

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

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

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

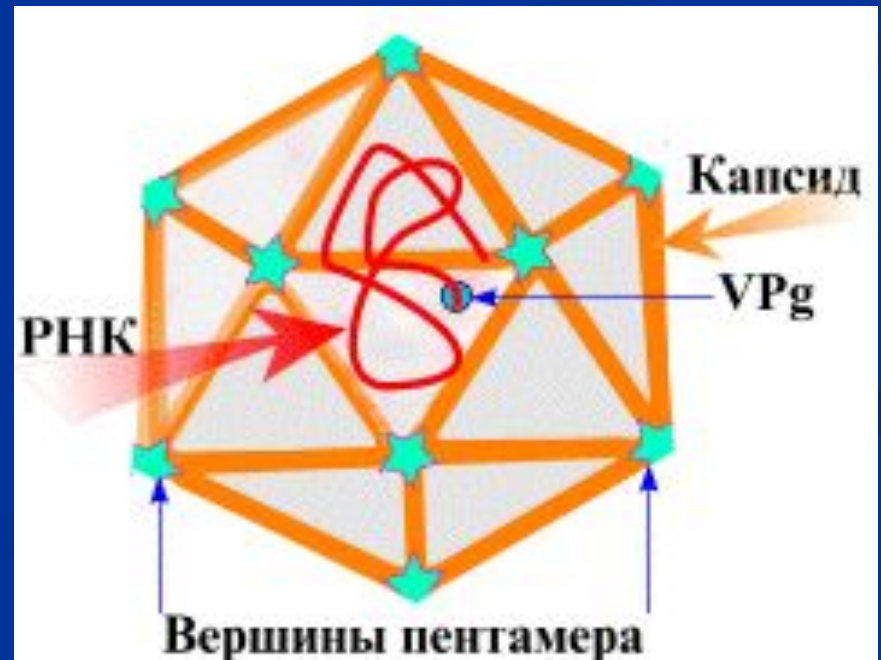
Суперкапсида - нет

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-Ag.

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.

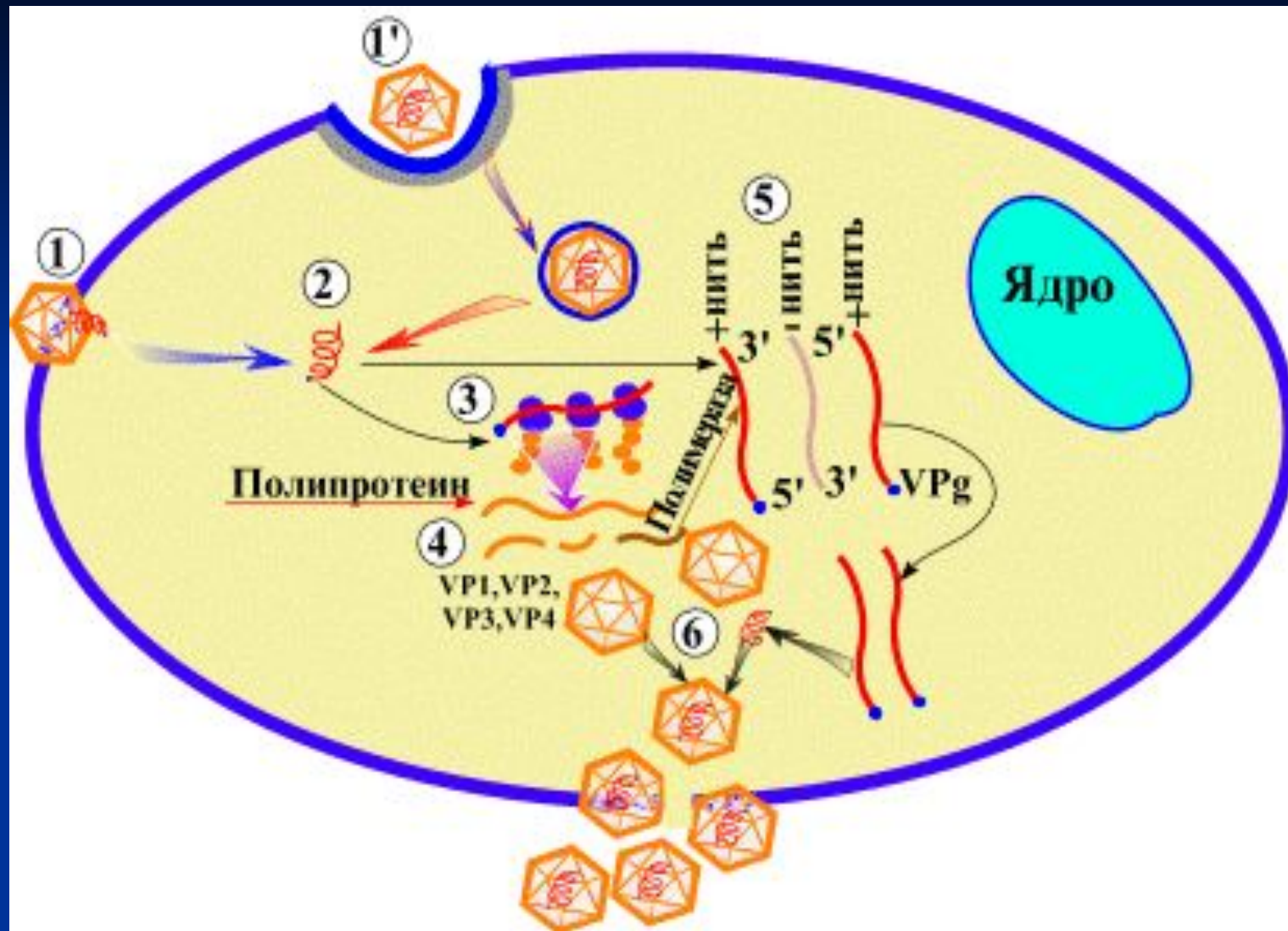
Пути передачи:

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

Патогенез

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

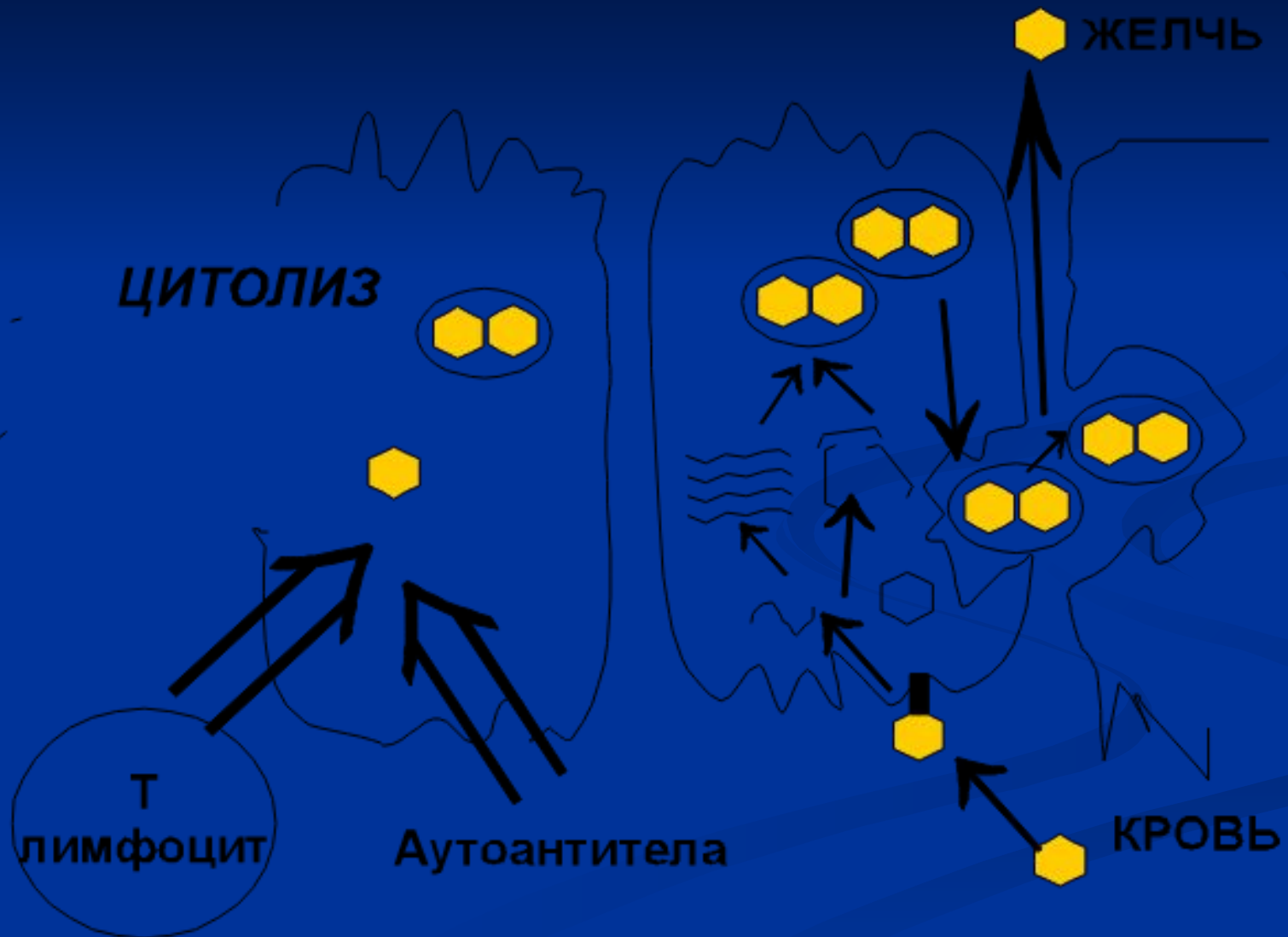
- возбудитель проникает в регионарные лимфоидные образования и энтероциты.
- В следствие его накопления происходит облысение апикальной части энтероцитов, уменьшение ворсин, развивается регионарный лимфаденит.
- генерализация инфекции и развитие вирусемии
- вирус не несет на себе специфического рецептора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



- Накопившись в звездчатых клетках, вирус поступает через синусоиды в кровь повторно, с развитием вторичной генерализации.
- Клетки печени уже имеют память о вирусе, (сенситизированы), 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.

