



Лабораторная диагностика вирусных гепатитов

***Профессор кафедры биохимии и молекулярной
биологии с курсом клинической лабораторной
диагностики, доктор мед. наук***

Т.Т. Радзивил

Вирусный гепатит в России

- **Вирусного гепатита стало больше, чем острой дизентерии**
- **Гепатита В + С больше, чем гепатита А**
- **В мире мы лидеры по росту гепатита**
- **Идет рост первичного рака печени**
- **Около 10 % гепатитов остаются не расшифрованными**
- **У сотрудников КДЛ высокая частота гепатита В**

Вирусный гепатит в мире

- ***В настоящее время известно, по меньшей мере, 9 различных вирусов, классифицируемых как вирусы гепатита:***
- ***A, B, C, D, E, TT, GB-A, GB-B, G/GB-C***
- ***GB-A, GB-B не патогенны для человека***
- ***Роль вирусов TT, G/GB-C в патологии печени окончательно не определена***
- ***Все вирусы гепатотропны, т.е. первичное инфицирование происходит в печени***

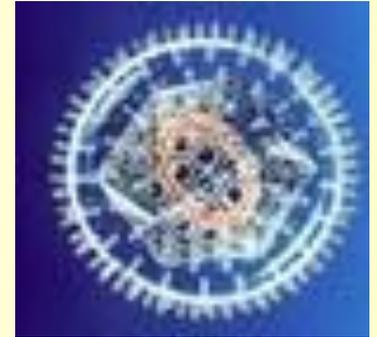
Вирусный гепатит в мире

- **Более 350 млн носителей гепатита В в мире (HBsAg)**
- **Не менее 150 млн больных хроническим гепатитом С**
- **Ежегодно 1 миллион человек погибает от патологии, связанной с вирусными гепатитами**
 - **700 000 – цирроз печени**
 - **300 000 – первичный рак печени**



Вирусы гепатитов

- ***Вирусы с парентеральной передачей***
- ***Гепатита В***
- ***Гепатита D***
- ***Гепатита С***
- ***Гепатита G, TTV***
- ***Вирусы с фекально-оральной передачей***
- ***Гепатита А***
- ***Гепатита Е***
- ***Вирусы гепатитов ни А ни G***



Методы определения маркеров вирусных инфекций

Две основные группы

- **серологические**, позволяющие выявлять вирусные антигены и антитела к ним в сыворотке крови
- **молекулярно-биологические**, позволяющие:
 - обнаруживать вирусную ДНК или РНК в биологическом материале (плазма крови, биопсийный материал)
 - определять количество вируса (вирусную нагрузку)
 - охарактеризовать геном вируса (генотипирование, обнаружение мутаций и т. д.)

Причины ложно-отрицательных результатов

- **Структуры вируса, вызывающие выработку антител, постоянно изменяются, что ведет к появлению мутантных форм с новыми антигенными детерминантами**
- **Такие мутантные формы вирусов не могут быть обнаружены в ИФА**
- **Недостаточная чувствительность тест-систем. Чувствительность современных тест-систем для обнаружения HBsAg 0,3-1,0 нг/мл, что составляет $3 \cdot 10^5$ вирусных частиц на 1 мл крови**
- **На ранних стадиях заболевания, когда концентрация вируса в крови низкая**

Причины ложно-положительных результатов

- **Системные заболевания соединительной ткани**
- **Опухоли**
- **Беременность**

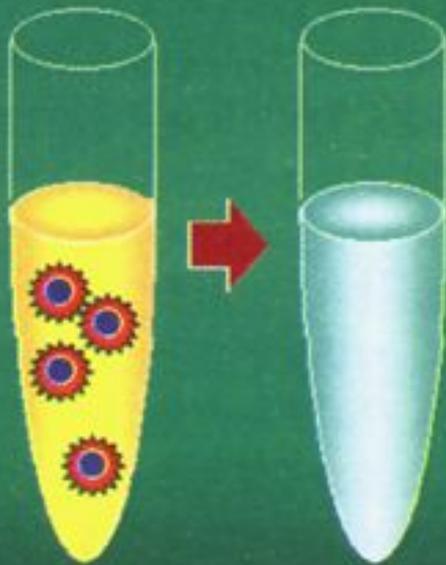


Происходит изменение соотношения белковых фракций крови, неспецифическое связывание в ИФА-тест-системах, что приводит к появлению ложноположительных результатов

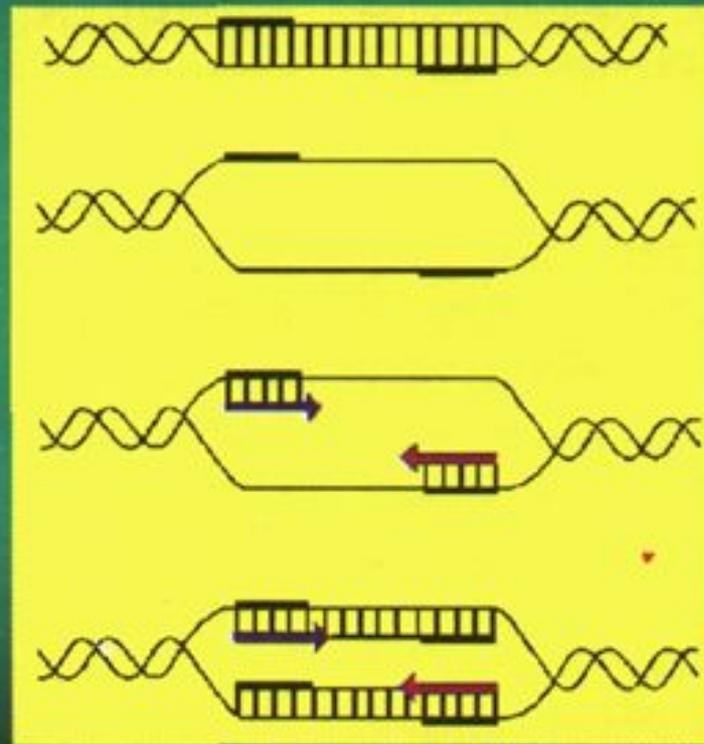
Преимущества ПЦР перед ИФА

- **Высокая чувствительность и специфичность позволяет использовать ПЦР как **референсный метод** с случае сомнительных результатов ИФА**
- **Для диагностики НСV ПЦР является **единственным методом**, с помощью которого можно отличить перенесённую инфекцию от текущей**
- **ПЦР используют для мониторинга эффективности противовирусной терапии: исчезновение вирусной РНК или ДНК в процессе лечения – признак его эффективности**
- **Используют как дополнительный метод диагностики при сомнительных или отрицательных результатах ИФА**

I. Выделение из образца ДНК или РНК

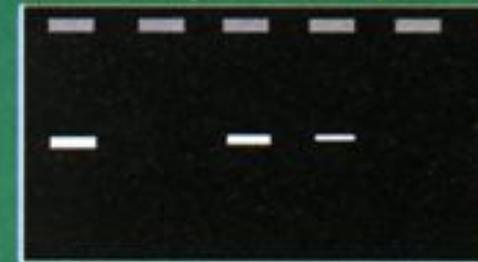


II. Полимеразная цепная реакция



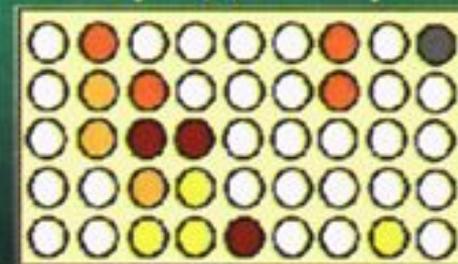
III. Детекция продуктов ПЦР

электрофорез



или

гибридизация



Вирус гепатита А (HAV)



