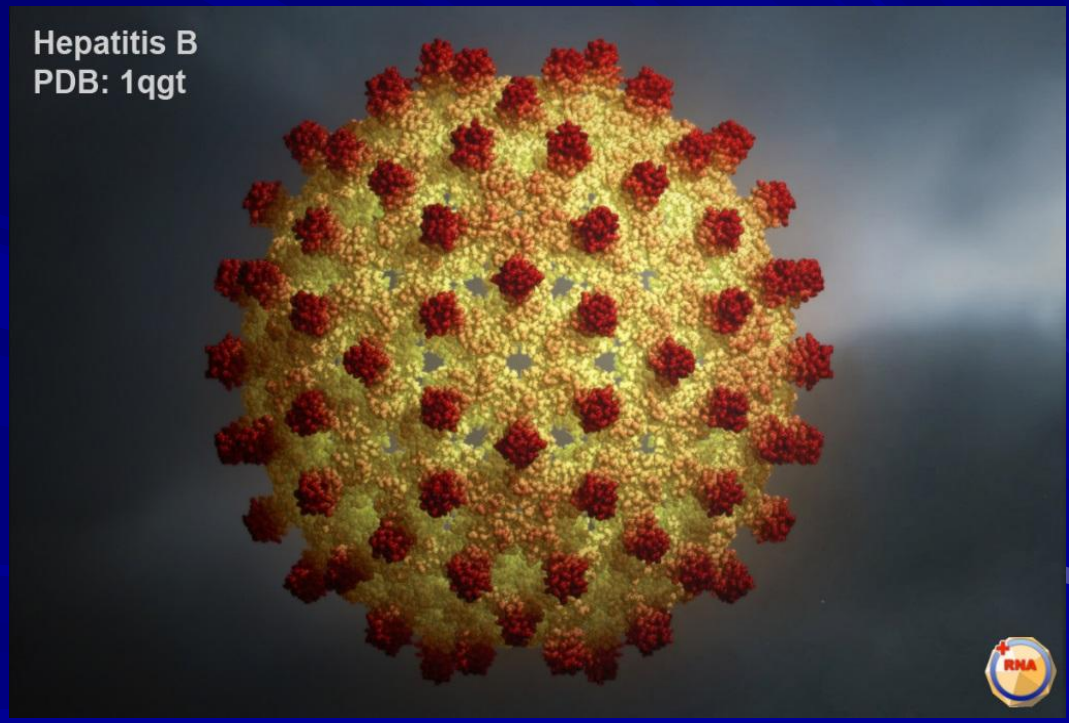
Возбудители парентеральных ВГ

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



Возбудители парентеральных ВГ

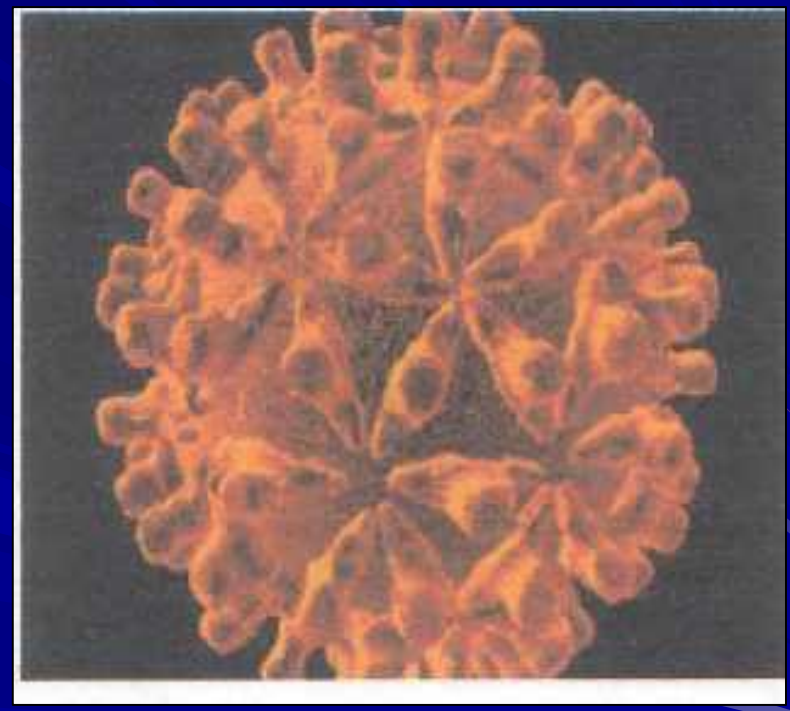
(передающиеся гемоконтактным путем)
HBV, HCV, HDV, HGV, HFV, SEN.

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

Вирус гепатита В (HBV)

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

Семейство – Hepadnaviridae,
род: Orthohepadnavirus



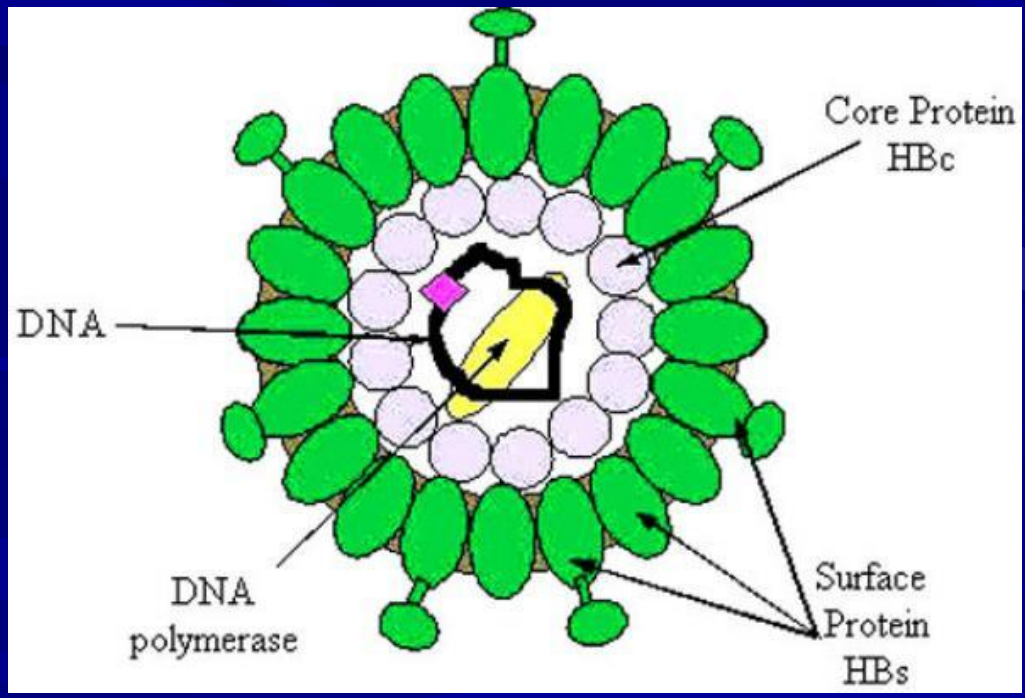
Заболеваемость ВГВ составляет до 30% общей заболеваемости ВГ.