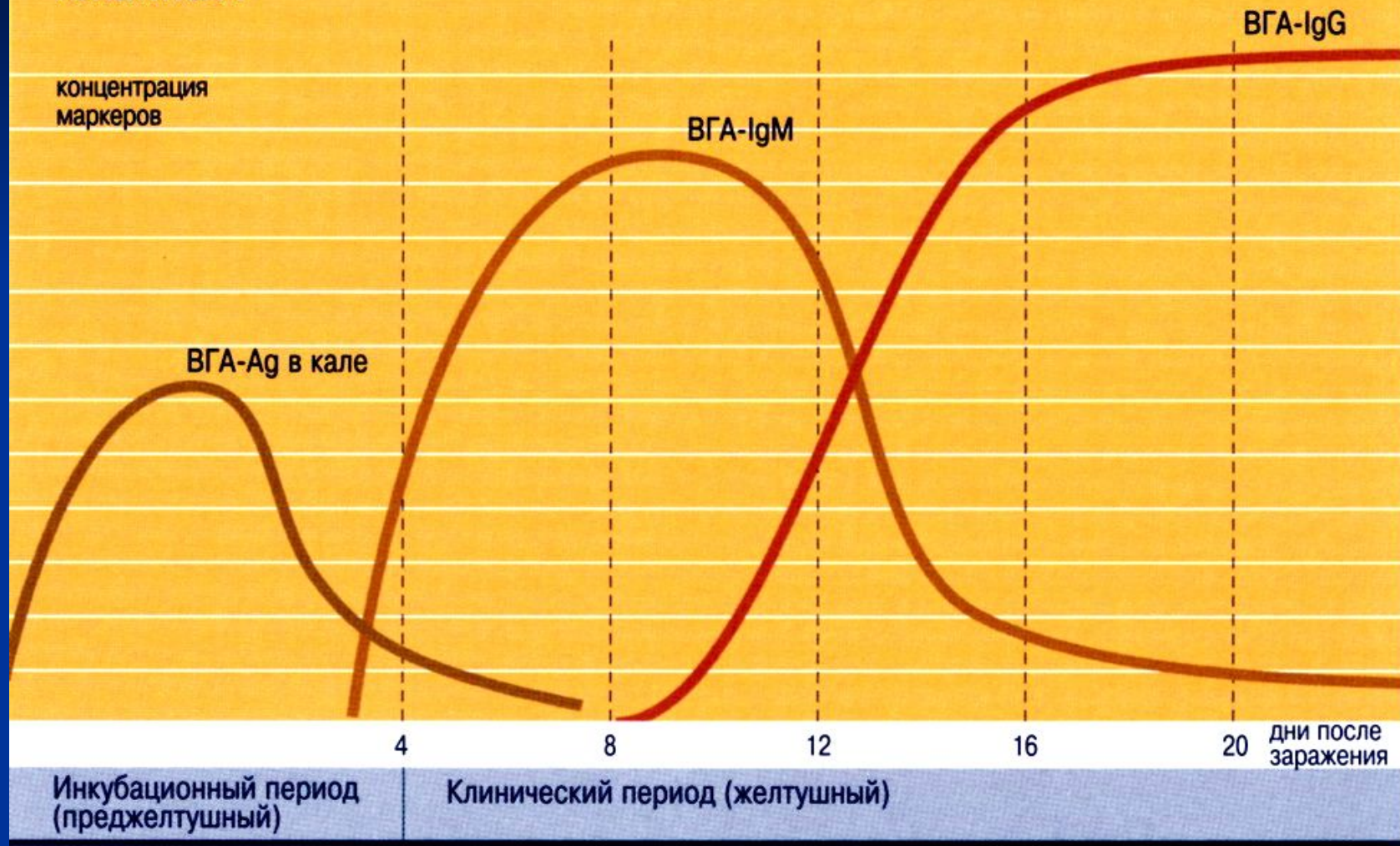
Вирус может быть выделен из кала в последнюю неделю инкубационного периода и первую неделю болезни (в период появления желтухи больной практически не заразен)

- 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 IgM	Имеющая или недавно перенесенная инфекция
	Анти-HAV IgG	Инфекция в настоящем или прошлом; 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 производитель
«Аваксим»	Франция
«ВАКТ-А»-	США
«Геп-А-инВак»	Россия,
«Харвикс»	Бельгия

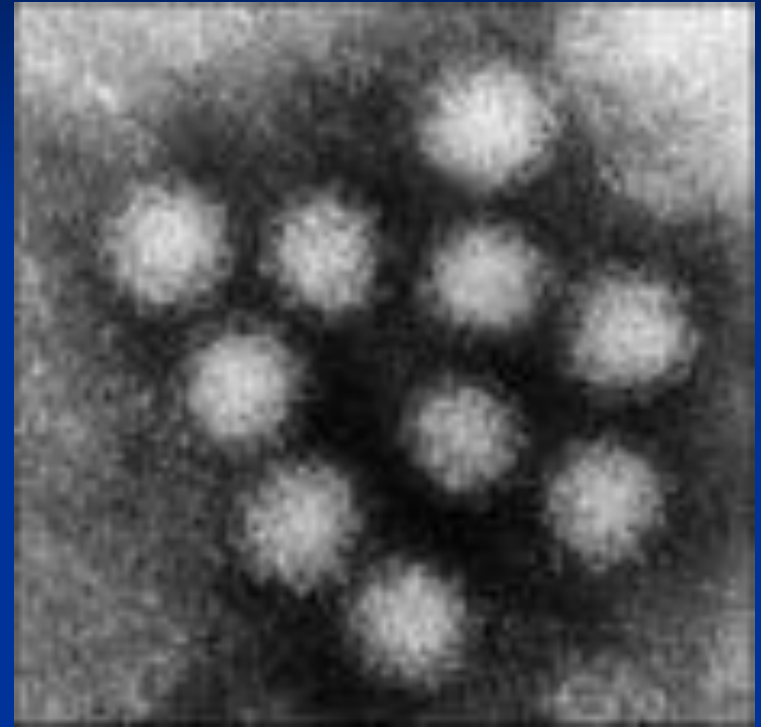
Вакцины сочетаются с календарем прививок.
Могут применяться с 2-х лет жизни ребенка

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.

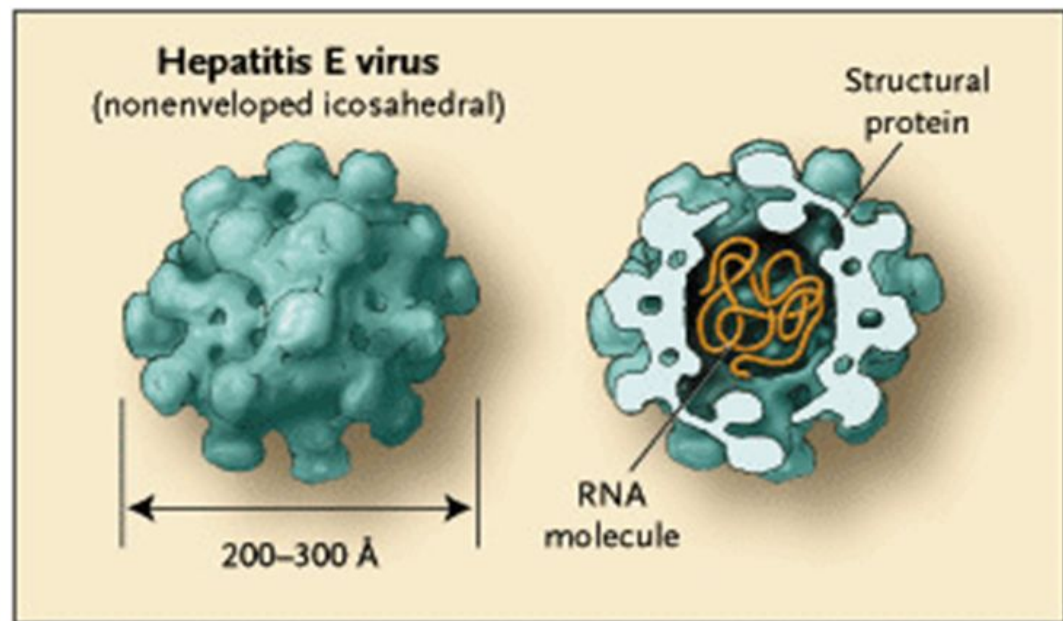
- Поражение печеночных клеток в виде дегенерации и некроза
- У беременных женщин частота смертельных исходов до 20 %. Одна из причин смерти- тромбогеморрагический синдром (ЖКТ, почечные, маточные кровотечения) в следствие нарушения плазменного звена гемостаза

