрессивная терапия, ВИЧ-инфекция могут привести к активации латентной инфекции вплоть до фульминантного гепатита и летального исхода. Контроль виремии.

Внепеченочная репликация HBV

- Мононуклеарные клетки крови
- Лимфоузлы, селезенка, костный мозг, почки, надпочечники
- Поджелудочная железа
- Кишечник
- Кожа, базальные кератиноциты
- Эпителиальные клетки экзокринных желез
- Стромальные фибробласты
- Нервные клетки

Внепеченочные проявления хронической HBV инфекции

Эндокринные	Аутоиммунный тиреоидит Гипертиреоз Гипотиреоз Сахарный диабет
Экзокринные	Синдром Шегрена Острый и хронический панкреатит Хронический гастрит

Внепеченочные проявления хронической HBV инфекции

Гематологические

**Иммунные цитопении
Аутоиммунная гемолитическая
анемия**

Парциальная клеточная аплазия

**Моноклональная
иммуноглобулинопатия**

Лимфосаркома

Смешанная криоглобулинемия

Кожные

Папулярный акродерматит детей

Пурпура типа Шенлейна-Геноха

Витилиго

Крапивница

Язвенно-некротический васкулит

Внепеченочные проявления хронической HBV инфекции

**Нейромышечные
и суставные**

**Полиммиозит, дерматомиозит
Артриты, артралгии
Ревматоидный артрит
Синдром Гийена-Барре;
полинейропатия
Узелковый полиартериит (до
54%)**

Почечные

**Гломерулонефрит (до 14%)
Интерстициальный нефрит**

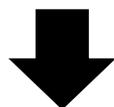
Факторы, влияющие на прогноз хронической HBV-инфекции

- Суперинфицирование вирусом гепатита дельта (HDV)**
- Коинфекция с вирусом гепатита С (HCV)**
- Коинфекция вирусом иммунодефицита человека (HIV)**
- Длительная иммуносупрессия (лечение стероидами, цитостатиками)**

- **Поражение печени вызвано HBV при сочетанной HCV и/или HDV, если уровень ДНК HBV больше 10^4 копий/мл**
- **При сочетанной HBV/HCV может быть более быстрое прогрессирование процесса в печени**
При сочетанной HBV/ВИЧ-инфекции характерно более высокое содержание ДНК HBV, более тяжелое течение, более низкая частота спонтанной сероконверсии HBeAg на анти-HBe

Естественное течение хронической HBV-инфекции при суперинфицировании HDV

HDV



Хроническая HBV-инфекция

5-10%



В течение 2 лет
декомпенсация
печеночного
процесса

70-80%



В течение
15-20 лет
развивается
цирроз печени

15%



Хронический
гепатит
стабильное
течение

Вирусный гепатит Д

Вирусный гепатит с контактным механизмом передачи возбудителя, вызываемый дефектным вирусом, репликация которого возможна только при наличии в организме HBsAg.

Заболевание характеризуется тяжёлым течением и неблагоприятным исходом

Структура заболевания

- Формы - неотличимая от острого вирусного гепатита
- хронический гепатит и цирроз печени.
- бессимптомное носительство HDV.
- в мире около 18- 25 миллионов человек носителей HBsAg + вирус дельта

Свойства вируса

- Состав РНК-НDV меняется на протяжении болезни у одного и того же больного.
- мутация вируса происходит с довольно значительной скоростью
- спонтанная эволюция вируса - одна из возможных причин реактивации дельта инфекции
- Изменения структуры вируса часто связаны с переходом от острой фазы к хронической, а также с обострениями ХГ- дельта.

Клиника

- первичный контакт организма с дельта - вирусом: а) коинфекция, то есть одновременное заражение двумя вирусами HDV и HBV («первичная дельта инфекция»)
- б) суперинфекция, то есть заражение HDV хронических носителей HBsAg. К последним относятся как «здоровые» носители, так и больные ХГ и ЦП В- вирусной этиологии.