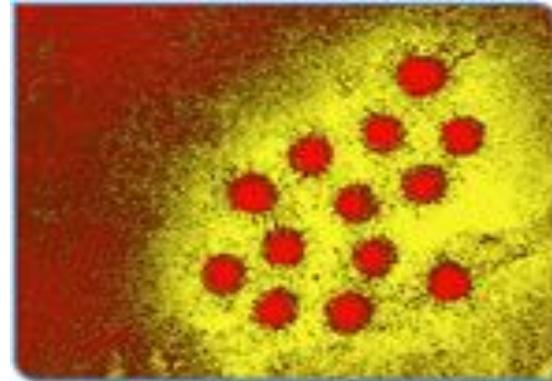
Вирус гепатита А (HAV), открыт в 1973г

- **РНК-вирус, очень устойчив, культивируется *in vitro***
- **Гепатит А - кишечная инфекция с орально-фекальным способом передачи**
- **Имеет глобальное распространение, с ним контактирует 70-90 % населения планеты**
- **С 2000 наблюдается подъем заболеваемости, это касается и Северо-Кавказского региона**
- **Раньше рассматривалась как детская инфекция, сейчас наибольшая заболеваемость среди подростков и взрослых в возрасте 20 – 29 лет**
- **Свыше 90 % - безжелтушная форма**

Вирус гепатита А (HAV)

Вирус гепатита А

- Относится к *гепатовирусам*
 - Семейства пикорнавирусов
- Содержит одноцепочечную линейную РНК
- Не имеет оболочки, высокоустойчив к воздействию растворителей и дезинфектантов
- Передается в основном фекально - оральным путем



Вирус гепатита А (HAV)

- ***Источник инфекции — человек с любой формой гепатита А на ранней стадии болезни***
- ***Способы передачи инфекции***
 - ***Водный***
 - ***Пищевой***
 - ***Контактно-бытовой***
 - ***Парентеральный***

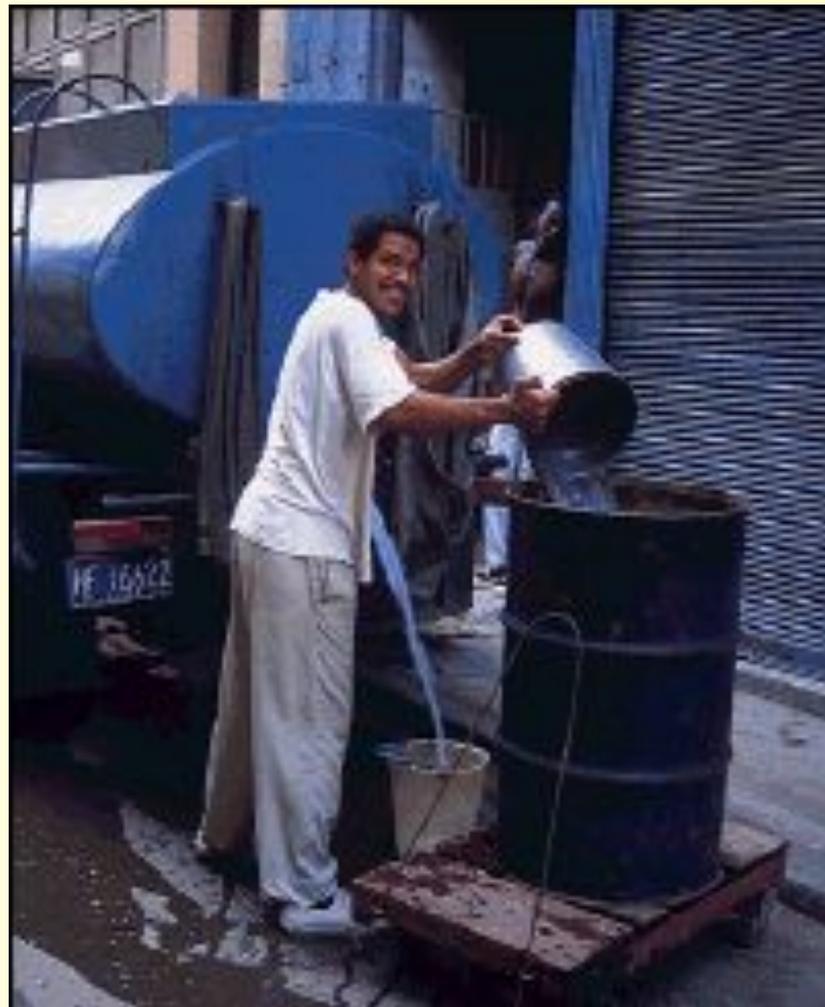


Показатель вирусной контаминации водных объектов Ростовской области

Показатель контаминации воды	ВГА	Рота-вирусы	Энтеро-вирусы
Поверхностные источники водоснабжения	21,8%	17,4%	3,1%
Подземные источники водоснабжения	9,7%	5%	1,7%
Выход очистных сооружений	7,9%	6,6%	2,8%
Система разводящей сети	7,7%	6,4%	2,35

Водная вспышка ГА

Крупная водная вспышка ГА произошла в 2005 году в Нижнем Новгороде, где было зарегистрировано около 3 тыс. больных.



Вспышка гепатита А в Москве 2010г

В начале 2010 года более 828 случаев гепатита А были диагностированы в Москве.

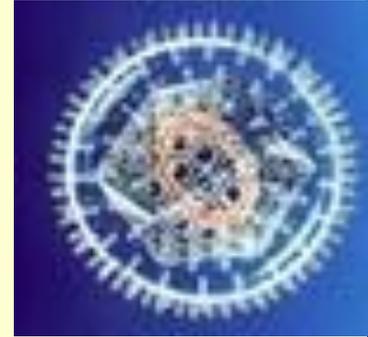
Причиной зимней вспышки гепатита стало употребление москвичами готовых салатов, приобретенных в магазинах сети «Перекресток».



Вирус гепатита А (HAV)

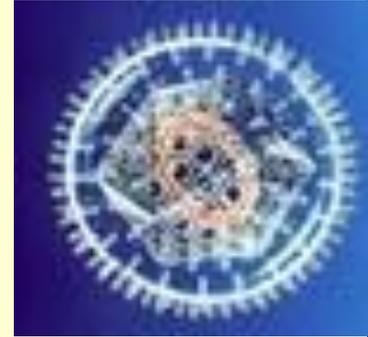
- **В структуре острых гепатитов доля ВГА - 50-65%**
- **Высококонтагиозная инфекция в клинически выраженных случаях характеризуется симптомами острого поражения печени и интоксикации**
- **Доля клинически выраженного гепатита А среди инфицированных лиц увеличивается с возрастом (у детей до 5 лет - от 5 до 10%)**
- **Случаи хронического гепатита А не описаны**
- **Летальность по данным ВОЗ – 0,1-0,4%**

Особенности течения гепатита А в настоящее время



- **Увеличение числа случаев с атипичным, тяжелым и среднетяжелым течением заболевания на фоне острого и хронического гепатита В, С и ВИЧ-инфекции**
- **Увеличение числа случаев у лиц старших возрастов**

Особенности течения гепатита А в настоящее время



Может протекать:

- ❖ **В манифестной форме**
- ❖ **В субклинической форме**
- ❖ **Желтушная**
- ❖ **Безжелтушная** (При целенаправленном исследовании выявляется подъем индикаторных ферментов и иммунологические маркеры ВГА)
- ❖ **Инаппарантная** (бессимптомная форма) выявляются только серологические маркеры

Клинические формы гепатита А

- *Периоды желтушной формы*
- *Инкубационный — от 7 до 50 дней, чаще - 15-30 дней*
- *Продромальный (преджелтушный) — 3-5 дней*
- *Желтушный (разгар болезни) — 10-20 дней*
- *Реконвалесценции*



Лабораторная диагностика гепатита А

Основана на выявлении:

- **Самого возбудителя**
- **Антигенов, вирусной РНК**
- **Специфичных антител
разных классов**



Лабораторная диагностика гепатита А

Вирус в фекалиях обнаруживается

- **В инкубационный период (100%)**
- **На 1-й неделе желтухи — у 50 % больных**
- **На 2-й неделе — у 20 % больных**
- **На 3-й неделе — у 5% больных**



Лабораторная диагностика гепатита А

- Гепатит А - единственная форма гепатита, при острой форме которого в 100 % случаев есть **IgM**
- **Тест anti-HAV- IgM** : обнаружение даже в 1 пробе - свидетельство текущей или недавней инфекции
- **Тест anti-HAV- IgM** используется в эпидемиологической практике