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

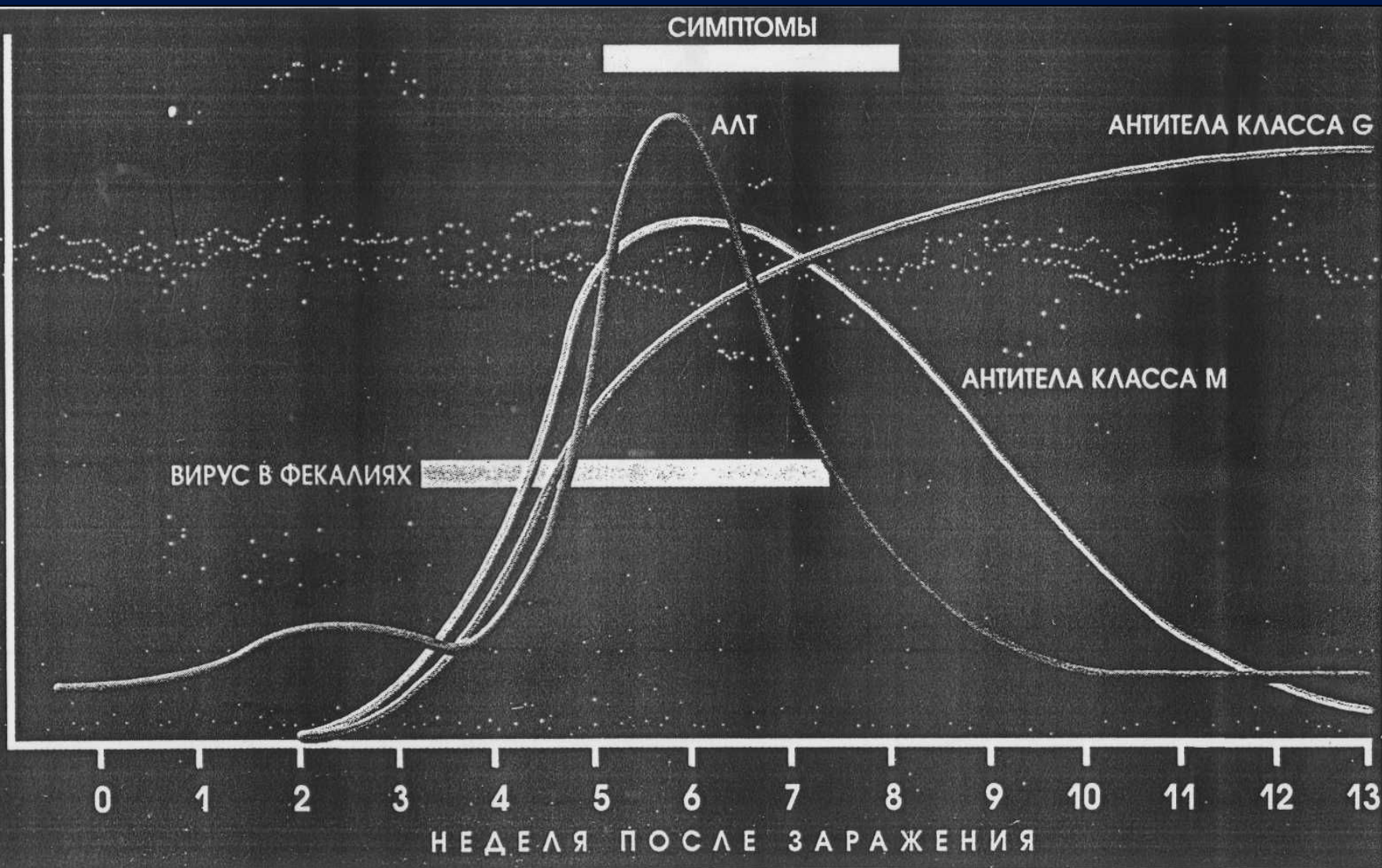
10

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.

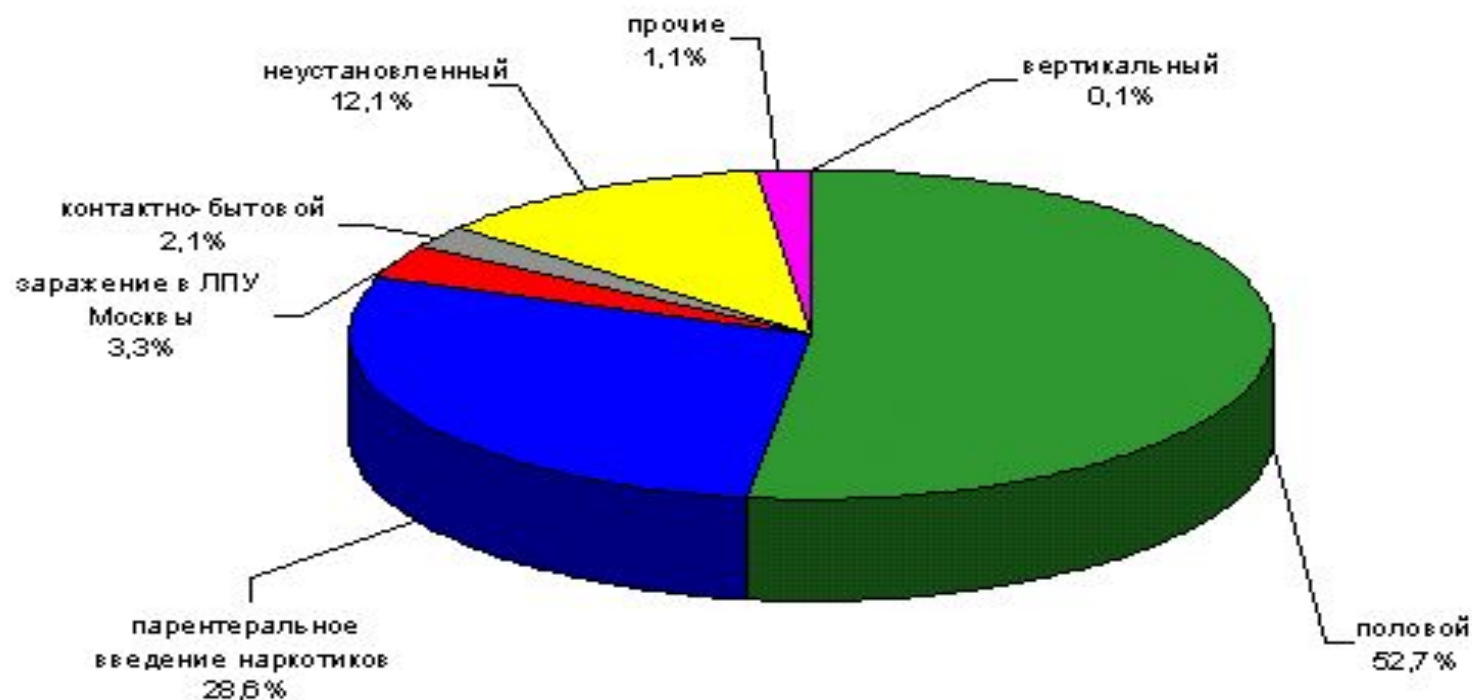
Вирус гепатита В (HBV)

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

Семейство – *Нерадnaviridae*,
род *Orthohepadnavirus*

Заболеваемость ВГВ составляет до 30%
общей заболеваемости ВГ.