Клиника

- Острый гепатит D - при внедрении в организм одновременно HBV и HDV.
- Течение от бессимптомного носительства вируса до фульминантного гепатита и цирроза печени.
- Мягкое течение преобладает в популяциях, где циркуляция HDV медленная. Тяжелое течение и эпидемические вспышки чаще встречаются в группах, подобных шприцевым наркоманам, где вирус циркулирует быстро

Клиника

- после инфицирования кратковременная виремия. DAg обнаруживаться в крови в течение очень короткого времени.
- быстро проникает в ядра гепатоцитов, а в крови появляются anti-D-Ab.
- Об активной репликации HDV свидетельствует наличие Anti-D IgM и нарастание их титра и выявление РНК HDV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Клиника

- При коинфекции (после массивных гемотрансфузий или у шприцевых наркоманов) клиника чаще всего неотличима от ОВГ-В. Инкубация – 6-10 недель
- Самоизлечивающийся процесс с благоприятным, в большинстве случаев, прогнозом.
- Особенность - определенная цикличность. В начале острый гепатит дельта, имеющий более короткий инкубационный период.
- Затем ОВГ-В. Это проявляется двухволновым или многоволновым течением заболевания.
- Через 2-3 недели после начала болезни возникает обострение с клиническими или только биохимическими проявлениями (повышение АЛТ)

Клиника

- Преджелтушный период- начало более остро. Чаще боли в суставах (мигрирующие), боли в правом подреберье, лихорадка до 38° С.
- Продолжительность до 5 дней
- Желтушный период – чаще увеличение селезёнки, кожный зуд, значительное повышение тимоловой пробы

Клиника

- Летальность - 13,3%.
- Одна из причин - развитие острого некроза печени с клиникой фульминантного гепатита
- Прямая корреляция между симптомами интоксикации в преджелтушном периоде и тяжестью заболевания. Неблагоприятные симптомы - значительное повышение температуры, головные боли, головокружение, появление Anti-HD-IgM при отсутствии HBsAg.
- Быстрое нарастание слабости, анорексии, тошноты, многократная рвота на фоне t° выше 38°C , боли в правом подреберье - характерные признаки надвигающегося острого некроза печени вследствие прямого цитотоксического действия D-Ag

Клиника

- При коинфекции - наличие anti-HBc-IgM и наличие одного из маркеров HDV .
Отсутствие anti-HBcorIgM рассматривается как признак суперинфекции «здоровых» носителей HBsAg.
- Значение имеет и исследование системы HBeAg- anti-HBeAb: по данным некоторых исследователей в присутствии HBeAg антитела к D-Ag не выявляются

Клиника

- При HDV суперинфекции также может возникнуть тяжелый острый гепатит, с коротким преджелтушным периодом, лихорадкой, повторной рвотой, болями в правом подреберье, увеличением печени и селезенки, с интенсивной желтухой, выраженной интоксикацией. Возможен и переход в фульминантный гепатит (в 5%) с угрозой летального исхода

Клиника

- Особенность дельта инфекции является наличие обострений. У больных острыми формами возникают после периода улучшения, количество их колеблется от 1 до 4 и более. Могут быть желтушные и безжелтушные.
- Сочетаются с нарастанием гепатоспленомегалии и отечно-асцитического синдрома. После обострений течение заболевания часто утяжеляется.
- У большинства больных ХГ-D имеют место повторные кратковременные (2-3 дневные) повышения температуры, подъем билирубина; нарастает уровень АЛТ. При этом наблюдается либо постоянно высокая активность гепатита, либо частая повторяемость обострений

Диагностика

- РНК вируса гепатита Д и HDVAg в первую очередь определяются при ранней инфекции
- Показателями активной HDV-инфекции РНК вируса гепатита Д и HDVAg в сыворотке крови или печени, а также anti-HDV IgM