Лабораторная диагностика гепатита А

Наиболее достоверным маркером для постановки диагноза гепатита А является выявление **иммуноглобулинов класса М (IgM)**



Лабораторная диагностика гепатита А IgM

- **Появляются в конце инкубационного периода**
- **Достигают максимума в течение 4–5 недель болезни**
- **В последующие 6–8 месяцев исчезают**
- **Иногда их низкие концентрации могут определяться в течение 12–18 месяцев реконвалесценции**



Лабораторная диагностика гепатита А

IgG

- **Появляются на 1–2 неделе желтушной стадии болезни**
- **Достигает максимума к 5–6 месяцу после выздоровления**
- **Удерживается на этом уровне длительное время**
- **Затем титр IgG снижается, однако значительная концентрация их в крови сохраняется в течение всей жизни**
- **Содержание IgG в сыворотке 20 мМЕ/мл и более обеспечивает защитный эффект от заражения ВГА**
- **Уровень суммарных антител (IgG), появляющихся после вакцинации в сыворотке, в 10-100 раз ниже постинфекционного**

Серологические маркёры гепатита А

- **Антитела к НААг (anti-НААг)**
- **Anti-HAV IgM – маркер острого гепатита, сохраняются 4-5 недель**
- **Anti-HAV IgG – маркёр перенесённого гепатита или поствакцинального иммунитета, сохраняются на протяжении всей жизни**
- **Антиген НААг обнаруживается в фекалиях в первые 3 недели заболевания**



Серологические маркёры гепатита А

- **Anti-HAV IgM**, первые 4-5 недель, циркулируют в высоких титрах и могут сохраняться до 4-6 месяцев
- **Anti-HAV IgG** –выявляются на 1-2 недели болезни, макимальный титр к 5-6 месяцу и сохраняются на протяжении всей жизни
- **Антиген HAAg** редко обнаруживается в сыворотке



Серологические маркёры гепатита А

- **Выявление РНК HAV методом ПЦР может быть использовано для ранней диагностики до появления клинических признаков заболевания**
- **У пациентов с иммунодефицитом, когда титр антител может быть недостаточен для обнаружения в ИФА-тест-системах**



Серологические маркёры гепатита А

- ✓ Наиболее важное диагностическое значение для индикации возбудителя в крови имеет тестирование вирусной РНК методом ПЦР
- ✓ При типичном течение гепатита А вирусная РНК в крови выявляется в течение 5-60 дней инфекции, при затяжном течение период выявления РНК в среднем составляет 36-391 день
- ✓ Примерно на 25 день с момента проявления желтухи у 90% больных ГА выявляется РНК ВГА в фекалиях, что свидетельствует об увеличении срока эпидемиологической опасности больных гепатитом А
- ✓ Считается, что при самокупирующемся течении ГА организм освобождается от вируса быстро, при тяжелом и затяжном течении инфекции наблюдается длительная персистенция вируса у больного





HavrixTM
Hepatitis A Vaccine

ХавриксTM

***Инактивированная вакцина для
профилактики гепатита А***

Активная или пассивная иммунизация против ВГА?

	Иммуноглобулин (Ig)	Вакцина против ВГА
Защита после введения	Немедленно	Немедленно
Защита в раннем инкубационном периоде	Да	Да
Длительная защита	Нет	Да
Может остановить эпидемию	Нет	Да

Стратегия вакцинации против гепатита А (академик М.С. Балаян, 2000)

1-й этап:

выборочно, организованные детские коллективы (дошкольные и школьные)

2-й этап:

все организованные детские коллективы (дошкольные и школьные); неорганизованные дошкольники; призывники в армию; работники предприятий общественного питания.

3-й этап:

все дети до 15 лет; серонегативные по анти-ВГА взрослые

Календарь профилактических прививок по эпидемическим
показаниям

Приказ МЗ РФ № 229 От 27.06.2001 Г. Приложение № 2.

Контингенты, подлежащие прививкам	Наименование прививки	Сроки вакцинации	Вакцина GSK
<ul style="list-style-type: none">• Дети, проживающие на территориях с высоким уровнем заболеваемости гепатитом А.• Медицинские работники, воспитатели и персонал детских дошкольных учреждений.• Работники сферы обслуживания населения, прежде всего занятые в организациях общественного питания, по обслуживанию водопроводных и канализационных сооружений, оборудования и сетей.• Выезжающие в гиперэндемичные по гепатиту А регионы и страны, а также контактным в очагах по эпидпоказаниям.	Против вирусного гепатита А	С 3-х лет	ХАВРИКС



Однократовая схема введения

Бустер - доза вводится через 6 - 12 месяцев после первичной иммунизации

После введения бустер - дозы защита гарантирована не менее, чем на 25 - 30 лет



Хаврикс™

**первая в мире
инактивированная
вакцина для
профилактики
гепатита А**

Хаврикс^{тм} - история применения

Первая в мире вакцина против ВГА

*Первый опыт применения - январь 1992,
Швейцария*

*Зарегистрирована и применяется более, чем в 100
странах мира*

Наиболее изученная вакцина против ВГА

*Вакцина № 1 по количеству использованных доз в
мире*

Хаврикс^{тм} - безопасность

*Специальная детская дозировка 720 ЕL.U -
минимально эффективная доза антигена в
соответствии с рекомендациями ВОЗ*

Не содержит тиомерсала в качестве консерванта

*К 2004 году в мире использовано около 100
миллионов доз*

*Единственная в России вакцина против гепатита
А, показанная с 12 месяцев жизни*

Хаврикс^{т.м} - эффективность

Однократная схема введения, гарантирующая быструю защиту, с гибким режимом введения бустер-дозы

Единственная в мире вакцина, гарантирующая не менее 25 лет защиты от заражения гепатитом А

Вакцина, официально показанная для профилактики вспышек гепатита А

Может вводиться со всеми вакцинами Национального календаря

Может применяться для профилактики ВГА у ВИЧ-инфицированных и больных хроническим гепатитом С

Хаврикс^{т.м.}: иммунный ответ после введения одной дозы

- *Введение бустер-дозы через 6-12 месяцев гарантирует долговременную защиту от ВГА на срок не менее 25 лет*

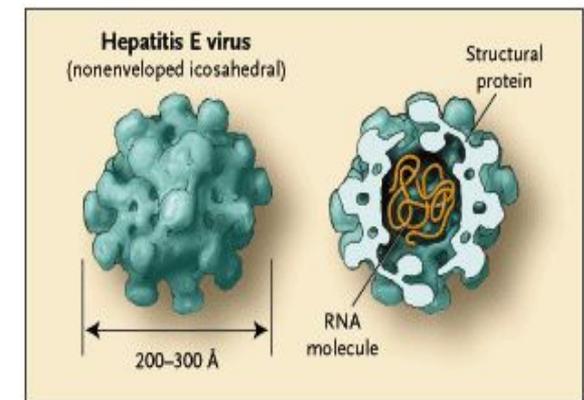
Гепатит Е

- **Вирус гепатита Е - агент, вызывающий гепатит Е, идентифицирован М.С. Балаяном в 1983 году, когда он заразил себя материалом от больных гепатитом «ни А, ни В»**
- **В центральном регионе России доля ВГЕ-1% среди острых гепатитов неустановленной этиологии**
- **Доля гепатита Е среди больных хроническими гепатитами неустановленной этиологии, циррозом печени – 4,5%**
- **Гепатит Е является зоонозом**