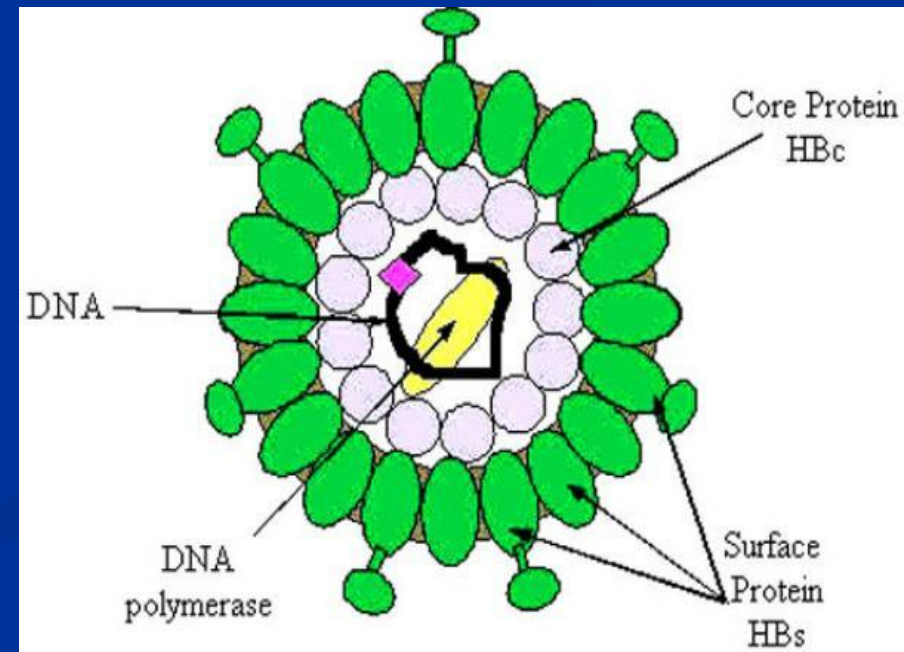
Ежегодно от ВГВ и его осложнений в мире
умирает около 2 млн. человек.



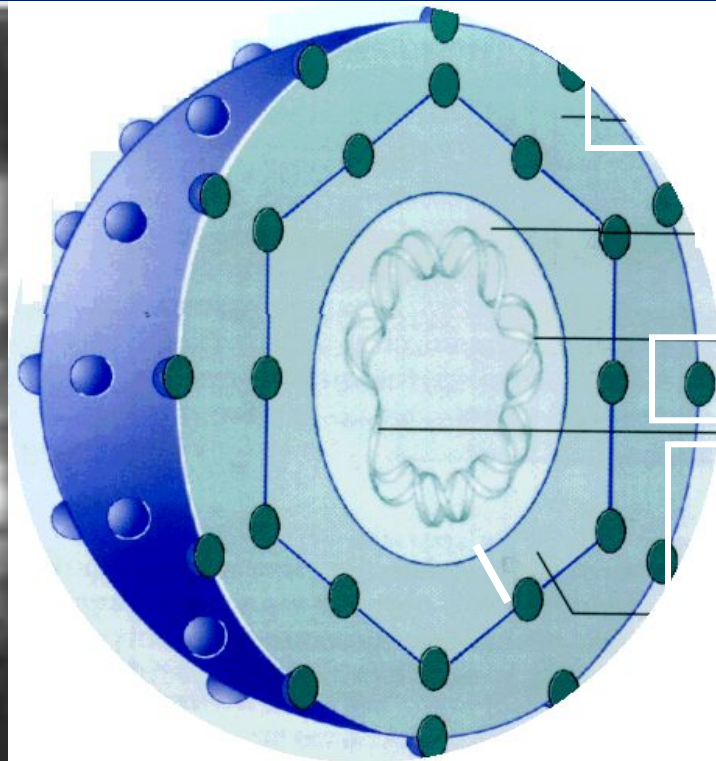
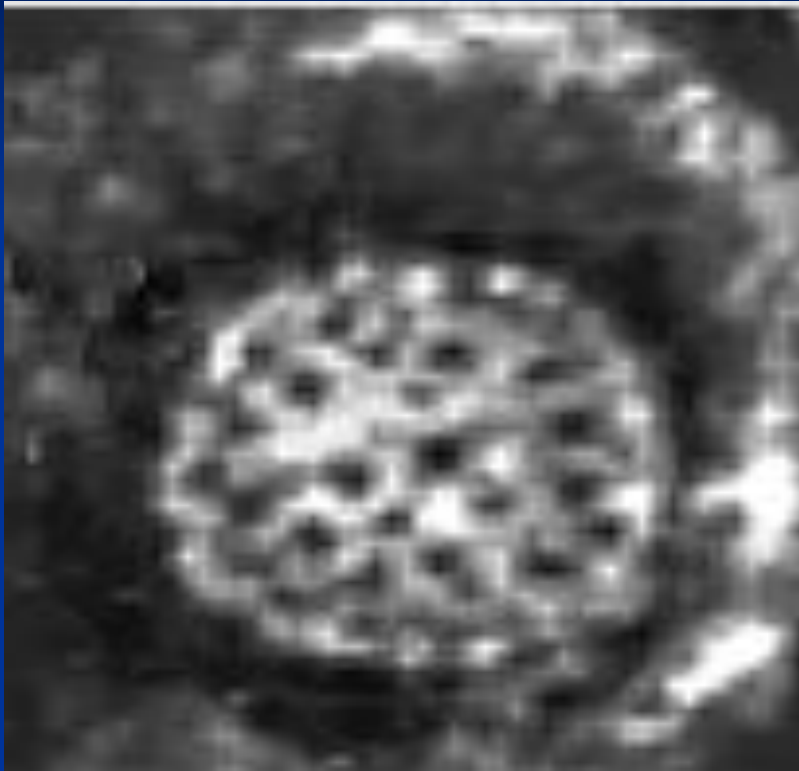
Морфология HBV

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 HBs-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

ayw, ayr, adw, adr.

- 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 °C – 3 мес., при 4 °C – 6 мес., в замороженном виде – 15-20 лет.

Выдерживает обработку 3% хлорамином, 1% формалином, разрушается при обработке перекисью водорода (H_2O_2).

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.

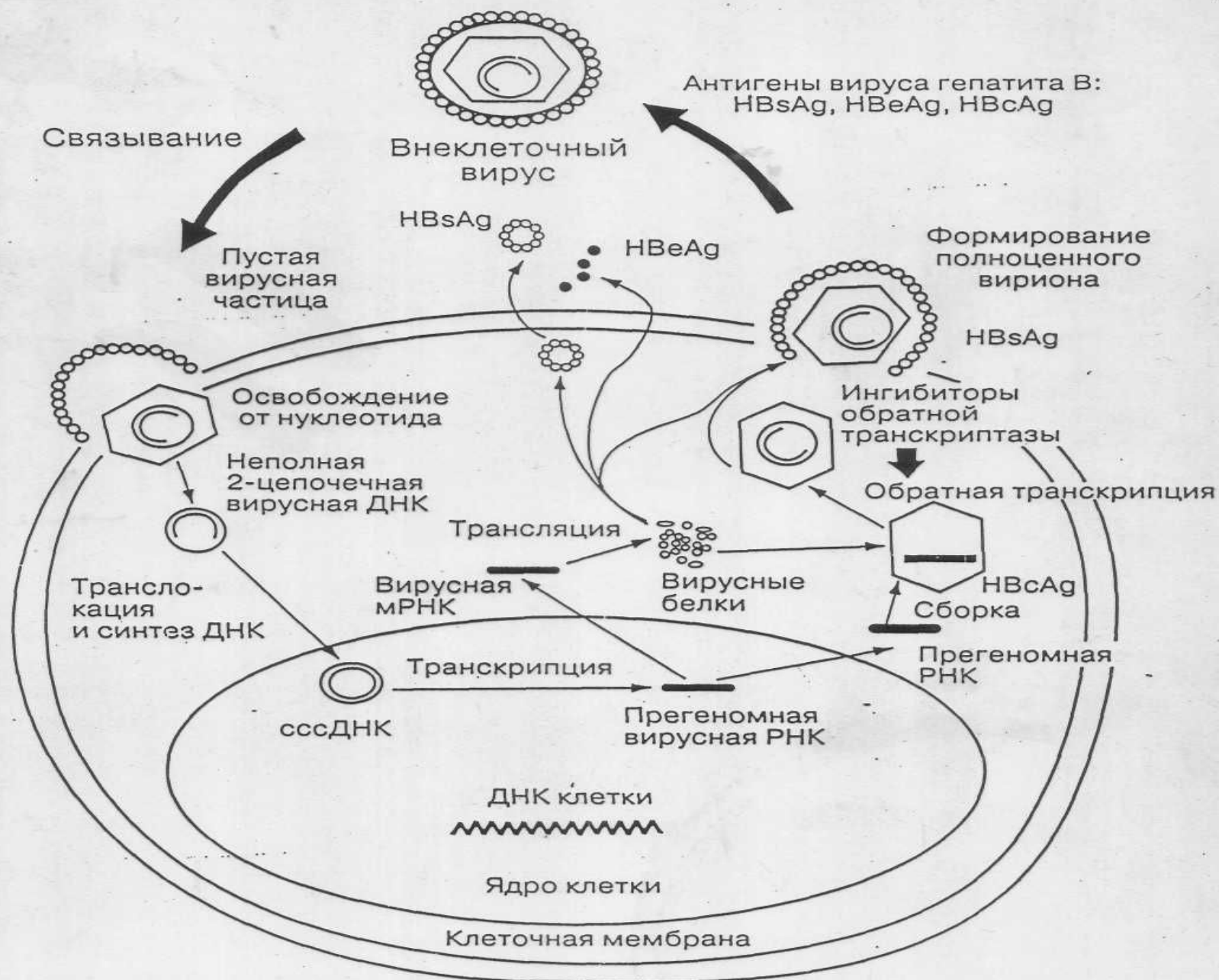


Рис. 1. Жизненный цикл вируса гепатита В и механизм действия ингибиторов обратной транскриптазы

- Зрелые вирионы выделяются путем отпочковывания.