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

Морфология HBV

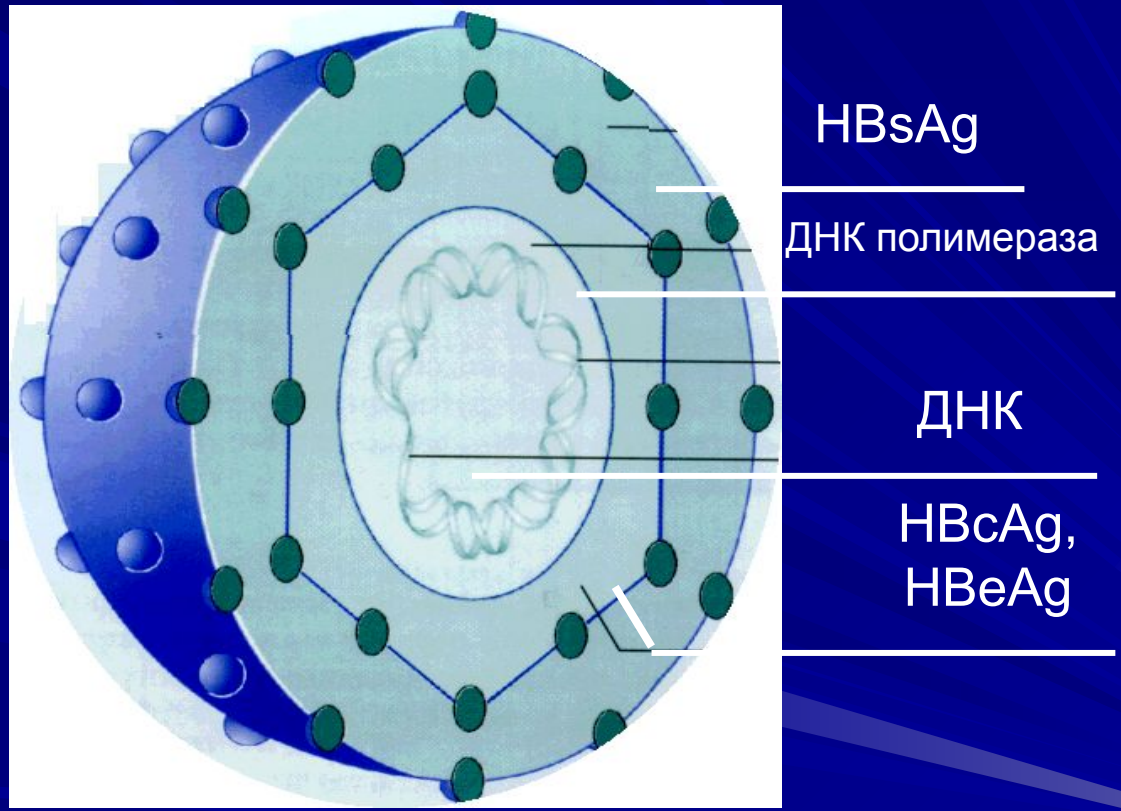
Вирус, сферической формы диаметром 42 нм.

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.



Строение вируса гепатита В

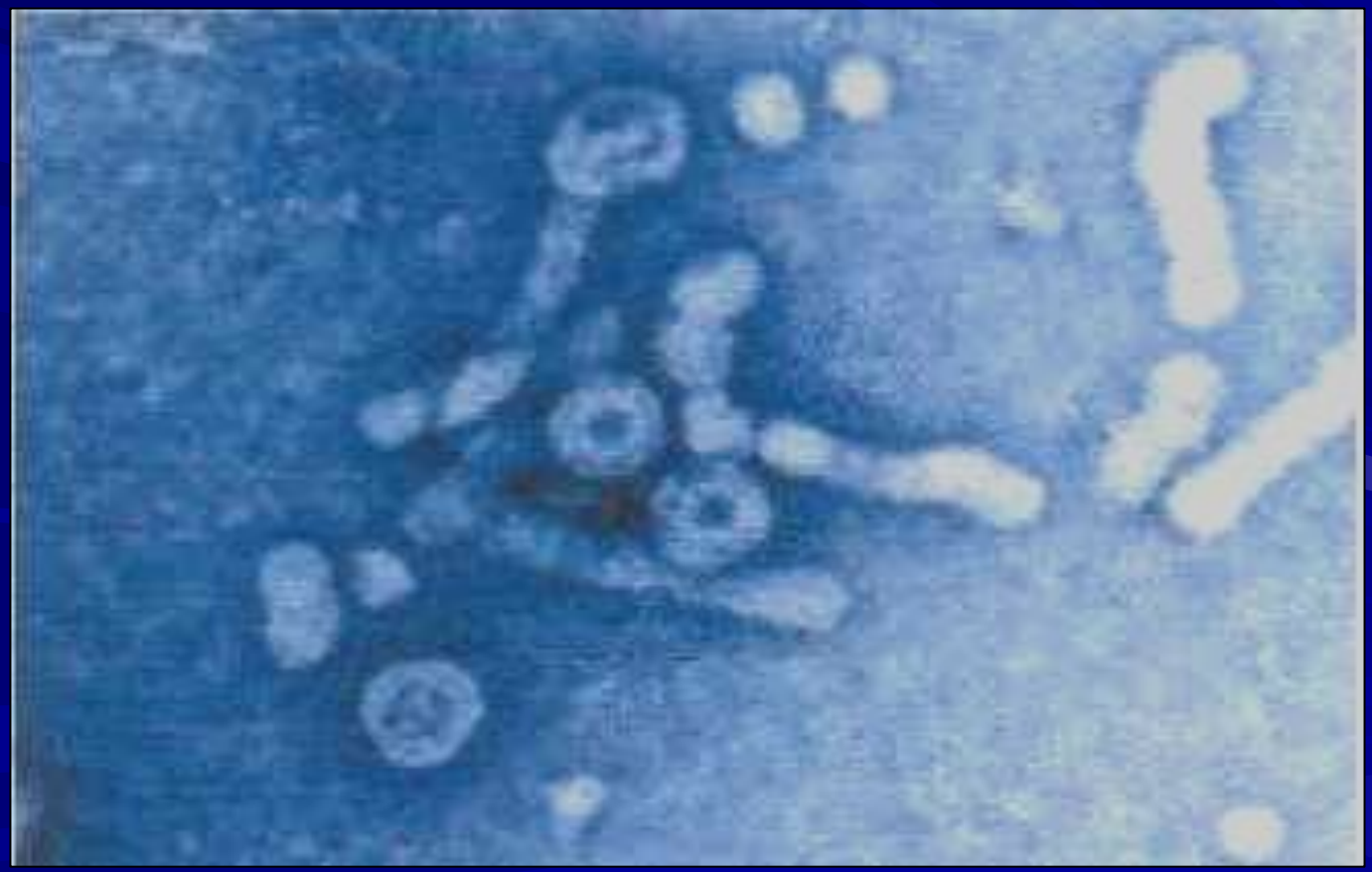
Есть внутренняя оболочка и суперкапсид, ДНК-полимераза - обратная транскриптаза



Морфологические типы возбудителя:

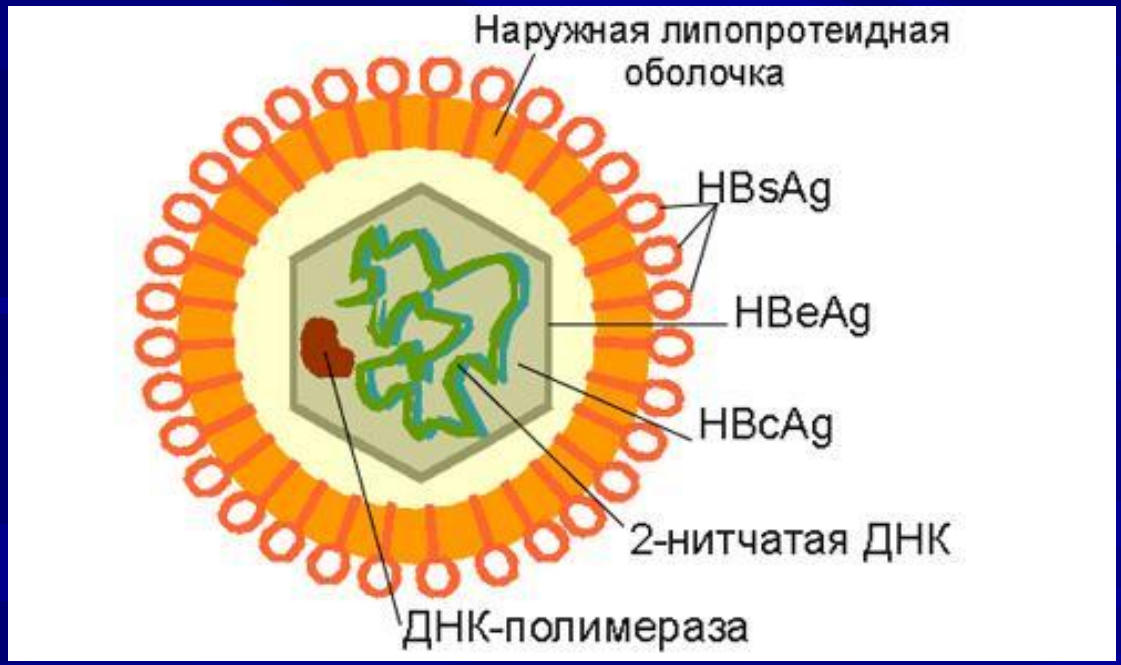
- сферические (диаметром 22 нм),
- нитевидные (тубулярные, длиной до 230 нм).

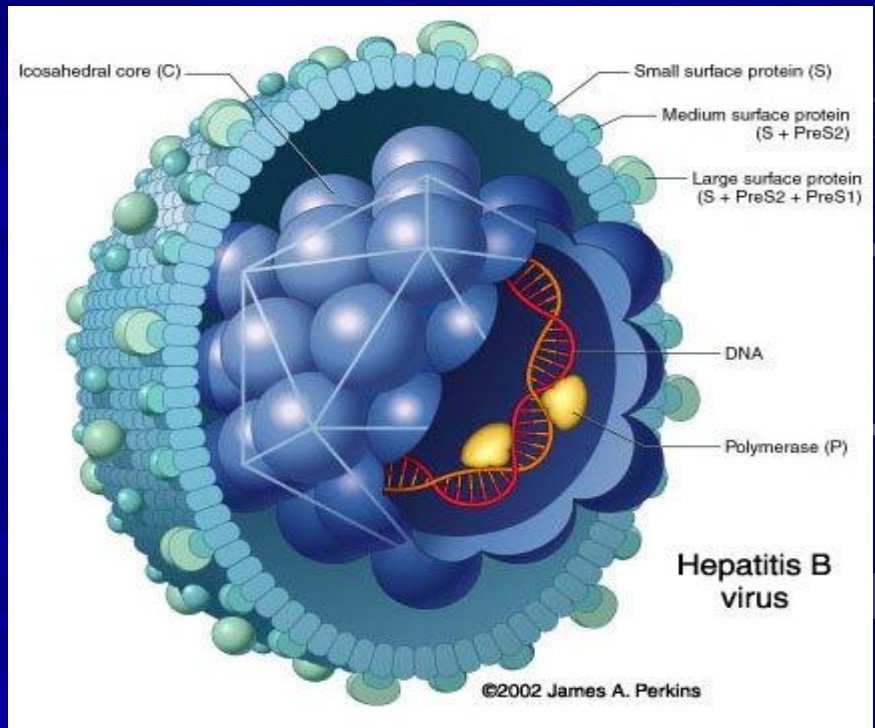
Они не обладают инфекциозностью и являются дефектами репликации.



Внешняя оболочка вируса содержит три белка: главный (основной), средний и большой

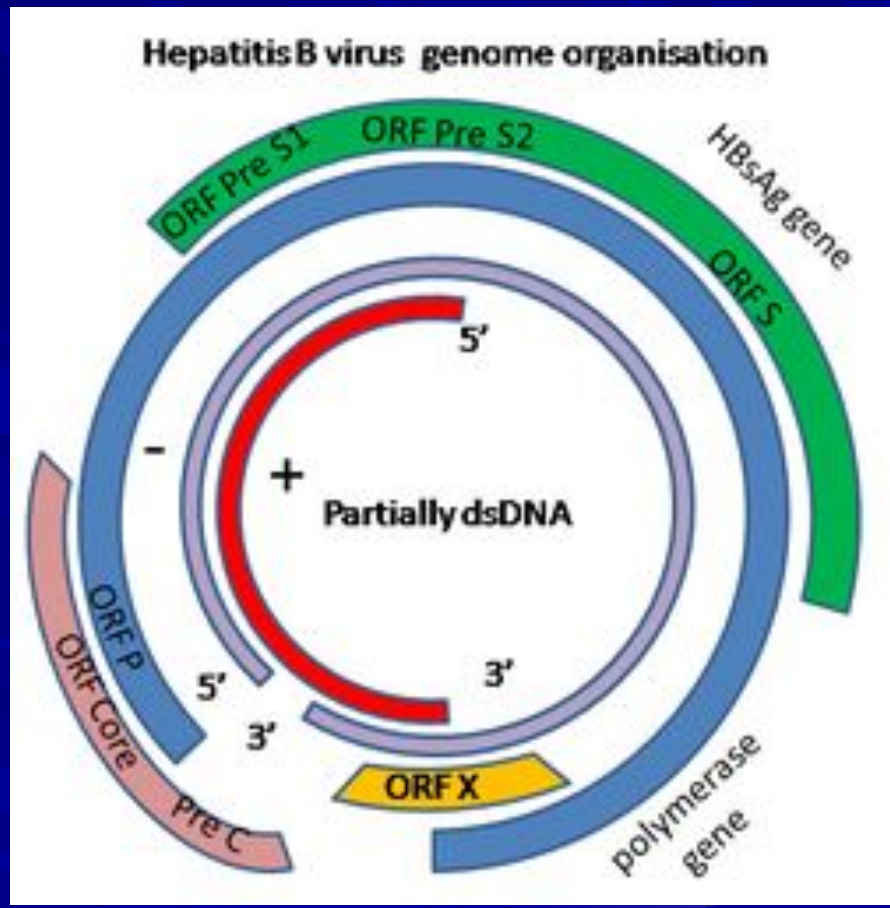
- Основной белок- ассоциирован с HBs-Ag,
- Средний белок определяет доминантный рецептор для сывороточного альбумина
- Большой белок- способствует связыванию вируса с клеткой и проникновению вируса в цитоплазму.





Антигенная структура

В составе вируса гепатита В обнаружено 4 антигена: HBs, HBc, HBe и HBx.