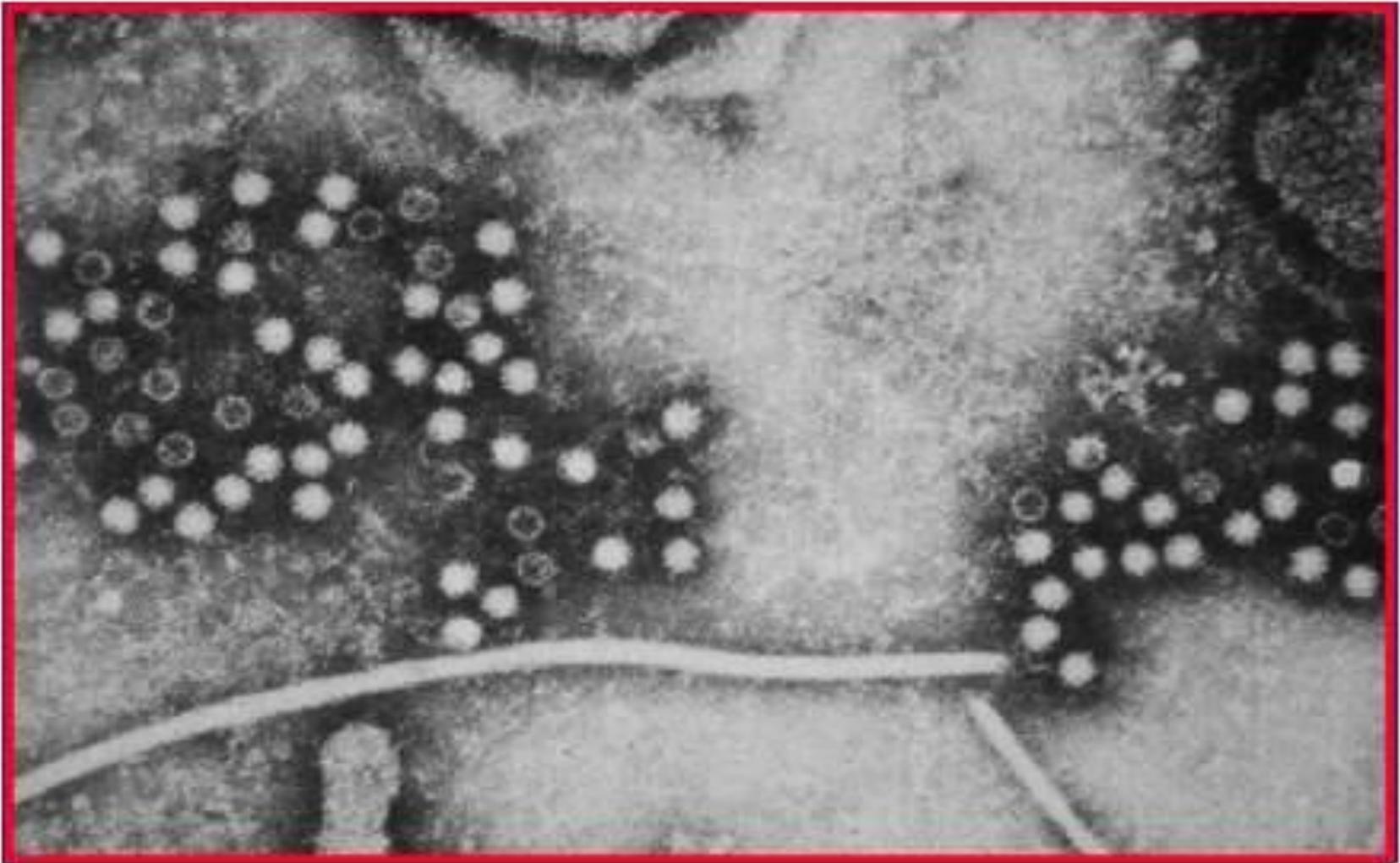
Гепатит Е



Вирус гепатита Е (ВГЕ) - агент, вызывающий гепатит Е, идентифицирован М.С. Балаяном в 1983 году, когда он заразил себя материалом от больных гепатитом «ни А, ни В»



Hepatitis E Virus



Гепатит E

- ✓ Вирусный гепатит E неравномерно распределен в различных регионах мира
- ✓ Эпидемии ВГЕ регистрируются в странах с жарким климатом: Индия, Непал, Бирма, Китай, Афганистан, страны Африки, Латинской Америки, и др.
- ✓ Неблагополучными с эпидемиологической точки зрения являются граничащие с Россией страны Средней Азии
- ✓ В индустриально развитые страны гепатит E периодически завозится из эндемичных районов. Имеются сообщения о спорадических случаях ВГЕ в Англии, Нидерландах, Норвегии, США, Японии, Франции
- ✓ Отмечалось, что практически все заболевшие посещали страны постоянного распространения ВГЕ, клинические проявления у них не отличались от типичной инфекции гепатита E

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИ-ВГЕ среди мигрантов в РФ.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВГЕ-IgG СРЕДИ МИГРАНТОВ

<i>из Таджикистана</i>	43,48%
<i>из Узбекистана</i>	32,62%
<i>из Киргизии</i>	6,52%
<i>из Армении, Азербайджана</i>	2,17%
<i>из Китая</i>	13,04%

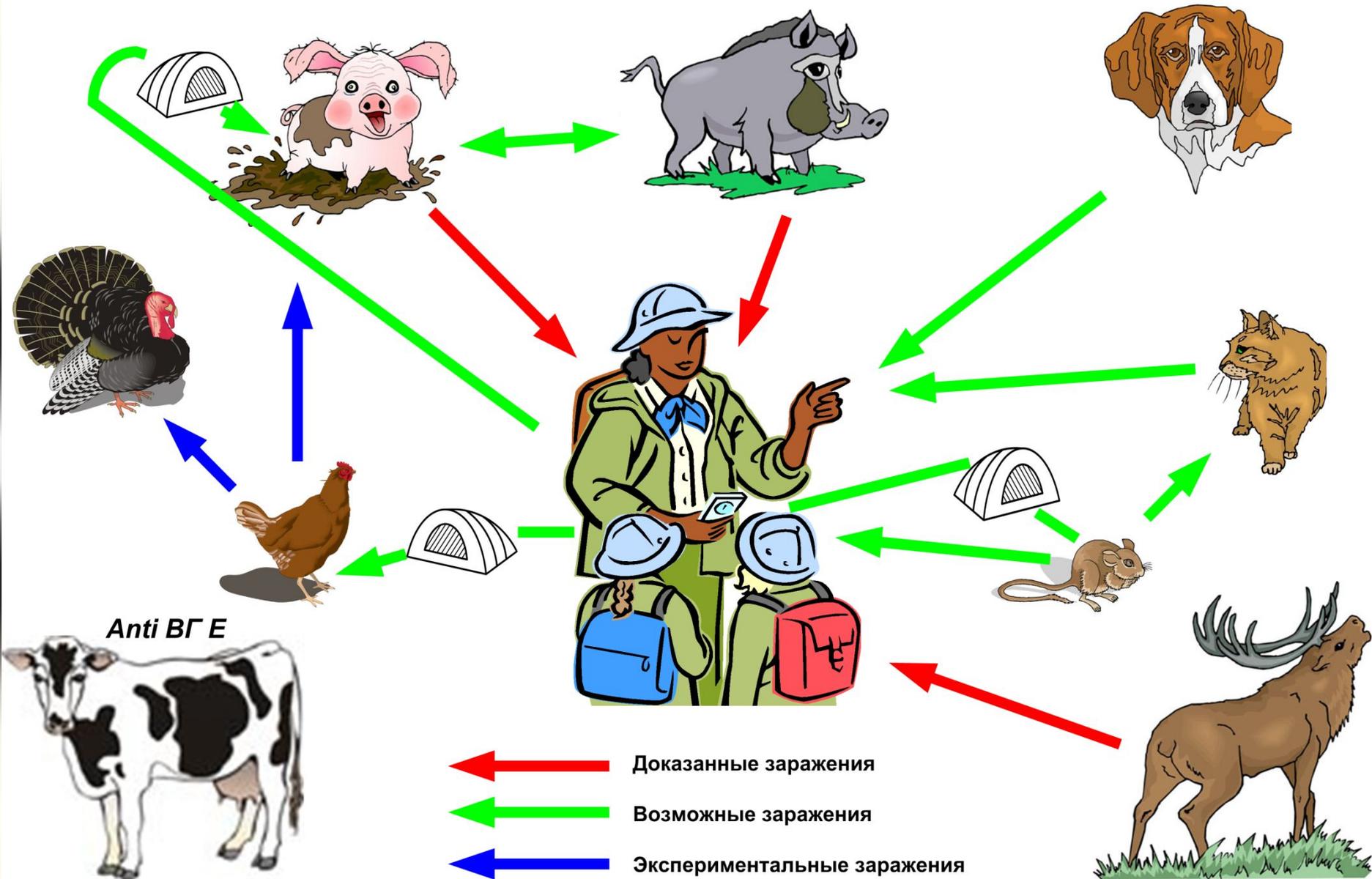
ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ ВГЕ- IgM СРЕДИ МИГРАНТОВ