При выходе из клетки они приобретают внешнюю оболочку с HBs- и HBe-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 NK- клетки атакуют лишь гепатоциты, несущие HBs-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.



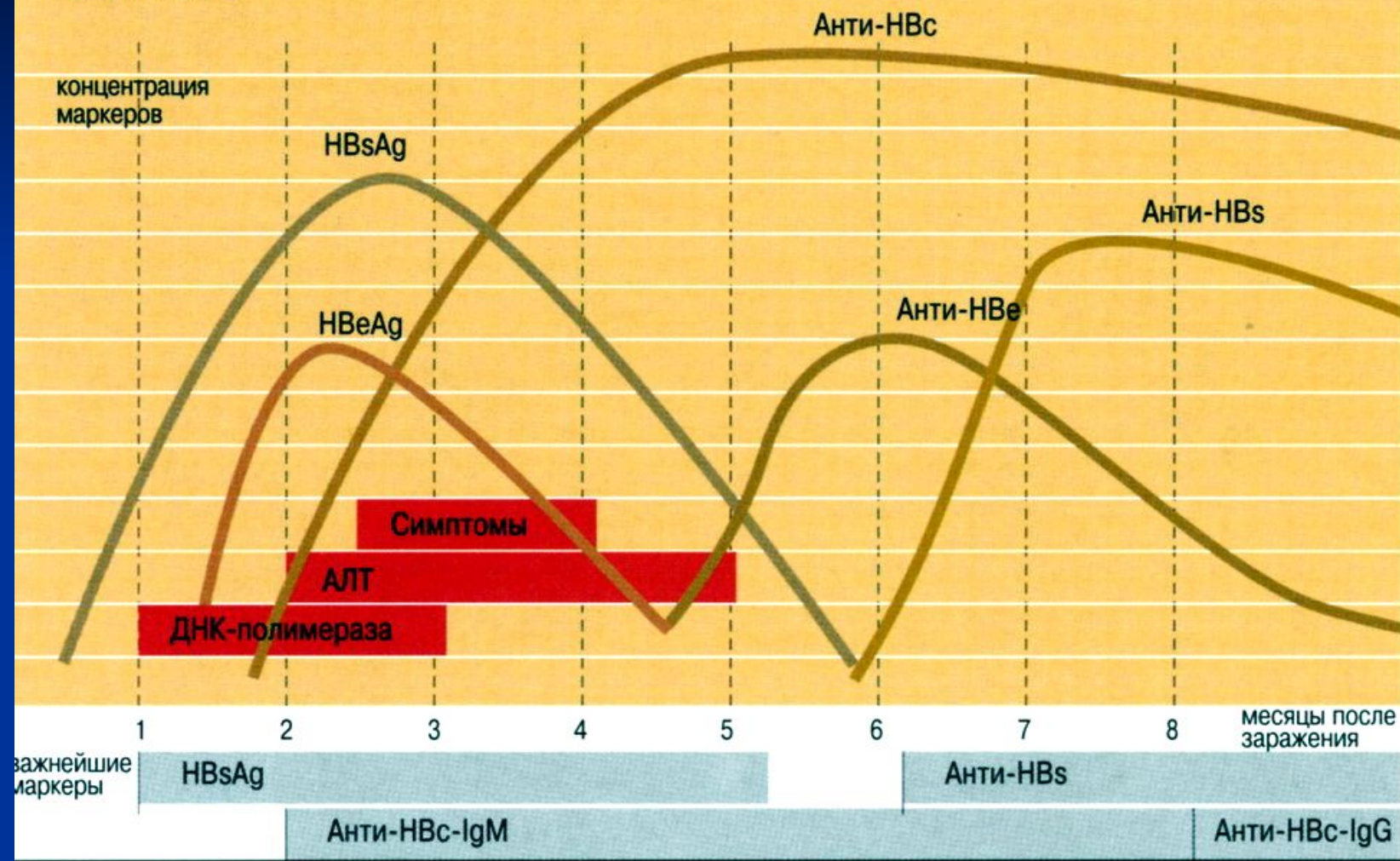
Лабораторная диагностика

- 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 виремии.

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- HBs	Анти-HBc		HBeAg	Анти- HBe
			IgM	IgG		
Острый гепатит В:	+	-	+	+	+	-
реконвалесценция	-	+	-	+	-	+
выздоровление	-	+	-	+	-	+
фулминантный гепатит	+	+	+	+	+	-
Хронический персистирующий гепатит	+	-	+	+	+	+
Хронический активный гепатит	+	-	+	+	+	-
Здоровые носители	+	-	-	+	-	-
Активная иммунизация	-	+	-	-	-	-
Пассивная иммунизация	-	+	-	+	-	-

Таблица 5

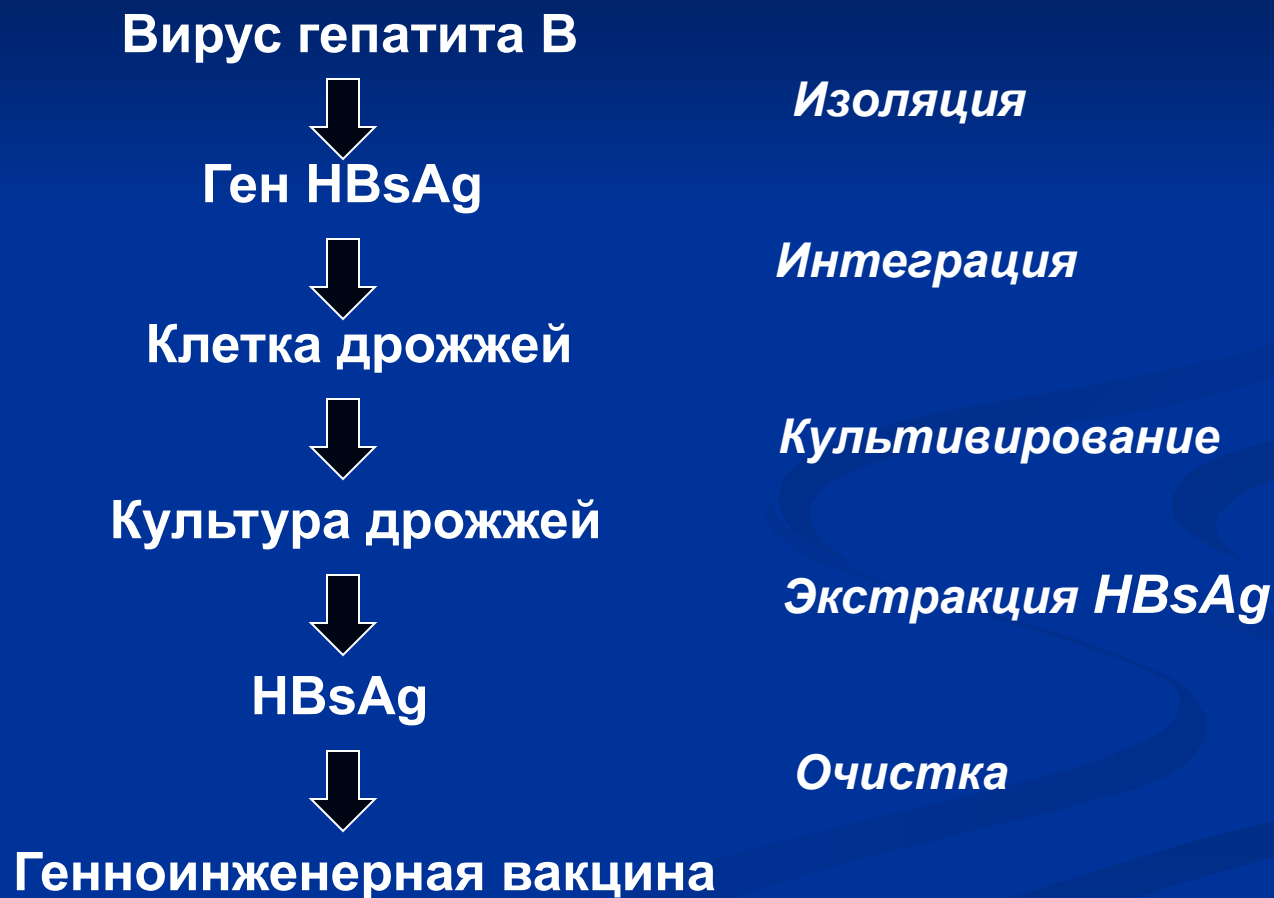
Серологические маркеры при остром гепатите В у детей [50]