HbsAg (австралийский антиген)

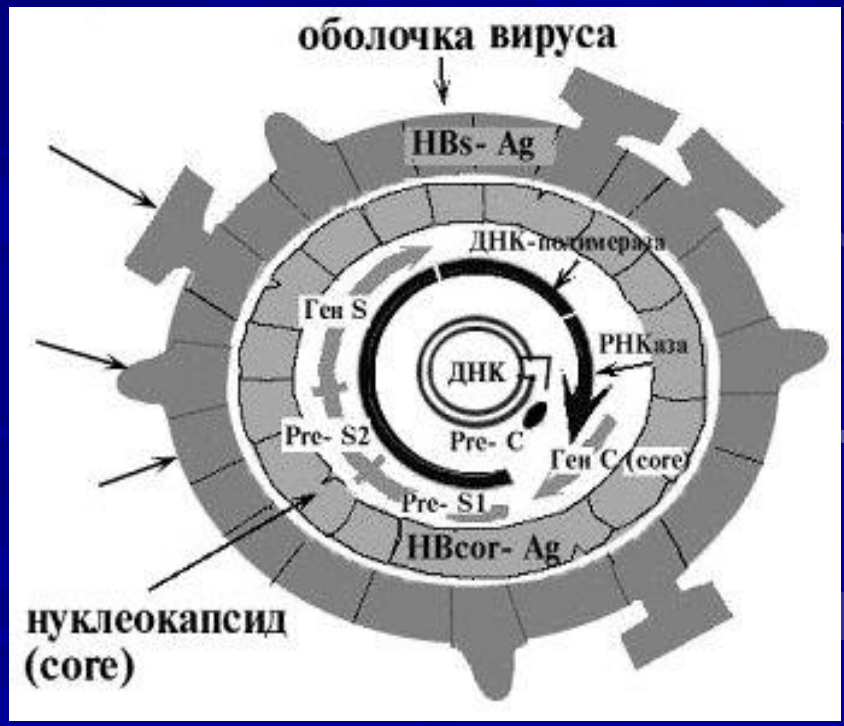
HBs-антиген- Растворимый, гликопротеин с липидным компонентом, связан с суперкапсидом. В составе генома обнаружены гены отвечающие за три полипептидных фрагмента.

Фрагмент (pre-S)- отвечает за адсорбцию вируса и регулирует репликацию.

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

Фрагмент (pre-S2) –отвечает за полиглобулиновый рецептор и адсорбцию вируса на рецепторах.

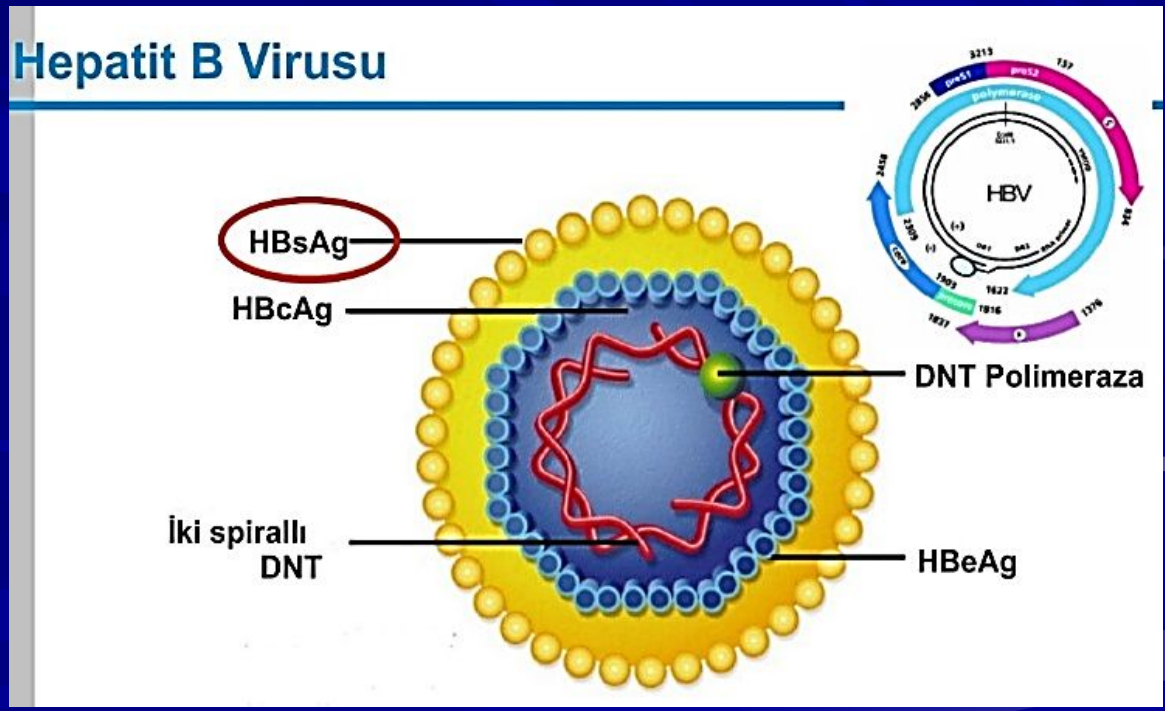
Полипептиды обладают группоспецифическими детерминантами. По этим детерминантам выделяют основные антигенные фенотипы вируса.



Фенотипы вируса HB

ayw, ayr, adw, adr.

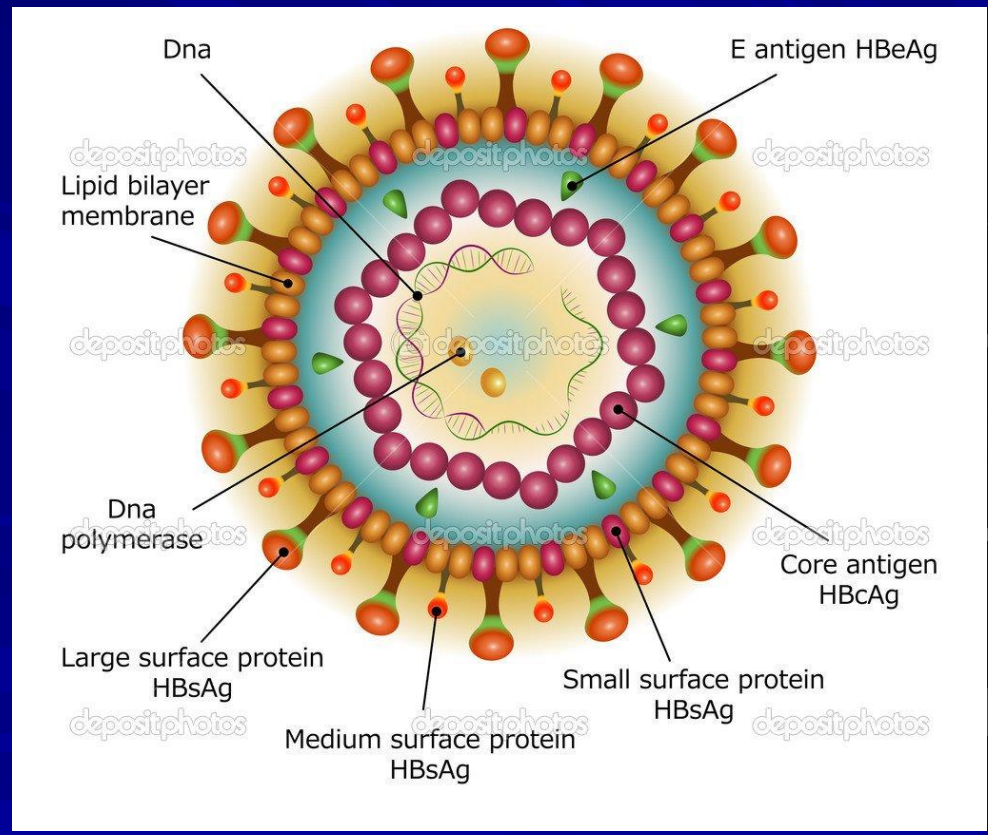
- Субтипы вируса имеют эпидемиологическое значение
- В разной степени распространены в различных регионах мира.