	4,35%
--	--------------

Гепатит Е является зоонозом



ЖИВОТНЫЕ — возможные источники заражения человека гепатитом E



Гепатит Е, особенности

- Геморрагический синдром**
- Летальность среди беременных женщин достигает 10-20%**
- Летальность среди других заболевших 0,06-0,04%**
- Передача вируса от матери ребенку ВГЕ-инфекции происходит в 33-50% случаев**



Гепатит E, особенности

- Наиболее достоверным маркером для постановки диагноза гепатита A является **выявление иммуноглобулинов класса M (IgM)**
- Они появляются в преджелтушную фазу заболевания и циркулируют в высоких титрах в течение 1-2-х месяцев
- Через 4 месяца анти-ВГЕ – IgM выявляются у 50% больных
- Спустя 6-7 месяцев с начала заболевания определяются лишь 8-5%
- Диагноз ВГЕ подтверждает и **определение сывороточных антител класса A к вирусу гепатита E**, которые циркулируют в крови примерно **на 30 дней дольше**, чем анти-ВГЕ–IgM

Гепатит E, особенности

- Наиболее достоверным маркером для постановки диагноза гепатита А является **выявление иммуноглобулинов класса М (IgM)**
- Они появляются в преджелтушную фазу заболевания и циркулируют в высоких титрах в течение 1-2-х месяцев
- Через 4 месяца анти-ВГЕ – IgM выявляются у 50% больных
- Спустя 6-7 месяцев с начала заболевания определяются лишь **8-5%**
- Диагноз ВГЕ подтверждает и **определение сывороточных антител класса А к вирусу гепатита E**, которые циркулируют в крови примерно на 30 дней дольше, чем анти-ВГЕ – IgM

Гепатит Е, IgG

- ▶ **Начинает нарабатываться на 1–2 неделе желтушной стадии болезни**
- ▶ **Достигает максимума к 5–6 месяцу после выздоровления**
- ▶ **Удерживается на этом уровне длительное время**
- ▶ **Затем титр IgG снижается, но значительная концентрация их в крови сохраняется в течение нескольких лет (до 15-20 лет)**



Лабораторные маркеры гепатита E

- **HEAg-антиген** вируса гепатита E, обнаруживается в фекалиях и биоптатах печени методом иммунофлюоресценции
- **Анти-HEV IgM** - маркер острой HEV-инфекции, появляется в среднем на 10-12-й день после заражения и продолжает циркулировать 1-2 мес
- **Анти-HEV IgG-антитела** - обнаруживаются на более поздних стадиях и являются маркером выздоровления



Гепатит В

- **Серьезная проблема здравоохранения**
- **100 % эффективного лечения не существует**
- **Наилучший путь снижения заболеваемости - профилактика**
- **Передается через зараженные вирусом жидкости человека**
- **Существует угроза заражения, связанная с профессией или образом жизни**
- **3% от всех заболевших – медицинские работники: хирурги, гинекологи, работники службы крови**
- **Всеобщая вакцинация - реальная действительность сегодня**



Вирус гепатита В (HBV)

- Первые сведения о HBV были получены в 1963 г. и 1970 г., когда были описаны соответственно **австралийский антиген и сам вирион HBV**, получивший название частиц Дейна, а в 1971 г. расшифровали его структуру, показали наличие внутренней и внешней оболочек
- ДНК-вирус
- На Земном Шаре около 5% людей инфицировано HBV
- У большинства в анамнезе нет острого гепатита, но они **носители HBV после субклинической инфекции**
- Способен персистировать в гепатоцитах, поэтому **продолжается инфекция**

ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В

**ВЕРТИКАЛЬНАЯ
(ПЕРИНАТАЛЬНАЯ)
ПЕРЕДАЧА**



**ЗАРАЖЕНИЕ ПРИ
МЕДИЦИНСКИХ
ПРОЦЕДУРАХ**



ПЕРЕДАЧА В БЫТУ

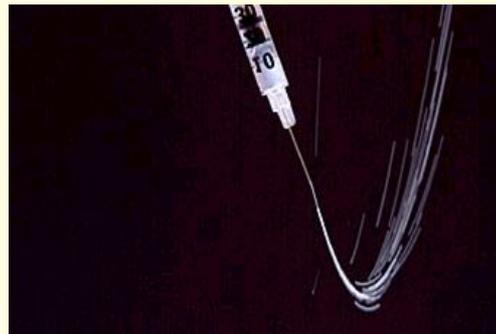


ПОЛОВОЙ ПУТЬ



**ЗАРАЖЕНИЕ ПРИ ПРИЕМЕ
НАРКОТИКОВ**

ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ НЕ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ



Пути передачи вируса гепатита В

- **Вертикальный (перинатальная передача)**
- **Заражение при медицинских процедурах (стоматология, хирургические вмешательства, гемодиализ и т.д.)**
- **Половой путь**
- **Парентеральный**
- **Передача в быту**
- **Не парентеральный путь**



Гепатит В

- Белок вирусной оболочки представлен поверхностным антигеном - **HBsAg**
- Нуклеокапсид HBV содержит **сердцевинный (core) антиген (HBcAg) и близкий к нему антиген инфекционности (HBeAg), который представляет секретируемую растворимую часть HBcAg**
- В сердцевине HBV расположен еще один антиген, условно обозначаемый как **HBx-Ag**, что отражает недостаточность информации значении



Вирус гепатита В (схема)

Поверхностный антиген

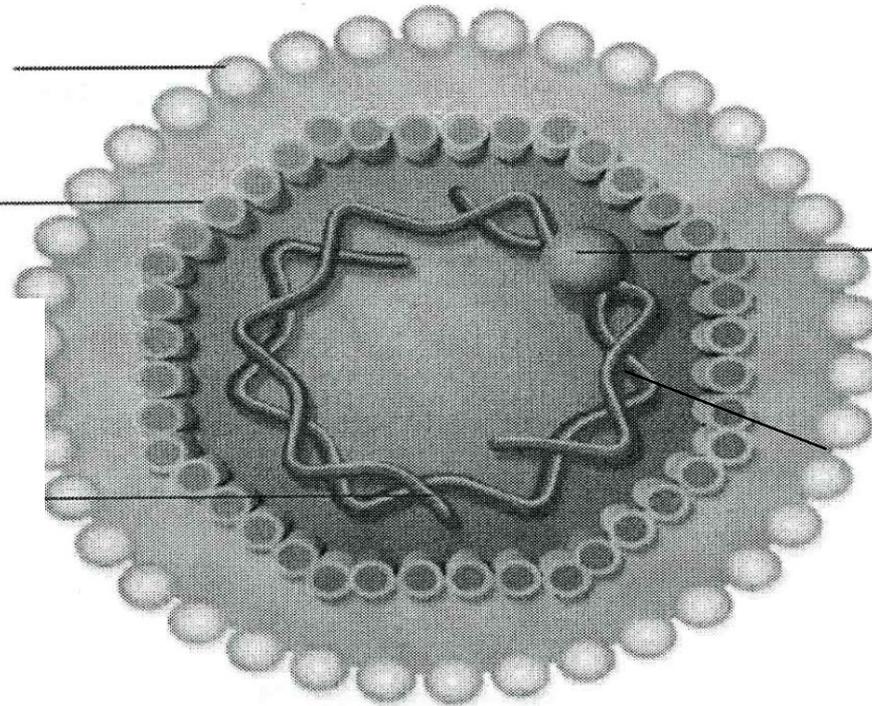
ВГВ (HBsAg)

Поверхностный антиген
гепатита В (HBsAg)

Ядерный антиген

ВГВ (HBcoreAg)

Частично
двухцепочечная
кольцевая
вирусная
ДНК



ДНК-полимераза

ДНК-полимераза

**e-антиген ВГВ
(HBeAg)**

гепатита В (HBeAg)

Частично двухцепочечная кольцевая вирусная ДНК

Член семейства *Herpesviridae*

Вирус состоит из центрального ядерного нуклеокапсида, содержащего вирусную ДНК, и окружающей оболочки, содержащей поверхностный белок и поверхностный антиген