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		
	длительность					
	4–12 нед.	1–2 нед.	2 нед. – 3 мес.		3–6 мес.	годы
ВГВ-ДНК	–	+	+	–	–	–
HBsAg	–	+	+	+	+/–	–
HBeAg	–	+	+	–	–	–
Анти-HBc IgM	–	–	+	+	+/–	–
Анти-HBc (суммарные)	–	–	+	+	+	+
Анти-HBe (суммарные)	–	–	–	+	+	+/–
Анти-HBs (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. PN000738/01-2001
2	Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная (Эбербиовак HB)	ФГУП НПО "Микроген", Москва-Томск. PN000953/01-2002
3	Вакцина против гепатита В дрожжевая "Энджерикс В"	ООО "СмитКляйн Бичем-Биомед" Московская обл. Р.У.П №011718/01-2000.
4	Вакцина против гепатита В дрожжевая "Энджерикс В"	"ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз", Бельгия. № PN011718/01-2000
5	Рекомбинантная вакцина против гепатита В MSD H-B-VAX II	Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды. № PN 012982/01-2001
6	Вакцина для профилактики вирусного гепатита В, рекомбинантная Эбербиовак HB	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. № П № 013018/01
8	Рекомбинантная вакцина для профилактики гепатита В Эувакс В	LG Life Sciences Южная Корея. № П-8-242 № 011073
9	Вакцина против гепатита В рекомбинантная Регевак В	ЗАО Медико-технологический холдинг "МТХ", Москва. № PN№ 003741/01
10	Рекомбинантная вакцина против гепатита В I.P.Gene Vac-B	Serum Institute of India Ltd. № 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 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 1 мл содержится:	
HBsAg	- 20 мкг
Алюминия гидроксид (Al^{3+})	- 0,5 мг
Мертиолят (консервант)	- 50 мкг



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^{3+})	- 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

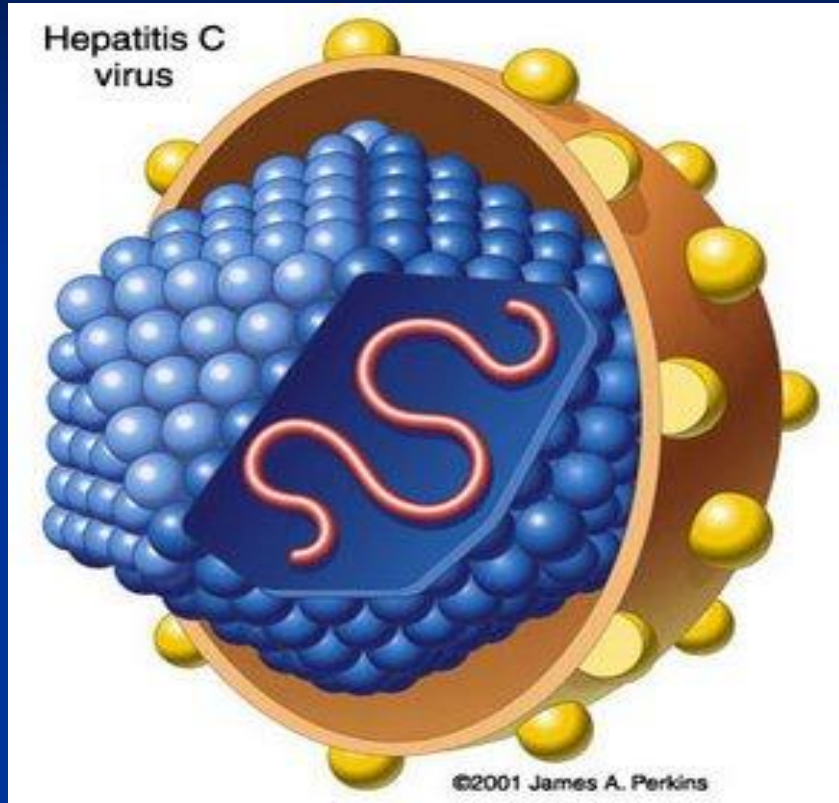
Лечение ВГ

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 HLA гепатоцитов, киллерных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов и продукцией нейтрализующих антител.

Вирус гепатита С

Открыт в 1989 г. Houghton
Семейство – Flaviviridae

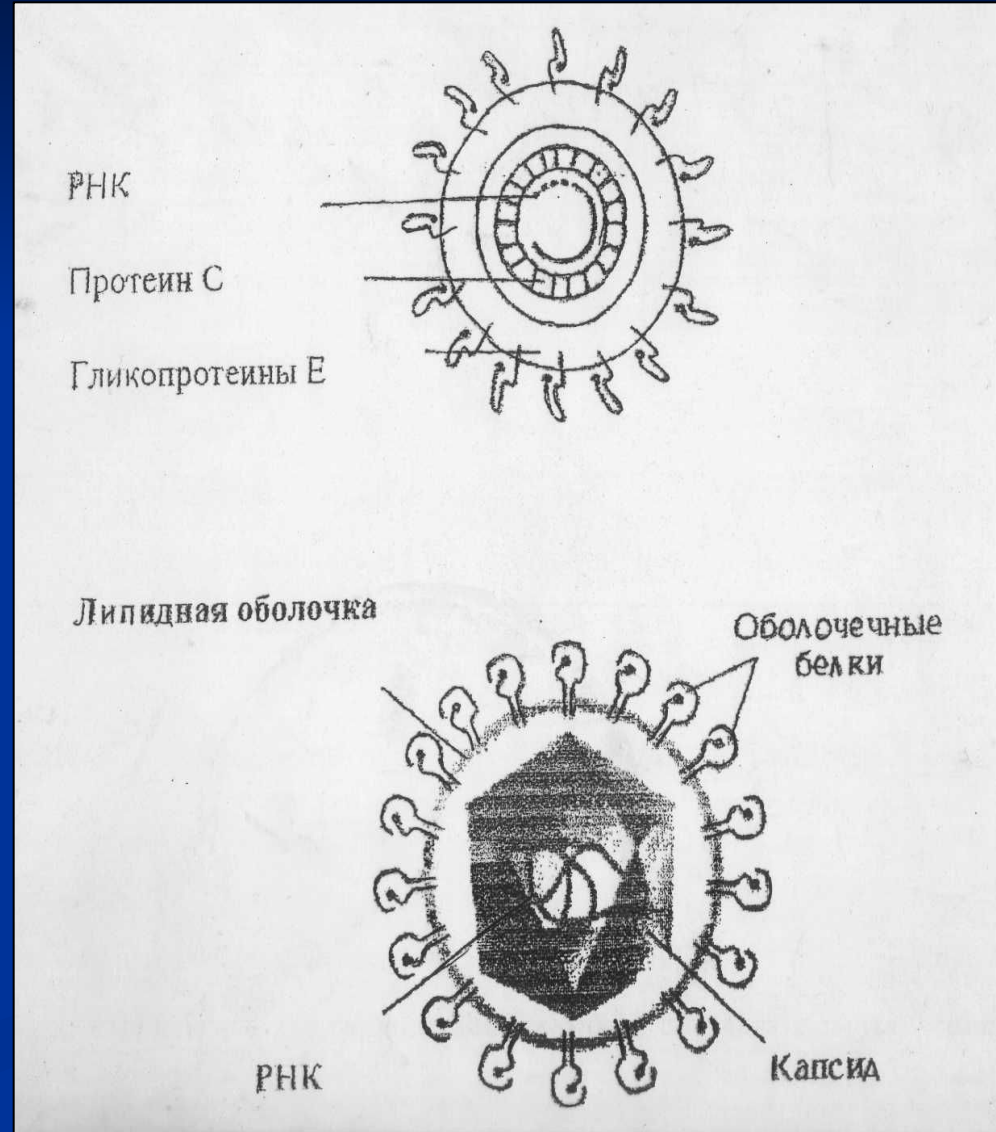


Устойчив к нагреванию
до 50 °C, чувствителен к
растворителям липидов и
УФ, неустойчив во
внешней среде