HBc-антиген (серцевиный)

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

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



HBe-антиген

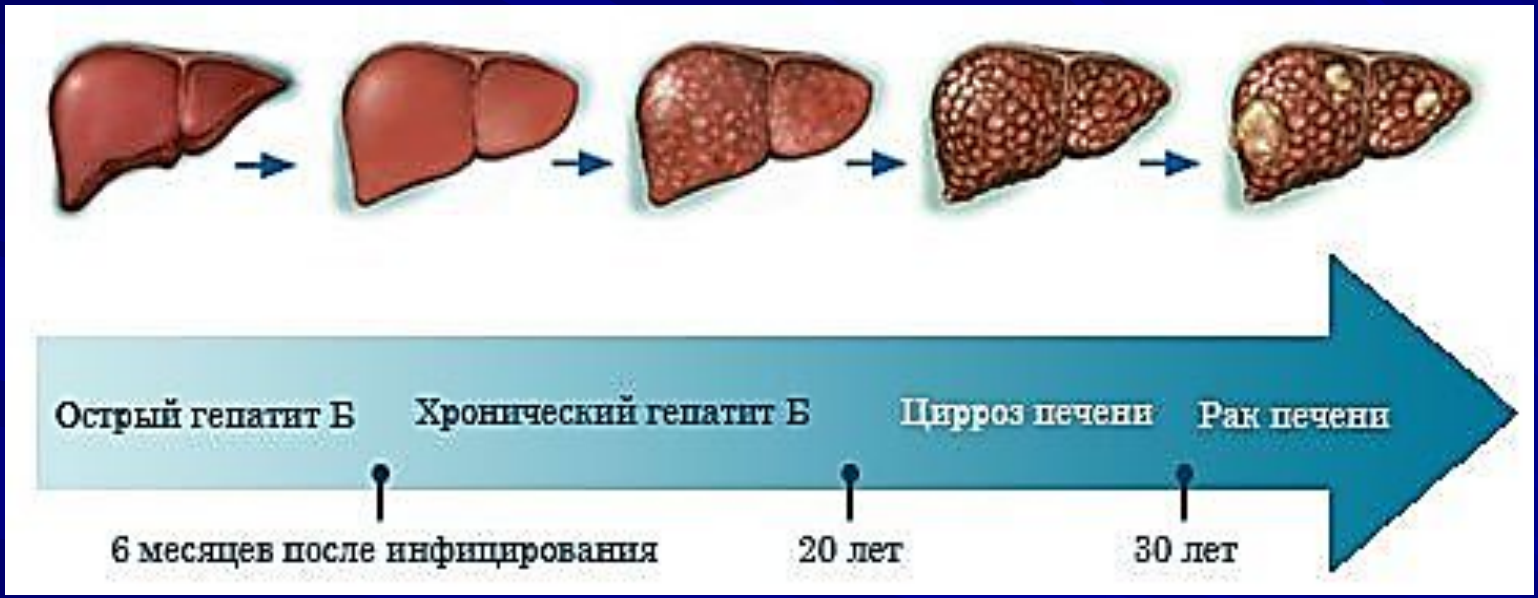
Входит в состав белковой оболочки нуклеокапсида. Маскируется HBs-Ag.

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

Это антиген инфекционности. Наиболее чувствительный показатель активной вирусной инфекции.

HBx-антиген

Имеет отношение к раковой трансформации гепатоцитов.



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

Резистентность

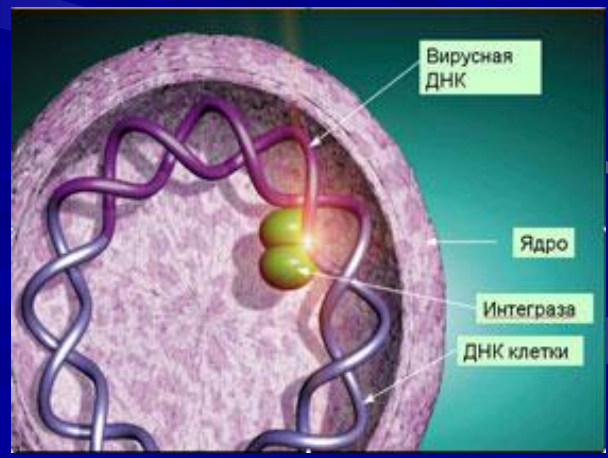
Высокоустойчив во внешней среде, при температуре 20 °С – 3 мес., при 4 °С – 6 мес., в замороженном виде – 15-20 лет, в высушенной плазме – 25 лет.

Выдерживает обработку 3% хлорамином, 1% формалином, автоклавирование – 45 мин., сухой жар – 120 мин., разрушается при обработке перекисью водорода (H2O2).