Факторы риска заражения гепатитом В

- **Препараты крови**
- **Медицинские учреждения**
- **Тюрьмы**
- **Наркомания**
- **Сексуальная активность**
- **Младенцы у матерей-носителей вируса**
- **Районы с высокой эндемичностью**



Гепатит В

- Клиническая реконвалесценция не всегда сочетается с вирусологическим выздоровлением
- У 10% зараженных **бессимптомное** течение, однако формируется хроническая (персистирующая) инфекция
- «Застрявший» в гепатоцитах вирус может спонтанно **элиминироваться**, а может **персистировать** и заболевание эволюционирует до **цирроза печени** и **малигнизации** с развитием первичного рака печени

Лабораторные маркёры гепатита В

HBsAg

- ▶ **Основной серологический маркер инфицирования вирусом ГВ**
- ▶ **Скрининг донорской крови**
- ▶ **Верификация диагноза ГВ**
- ▶ **Эпидемиологические исследования**



Лабораторные маркёры гепатита В

HBsAg

- **Ключевой диагностический тест**
- **Первый маркер инфекции (появляется через 1-2 недель инфицирования)**
- **При благоприятном течении HBsAg исчезает через 4-6 месяцев**
- **Если этого не происходит - диагностируется хронический гепатит В**
- **Критерий выздоровления - элиминация HBsAg из крови**

Лабораторные маркёры гепатита В

HBsAg

- Концентрация HBsAg в крови больных ВГ варьируют от незначительных - 0,3-1,0 нг/мл, улавливаемых только наиболее чувствительными методами ИФА, до огромных - 500 мкг/мл
- Обнаружение HBsAg **не является** доказательством наличия полноценных вирусных частиц
- В пользу этого факта свидетельствует **отсутствие ДНК вируса** в плазме крови у части пациентов на фоне обнаружения HBsAg

Лабораторные маркёры гепатита В

HBsAg

- Существуют так называемые "**HBsAg-отрицательные**" формы ВГВ, особенно среди лиц, практикующих внутривенное введение наркотиков
- Это связано с возникновением **новых мутантных форм вируса**, поэтому разработчики тест-систем не успевают адаптировать имеющиеся наборы к выявлению этих новых форм
- Возможно **включение HBsAg в иммунные комплексы**, при этом он также перестает улавливаться имеющимися тест-система

Проблемы тестирования HBsAg

- **Наличие периодов инфекции ВГВ, когда концентрация HBsAg в крови инфицированных ниже чувствительности существующих тест-систем:**
 - **1-е и 2-е серологическое «окно» при ГВ**
 - **коинфекция вирусами гепатита В и С или ГВ и ВИЧ**
- **Большое разнообразие генотипов ВГВ и субтипов HBsAg**
- **Циркуляция мутантных форм HBsAg с атипичными серологическими свойствами**

Анти-НВs

- **Антитела к НВs в остром периоде инфекции отсутствуют**
- **Появляются через 3-6 мес после заражения**
- **Появляются в период реконвалесценции, через 2-4 нед. после исчезновения НВsАg**
- **Сохраняются пожизненно**
- **Являются индикатором резистентности к вирусу гепатита В**
- **Определение Анти-НВs - обязательная процедура при вакцинации против гепатита В, т.к. вакцина - это рекомбинантный НВsАg**
- **После вакцинации Анти-НВs появляются у 80% вакцинированных в титре > 500 ме/мл**

Выявление Анти-НВs

- ▶ **Надежный критерий выздоровления после ГВ**
- ▶ **Тест-контроль по завершению курса вакцинации против ГВ**
- ▶ **Проективный уровень концентрации анти-НВs составляет 10 мМЕ/мл**



НВеАg

- **Является субъединицей НВсАg, в отличие от последнего он обнаруживается в сыворотке крови**
- **Наличие НВеАg характеризует высокую репликативную активность вируса**
- **Секретируется зараженными гепатоцитами**
- **Является маркером вирусной инфекции**
- **Быстрая элиминация - благоприятный прогноз**

HBsAg

- **Присутствие в крови более 2 мес - свидетельствует о хронизации гепатита В**
- **Стабилизация высоких титров HBsAg указывает на *угрозу хронизации* и является показанием к проведению интерферонотерапии**
- **Наличие HBsAg в крови беременной указывает на *высокую опасность* инфицирования новорожденного**

Анти-НВеАг

- **Наличие в сыворотке крови антител к этому антигену (анти-НВе) - признак благоприятного исхода заболевания и свидетельствует о снижении активности вирусной репликации**
- **После перенесенного ГВ сохраняются в крови от 5 мес. до 3-5 лет**
- **Хронический НВеАг (+) (позитивный) - наиболее опасен**
- **Хронический НВеАг (-) (негативный) - интегративная форма , может закончиться самоизлечением**

Гепатит В - HBcAg

- **HBcAg - основной белок нуклеокапсида вируса**
- **Синтезируется в цитоплазме зараженной клетки**
- **Не способен проникать через клеточную мембрану**
- **Теоретически может служить маркером HBV-репликации и вирусемии**
- **В практической работе не используется**



HBsAg-антитела суммарные

- ***Индикаторный маркер перенесенного гепатита В***
- ***HBsAg-антитела не обладают протективными свойствами***
 - ***Распространенность в РФ***
 - ***среди первичных доноров 20-30%***
 - ***среди общей популяции 15-20%***

Показания к применению теста HBsAg-антитела суммарные

- **Постановка диагноза гепатита В**
- **Проведение эпидемиологических исследований**
- **Оценка целесообразности проведения вакцинации против гепатита В**
- **Проверка донорской крови (США, Канада, Германия, Татарстан, Ямало-Ненецкий АО)**
- **В России не проводится исследование донорской крови**

Показания к применению теста HBsAg-антитела суммарные

- **Хронический ГВ, когда концентрация HBsAg ниже определяемого тест-системой уровня**
- **Past-инфекция ВГВ, содержание анти-HBs ниже определяемого тест-системой уровня**
- **ОГВ на стадии раннего выздоровления, когда HBsAg уже нет, а анти-HBs еще нет – период «core окна»**

О целесообразности введения в донорскую практику тестирование крови на антитела к HbcoreAg

Аргументы "за"

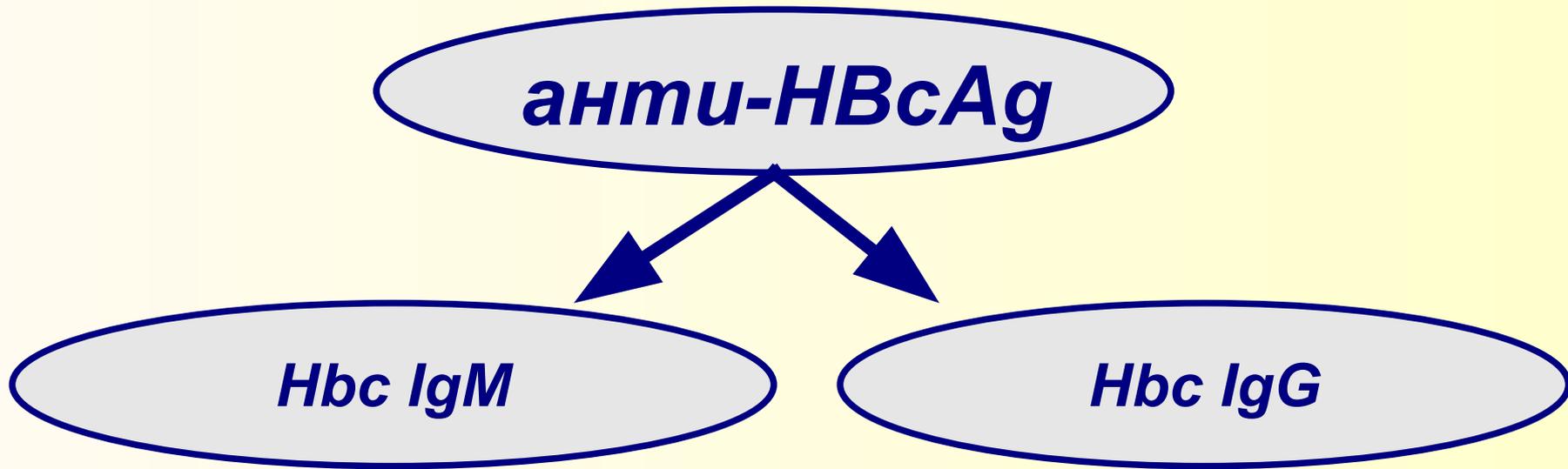
- Уменьшается риск заражения реципиента ВГВ***