Морфология НСV

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

6 генотипов, более
100 субтипов



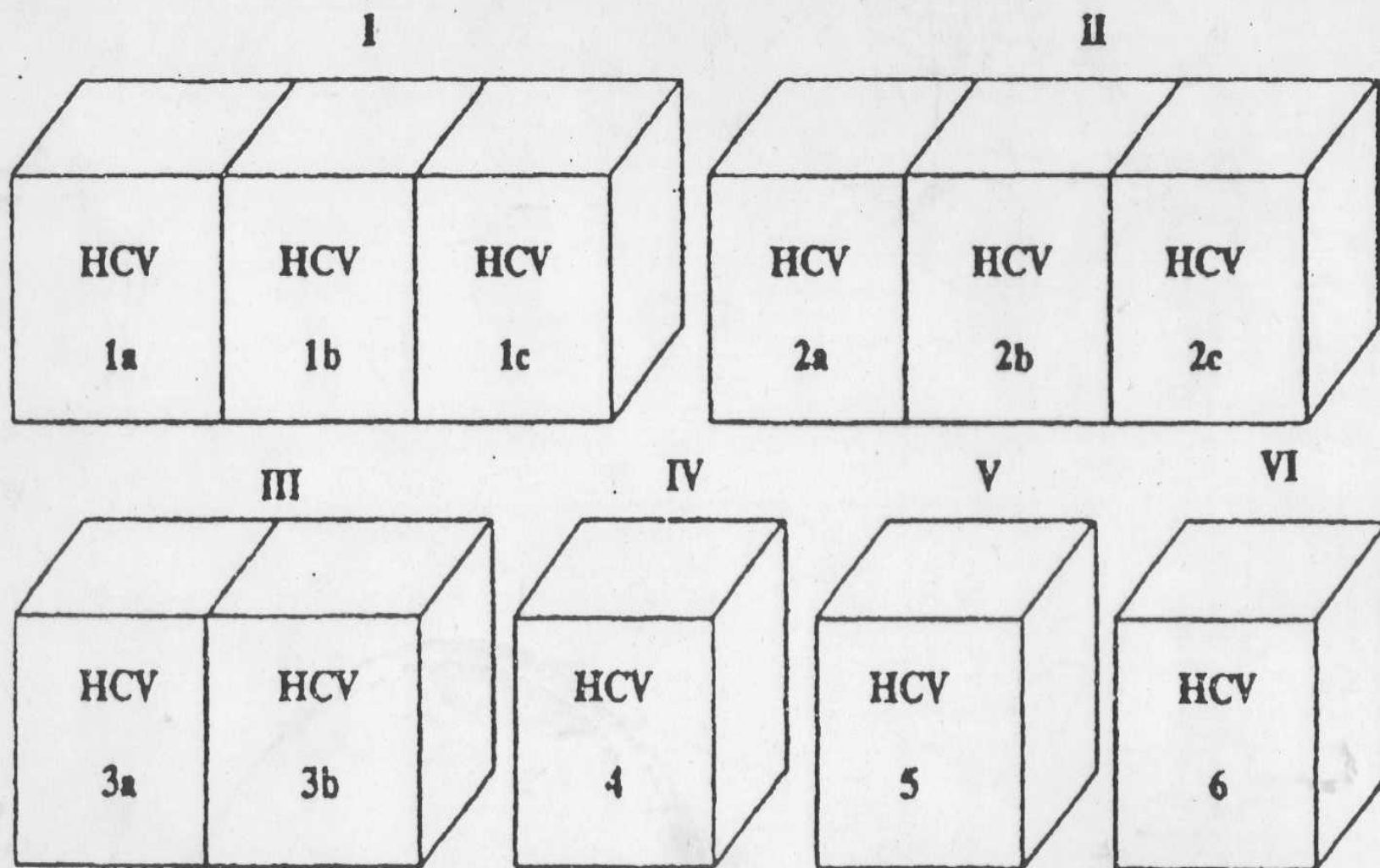
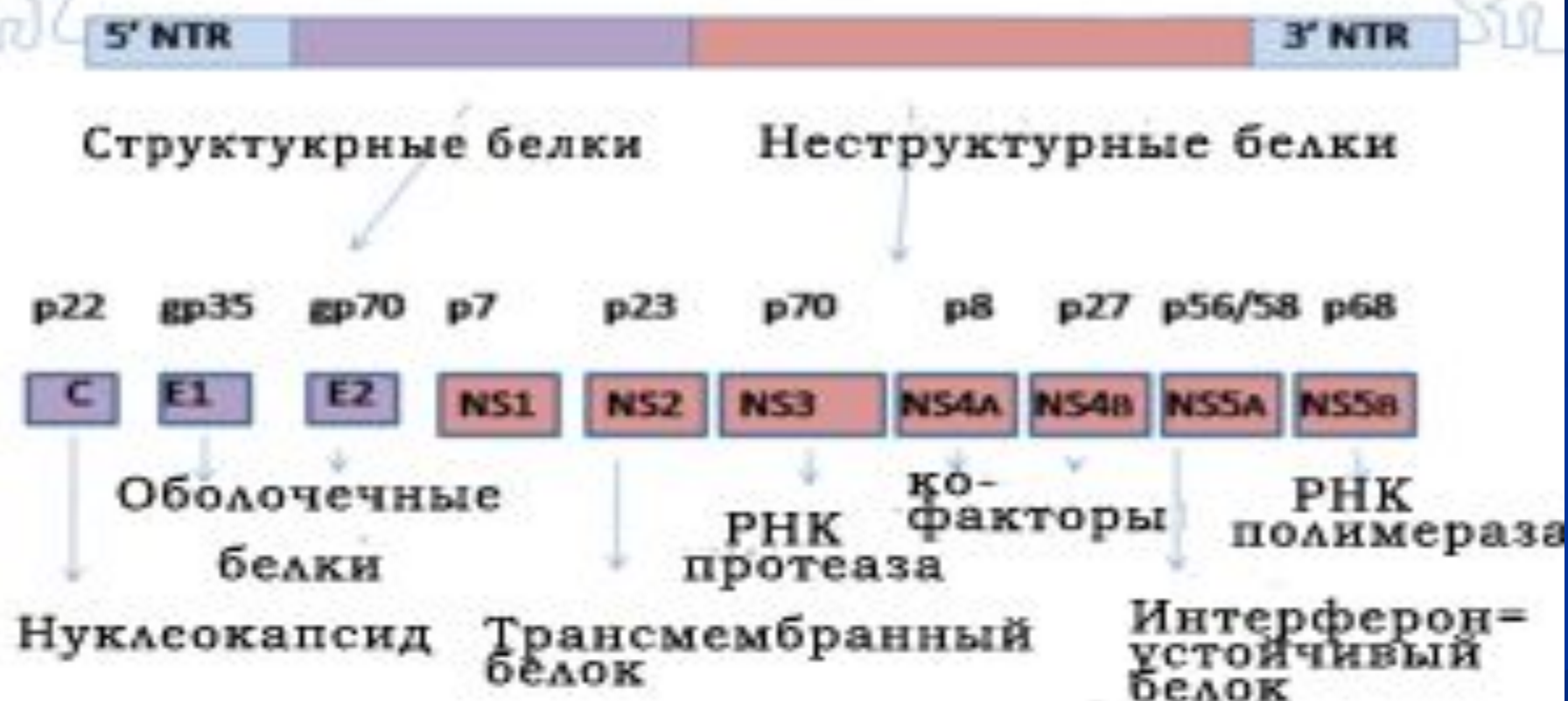
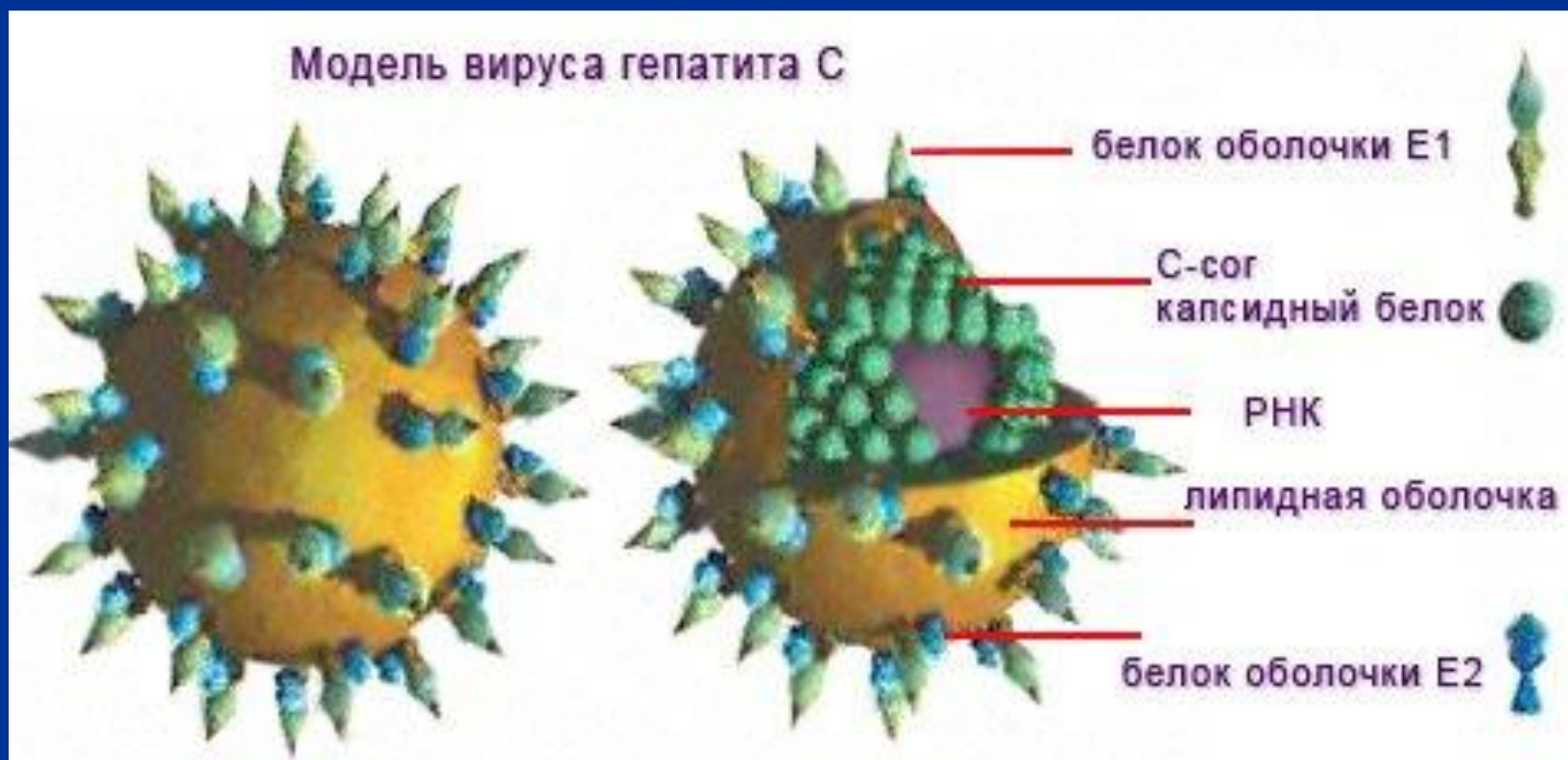