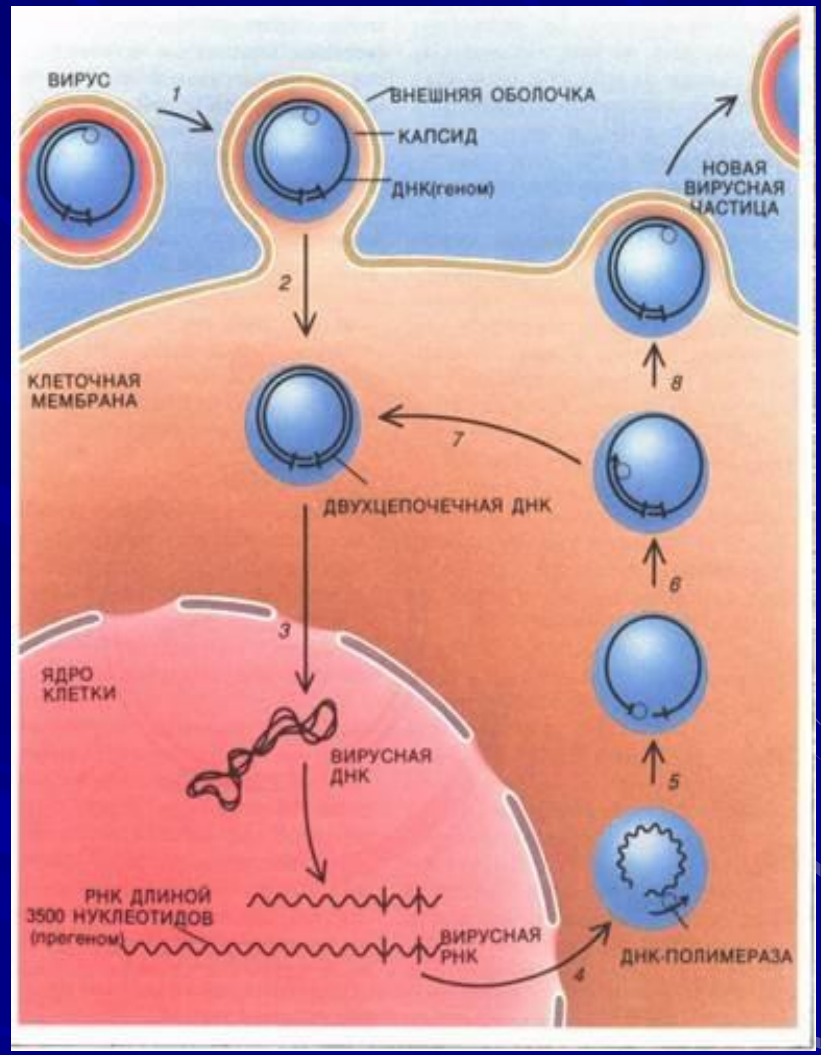
Репродукция HBV

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.
- транскрипция осуществляется с вирусной ДНК молекулы РНК, выполняющей функцию матрицы для синтеза вирусной ДНК, при участии фермента обратной транскриптазы.

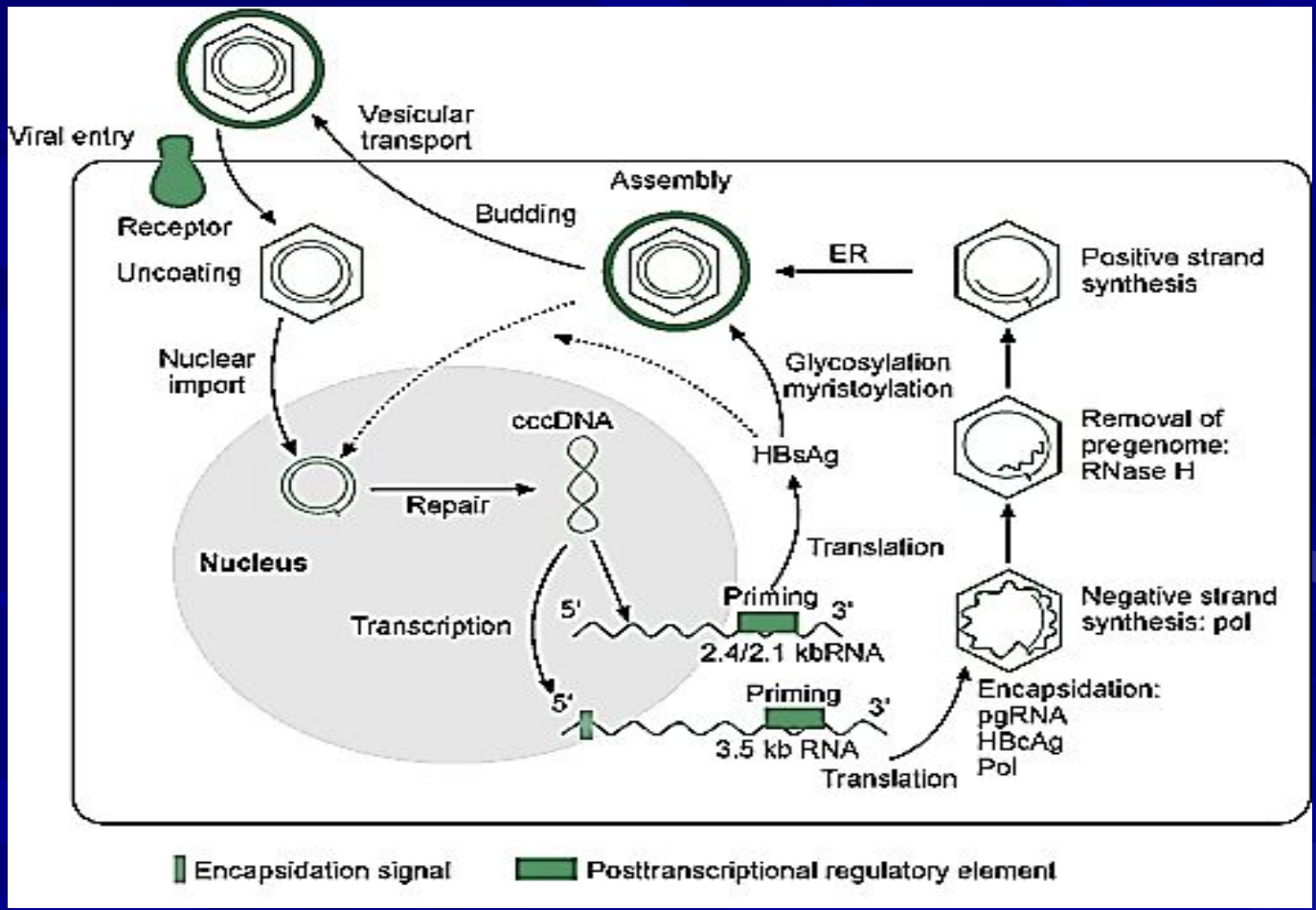


- Одновременно с вирусного генома транслируется информация для синтеза на рибосомах гепатоцитов HBc- и HBs-антигенов, вирусоспецифических ферментов и капсидных белков. Синтезированные нити ДНК собираются в нуклеокапсиды.
- Интеграция вирусной ДНК в геном гепатоцитов происходит как при острой, так и при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



- Зрелые вирионы выделяются путем отпочковывания.

При выходе из клетки они приобретают внешнюю оболочку с HBs- и HBe-антигенами.



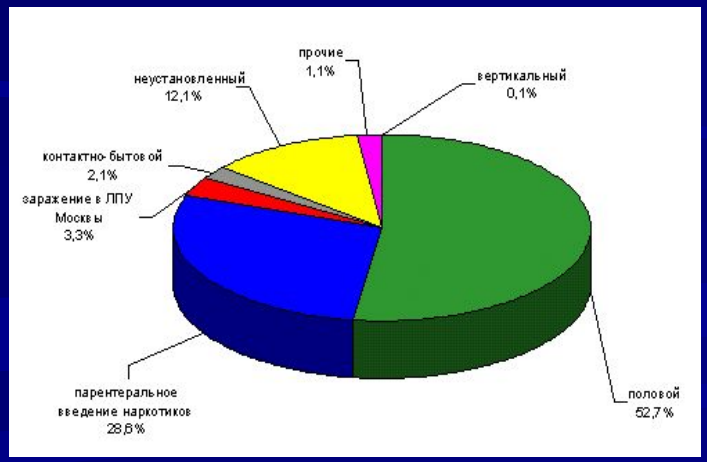
Эпидемиологические особенности ВГВ

- Заболевание возникает в виде единичных случаев (в анамнезе - операции, парентеральные манипуляции за 1,5-6 мес. до заболевания), групповые заболевания среди наркоманов, у половых партнеров.
- Медленное развитие заболевания
- Преджелтушный период чаще протекает по типу артралгического, диспептического, выраженного астено-вегетативного синдромов без лихорадки;
- В преджелтушном и желтушном периодах возможны различные аллергические проявления
- С момента появления желтухи самочувствие не улучшается, часто ухудшается;
- Чаще протекает в среднетяжелой форме
- Возможны затяжное течение, переход в хроническую форму, носительство

Этиопатогенез

Антропонозная инфекция. Источником инфекции являются больные люди и вирусоносители

- Вирус обнаруживается в различных секретах: слюне, сперме, слезной жидкости, крови.
- Механизм передачи гематогенный: через плаценту, молоко - от матери к ребенку, половым 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 после распознавания иммуноцитами его антигенов на наружной мембране этих клеток.