Аргументы "против"

- Резко увеличивается количество отбракованной крови***
- Увеличивается количество и, соответственно, стоимость обследования донорской крови***

Гепатит В - анти-НВсАг



Анти- HBc IgM

Показания

- **Определение острой и недавно перенесенной инфекции ГВ**
- **Отбраковка донорской крови по наличию HBcore-IgM**
- **Выявление HBcore-IgM в образцах донорской крови, не содержащих HBsAg, антител к ВИЧ, ВГС, Tr.pallidum, и АЛТ - 1-3%**



При остром гепатите:

- Анти-НВс IgM - маркеры **активной вирусной репликации**; появляются в начале острой фазы
- Свидетельство **острой фазы гепатита В**
- Максимальный уровень совпадает с желтушным периодом

При хроническом гепатите:

- Анти-НВс IgM (+) - у больных происходит активная вирусная репликация
- Анти-НВс IgM (-) - форма без вирусной репликации
- Анти-НВс IgM циркулируют в крови в среднем в течение **4-8 мес**

Анти- HBc IgM

После исчезновения HBsAg и до появления остальных маркеров ВГВ (анти-HBs, анти-HBe, анти-HBc IgG) - фаза так называемого серологического «окна» -

анти-HBc IgM становится единственным серологическим маркером HBV-инфекции

Анти-НВс IgG

- **Обнаруживаются в крови практически в те же сроки, что и анти-НВс IgM**
- **Достигают максимума через 5-6 месяцев после появления НВсAg**
- **Циркулируют пожизненно, нередко в высоких титрах**
- **Являются маркером перенесенной НВV-инфекции**



Анти-НВс IgG - показания

- Уточнение диагноза вирусного гепатита В (дифференцирование НВс core-антител)**
- Ретроспективная диагностика вирусного гепатита В**



HBV-ДНК

- **Определение ДНК HBV проводят в спорных случаях диагностики HBV-инфекции**
- **Определяется с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР)**
- **Абсолютный и высокочувствительный критерий репликативной инфекции и вирусемии**
- **ПЦР рассматривается прежде всего как арбитражный метод референс-диагностики, дополняющий первичную скрининговую ИФА-диагностику**

Серологические маркёры гепатита В

- **Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg)**
- **Антитела к HBsAg (anti-HBs), маркёр выздоровления, поствакцинальный иммунитет**
- **Антитела к HBcAg (anti-HBc)**
- **IgM anti-HBc - маркёр острой инфекции**
- **IgG anti-HBc - маркёр перенесённой инфекции**
- **E-антиген вируса гепатита В (HBeAg) – высокая репликативная HBV**
- **Антитела к HBeAg (anti-HBeAg) – признак благоприятного течения заболевания, снижение вирусной репликации**
- **ДНК вируса гепатита В**

Алгоритм специфической лабораторной диагностики ВГВ

- На первом этапе подтверждают развитие HBV-инфекции, определяя HBsAg и анти-HBc IgM в сыворотке крови
- В случае положительного результата исследования на HBsAg и на анти-HBc IgM - диагноз острого ВГВ подтвержден
- В случае тяжелого течения заболевания необходимо исключить присоединение инфекций, вызванных другими гепатотропными вирусами, в частности HDV- и HCV-, определяя анти-HDV IgM и анти-HCV IgM в сыворотке крови больных

Значение определения специфических маркеров гепатита В

- **Диагностика гепатита В в любой его форме (острая, хроническая, инкубационная, вирусоносительство)**
- **Определение стадии заболевания (разгар, ранняя или отдаленная реконвалесценция)**
- **Контроль препаратов крови**
- **Контроль эффективности вакцинации**
- **Эпидемиологические исследования**



Интерпретация результатов обследования на гепатит В

Маркёры	Результат	Интерпретация	Рекомендации
HBsAg AntiHBcor	- -	<i>Не инфицирован</i>	<i>Вакцинация</i>
HBsAg AntiHBcor	- +	<i>Острая или хроническая инфекция</i>	<i>Обследование</i>
HBsAg AntiHBcor AntiHBs HbeAg	+ + + -	<i>Хроническая инфекция (при персистенции HBsAg 6 и более мес) высокая инфекциозность</i>	<i>Лечение</i> <i>Обследование</i>
HBsAg AntiHBcor AntiHBs HbeAg	+ + - -	<i>Хроническая инфекция (при персистенции HBsAg 6 и более мес) высокая инфекциозность</i>	<i>Лечение</i> <i>Обследование</i>

Диагностические критерии хронического гепатита В

• Хронический гепатит В

- Наличие HBsAg более 6 месяцев
- + ДНК HBV
- Постоянное или периодическое повышение активности АЛТ/АСТ
- Морфологические показатели хронического гепатита

• Стадия неактивного HBs-носительства

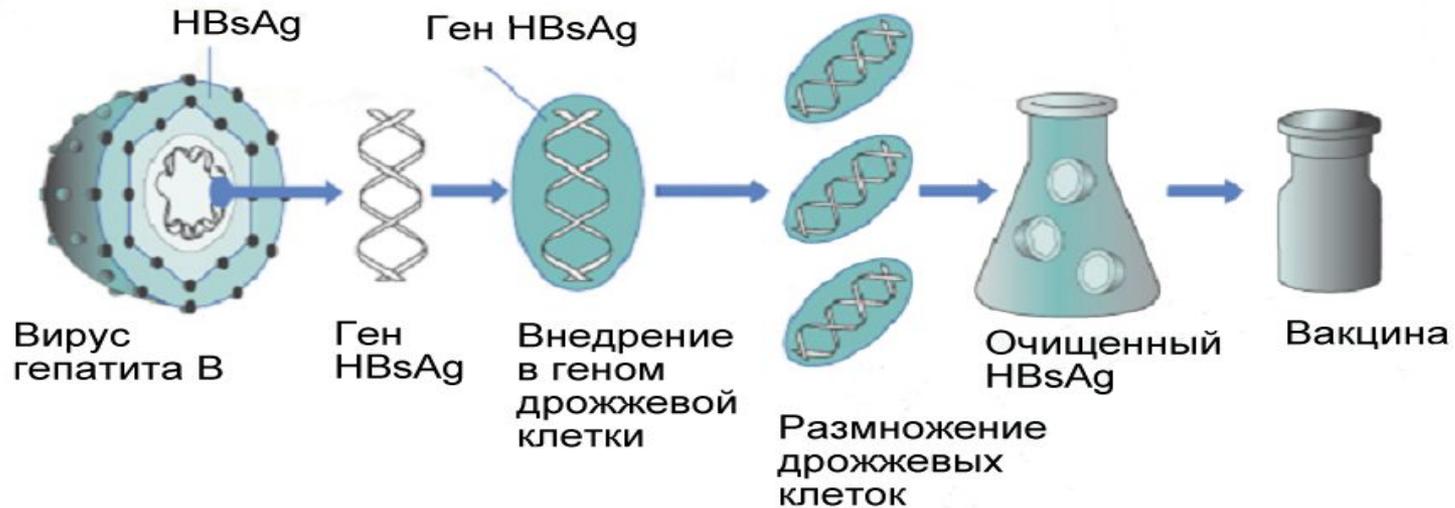
- Наличие HBsAg более 6 месяцев
- + ДНК HBV
- Anti-HBe
- Морфологические показатели указывающие на отсутствие гепатита

Энджерикс™ В

**первая в мире рекомбинантная
вакцина против гепатита В**



Принцип создания вакцины Энджерикс В



- **Рекомбинантная вакцина против гепатита В**
- **Вырабатывается генно-инженерной культурой дрожжевых клеток**
- **Содержит высокоочищенный HBsAg**