Рис.4. Генотипы вируса гепатита С (классификация Р. Simmonds 1995)

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

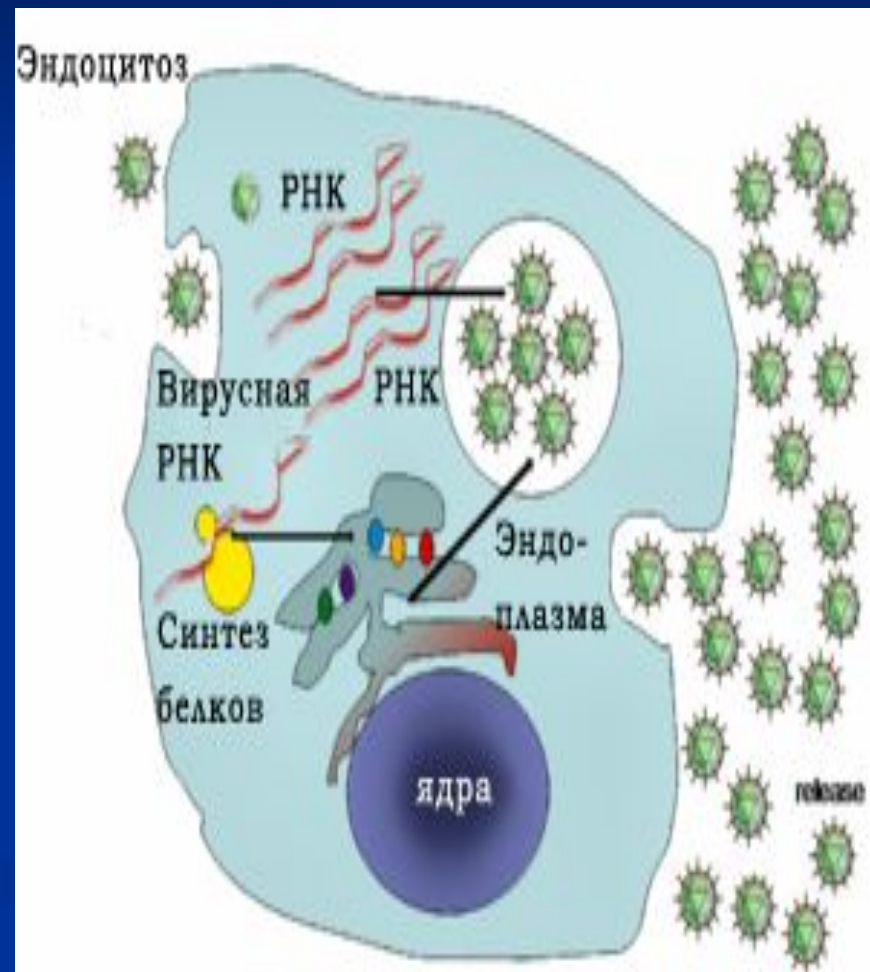
- Локализация в иммунокомпетентных клетках и высокая степень генетической вариабельности обуславливают:
 - длительное выживание
 - диссеминацию вируса ГС в организме,
 - иммунные нарушения, участвующих в патогенезе разнообразных внепеченочных проявлений хронического гепатита С (смешанной глобулинемии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



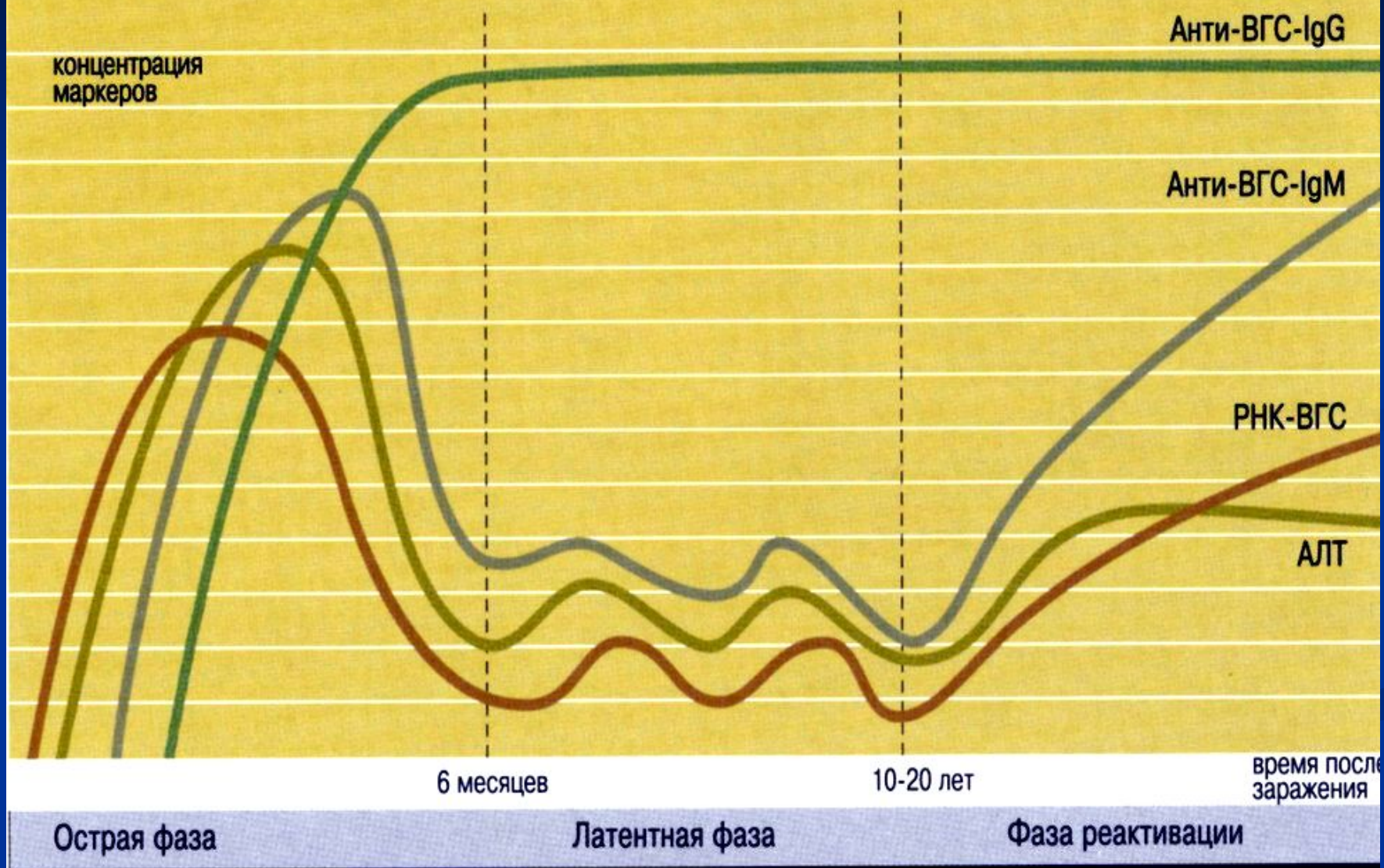
Лабораторная диагностика

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		
	длительность					
	4–12 нед.	1–2 нед.	2 нед. – 3 мес.		3–6 мес.	годы
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, NS₄, NS5
- ПЦР обладает высокой специфичностью и чувствительностью обнаружения единичных вирусных РНК

A photograph of an Anti-HCV ELISA Kit box and its contents. The box is white with blue and yellow accents. It features the text "Anti-HCV ELISA Kit" and "Bioassay Co., Ltd.". Several reagent bottles of different sizes and colors (white, black, green, red) are arranged in front of the box. A microplate is visible in the background.

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!