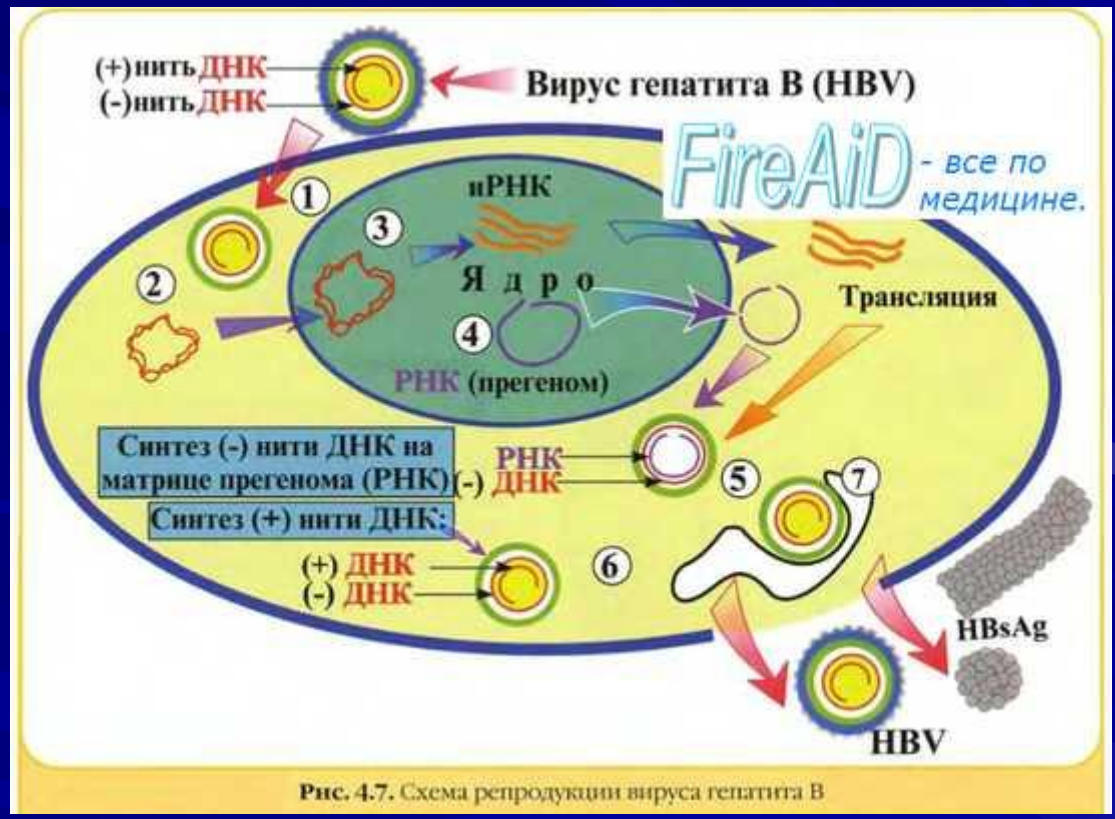
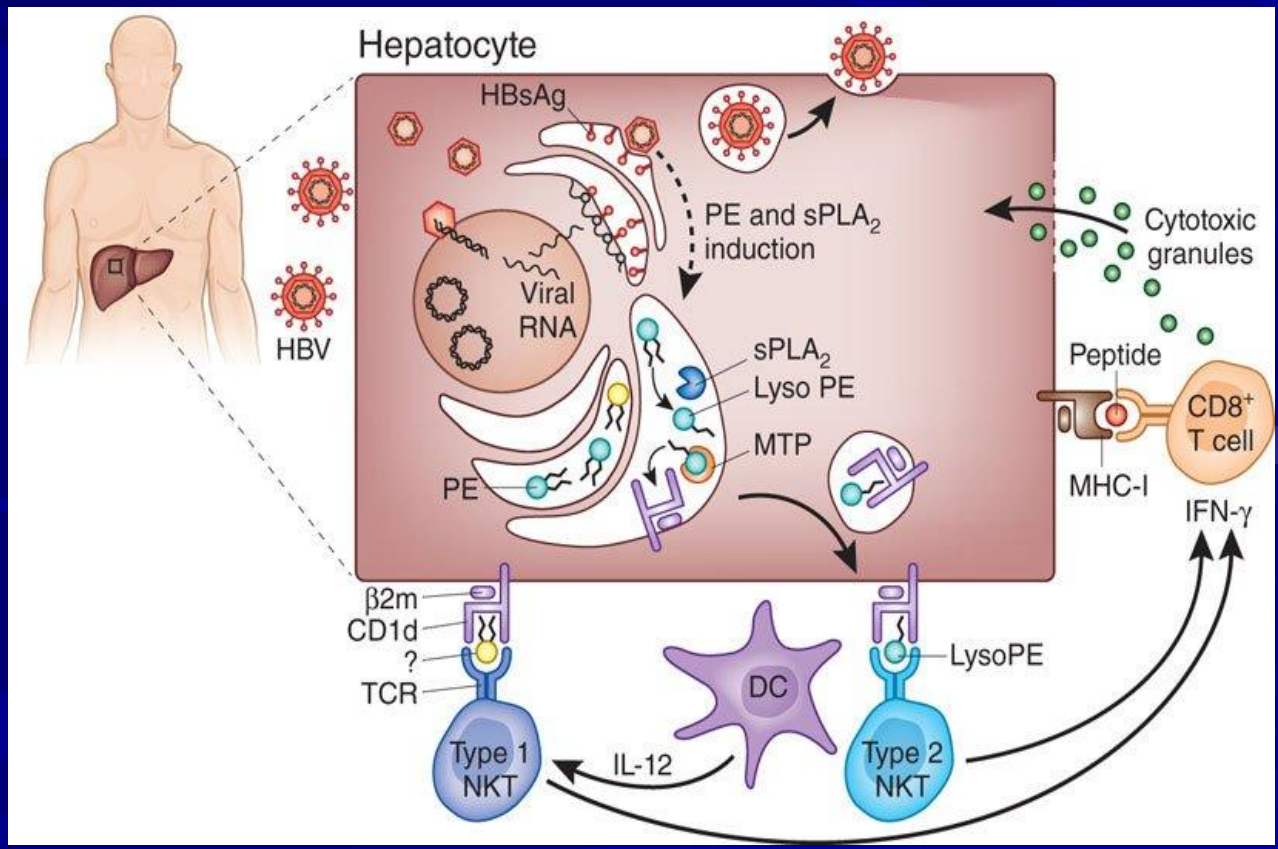


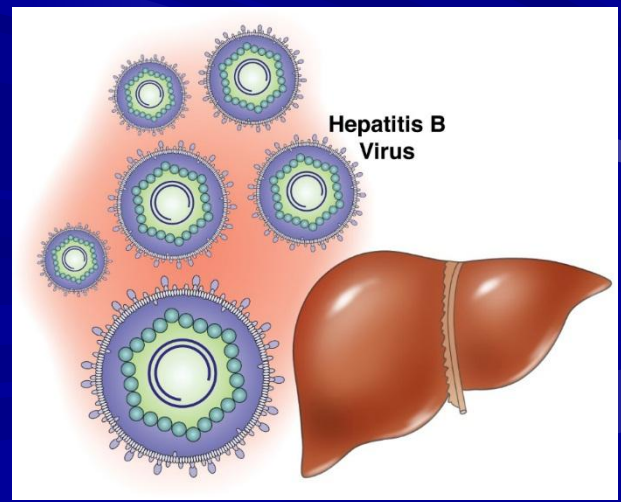
Рис. 4.7. Схема репродукции вируса гепатита В

- 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.