Вакцинопрофилактика Гепатита В в Российской Федерации

Входит в Национальный календарь прививок*

Первая вакцинация - в первые 12 часов жизни

Вторая вакцинация - в 1 месяц

Третья вакцинация - в 6 месяцев

Вакцинация против гепатита В для невакцинированных ранее по схеме 0-1-6 - в 13 лет

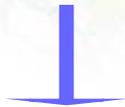
Входит в календарь прививок по эпидемическим показаниям* - вакцинация в любом возрасте

** Приказ МЗ РФ № 229 от 27.06.2001 “О национальном календаре профилактических прививок и календаре прививок по эпидемическим показаниям”*

Энджерикс В: схемы вакцинации

Обычная

0, 1, 6 месяцев



**Максимальный
уровень антител —
после третьей
дозы**

Быстрая

(2-месячная)

0, 1, 2 месяцев



**Быстрая выработка
иммунитета**

Удобна в применении

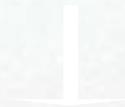
**Четвертая доза (через
12 мес) обеспечивает
устойчивость
иммунитета**

**Применяется в группах
высокого риска**

Экстренная

(3-недельная)

0, 7, 21 сутки



**Четвертая доза
(через
12 мес) обеспечивает
устойчивость
иммунитета**

**Для взрослых из
группы
промежуточного
риска**

Энджерикс™ В

Доза для детей

1 доза = 0,5 мл

Рекомбинантная
вакцина
против гепатита В

Состав:

HBsAg очищенный 10 мкг
Алюмин. гидроксид
(0,25 мг Al+++)

Тиомерсал 0,025 мг
на одну дозу (0,5 мл)

Хранить при температуре
+2°C/+8°C

НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ

0,5 мл



Энджерикс™ В - золотой стандарт вакцинопрофилактики гепатита В

К 2004 году в мире
использовано более **1**
миллиарда доз вакцины
Энджерикс В и
комбинированных
препаратов на ее основе, из
них **10 миллионов** - в России

Почему именно Энджерикс™ В?

- **Безопасность** доказана использованием **1 миллиарда доз**
- **Эффективна** во всех возрастных группах
- Индуцирует **быструю защиту** против гепатита В
- Гарантирует **пожизненный иммунитет** против гепатита В
- Может вводиться со всеми вакцинами Национального календаря
- Зарегистрированы **3 схемы** введения вакцины:
 - **0-1-6** - обычная схема
 - **0-1-2-12** - ускоренная схема
 - **0-7-21-12** - экстренная схема
- Официально показана для вакцинации **ВИЧ и ВГС** - инфицированных больных

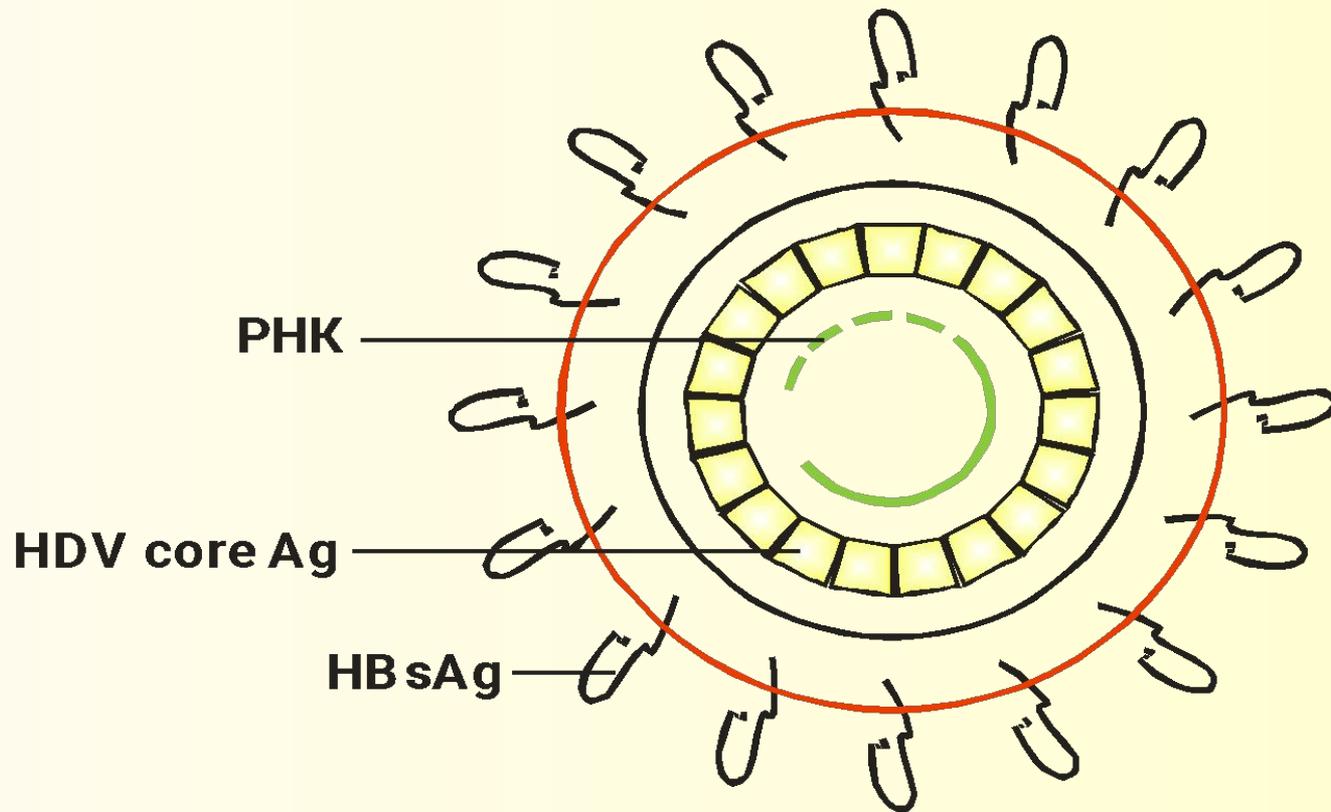
Вирусный гепатит D (дельта гепатит)

- **Вирус располагается в основном в ядрах гепатоцитов**
- **Заражение обоими вирусами B и D может произойти одновременно, что соответствует развитию HDV/HBV-коинфекции**
- **Другим вариантом является внедрение HDV в ранее HBV-инфицированные гепатоциты, в основном так называемых "носителей" HBsAg — в этом случае развивается HDV/HBV суперинфекция**

Вирусный гепатит D

- HDV был обнаружен в 1977 г. в биоптатах печени больных **хроническим ВГВ**
- HDV представляет собой сферическую частицу, в центре которой находится антиген (HDAg), содержащий РНК
- Наружная оболочка частицы образована HBsAg
- HDV не может существовать без репликации HBV, поэтому его называют вирусом-паразитом, или дефектным вирусом
- HBV выполняет при этом **хелперную функцию**, т. е. роль помощника для размножения HDV

Структура вируса гепатита D



Варианты инфицирования HBV и HDV

Коинфекция – одновременное заражение вирусами гепатитов В и Д

Суперинфекция – инфицирование вирусом гепатита Д хронических больных ГВ, вирусоносителей ВГВ

Диагностические маркеры ВГД

- **HDAg — ядро сферической формы, представляющей собой вирион гепатита D**
- **Определяется в сыворотке на ранней стадии первичной HDV-инфекции**
- **Анти-HDV IgM - маркер активной репликации вируса. Обнаруживается в остром периоде в среднем на 10-15-й день заболевания. Иногда выработка антител класса IgM запаздывает, они появляются через 6-7 нед после начала заболевания и обнаруживаются транзиторно в низком титре**

Диагностические маркеры ВГД

- Длительное сохранение анти-HDV IgM в высоких титрах после перенесенного острого ВГД свидетельствует о формировании **хронического ВГД**
- Анти-HDV IgG - **маркер хронической HDV-инфекции**
- Обнаруживается через 3-8 нед от начала заболевания и циркулирует в течение нескольких месяцев
- РНК HDV



*Создавая вакцины,
Укрепляя веру в будущее*



Благодарю за внимание!