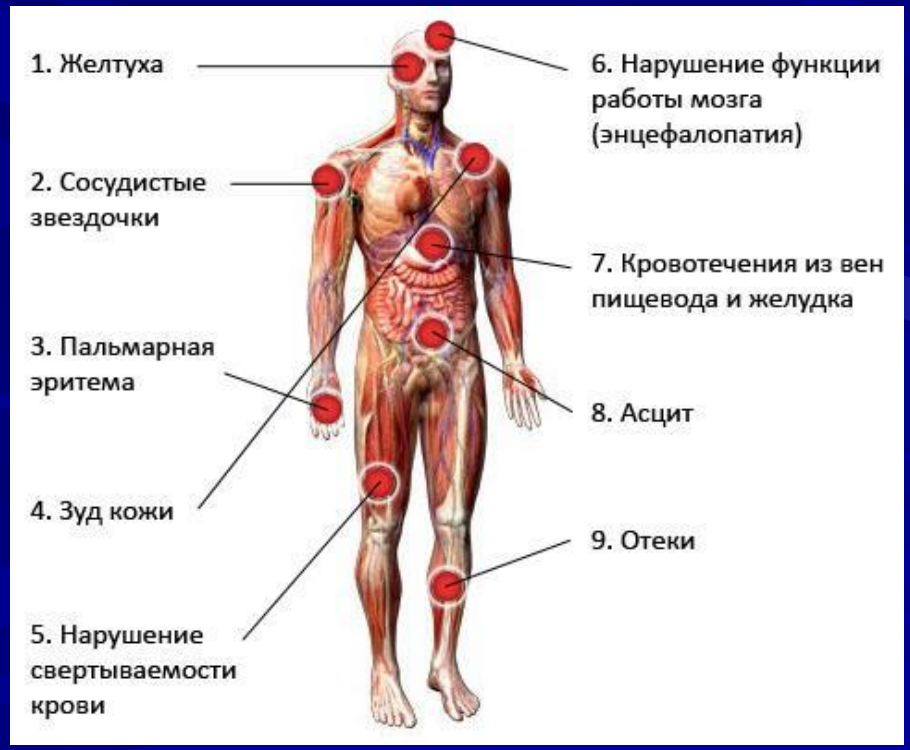


Поражение клеток печени при гепатите В является иммунообусловленным.

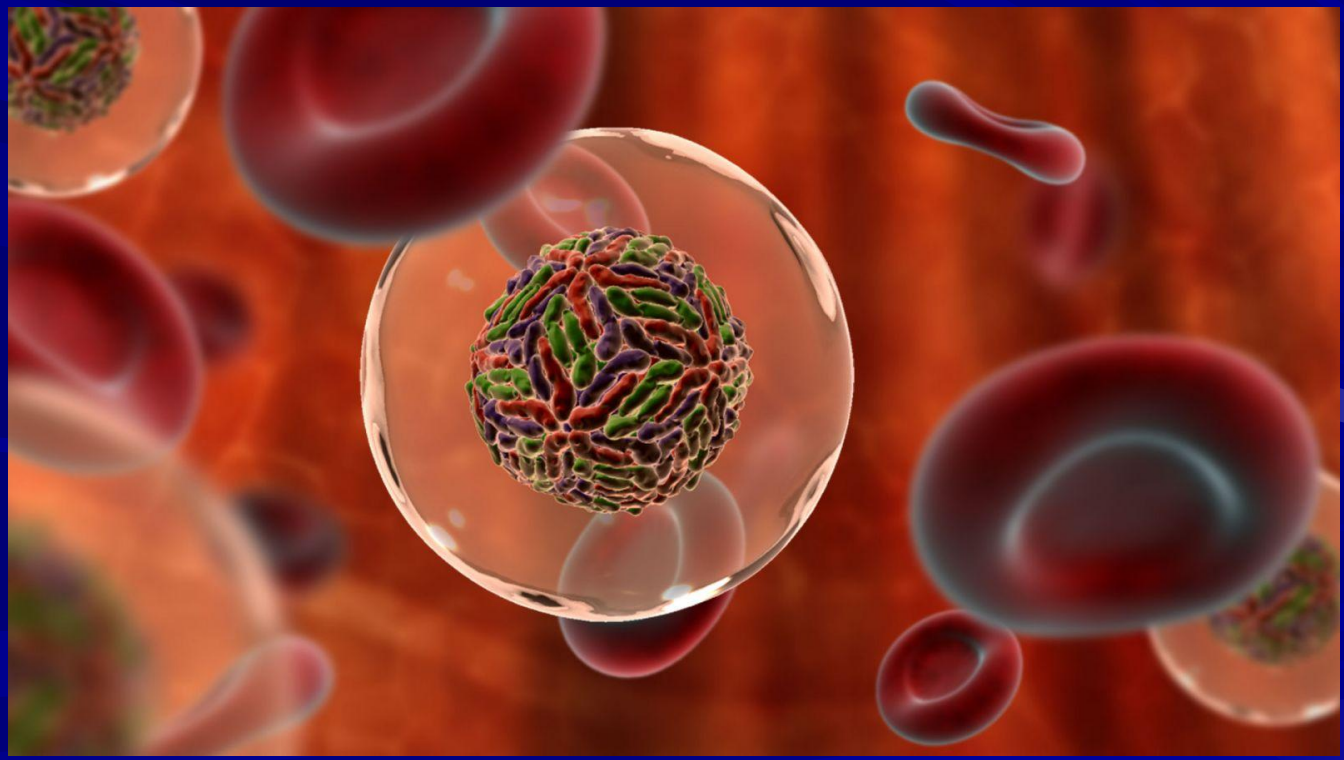
Т-киллеры и NK- клетки атакуют лишь гепатоциты, несущие HBs-антиген: чем больше данного антигена представлено на их мембране, тем интенсивнее они разрушаются. При этом происходит массовый выход вирусов из разрушенных клеток и генерализация инфекции.



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



- 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.



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)

Особенности ВГВ у детей

- Инкубационный период в среднем 2 мес. Чем младше ребенок, тем короче инкубационный период.
- В патогенезе заболевания имеет место иммунологическая несостоятельность, 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 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, сохраняться 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
концентрация маркеров
Анти-HBc
HBsAg
Анти-HBs
HBeAg
Анти-HBe
Симптомы
АЛТ
ДНК-полимераза
1
2
3
4
5
6
7
8
месяцы после заражения
важнейшие маркеры
HBsAg
Анти-HBs
Анти-HBc-IgM
Анти-HBc-IgG

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	–	+	–	(+)	–	–

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)	–	–	–	–	–/+	+

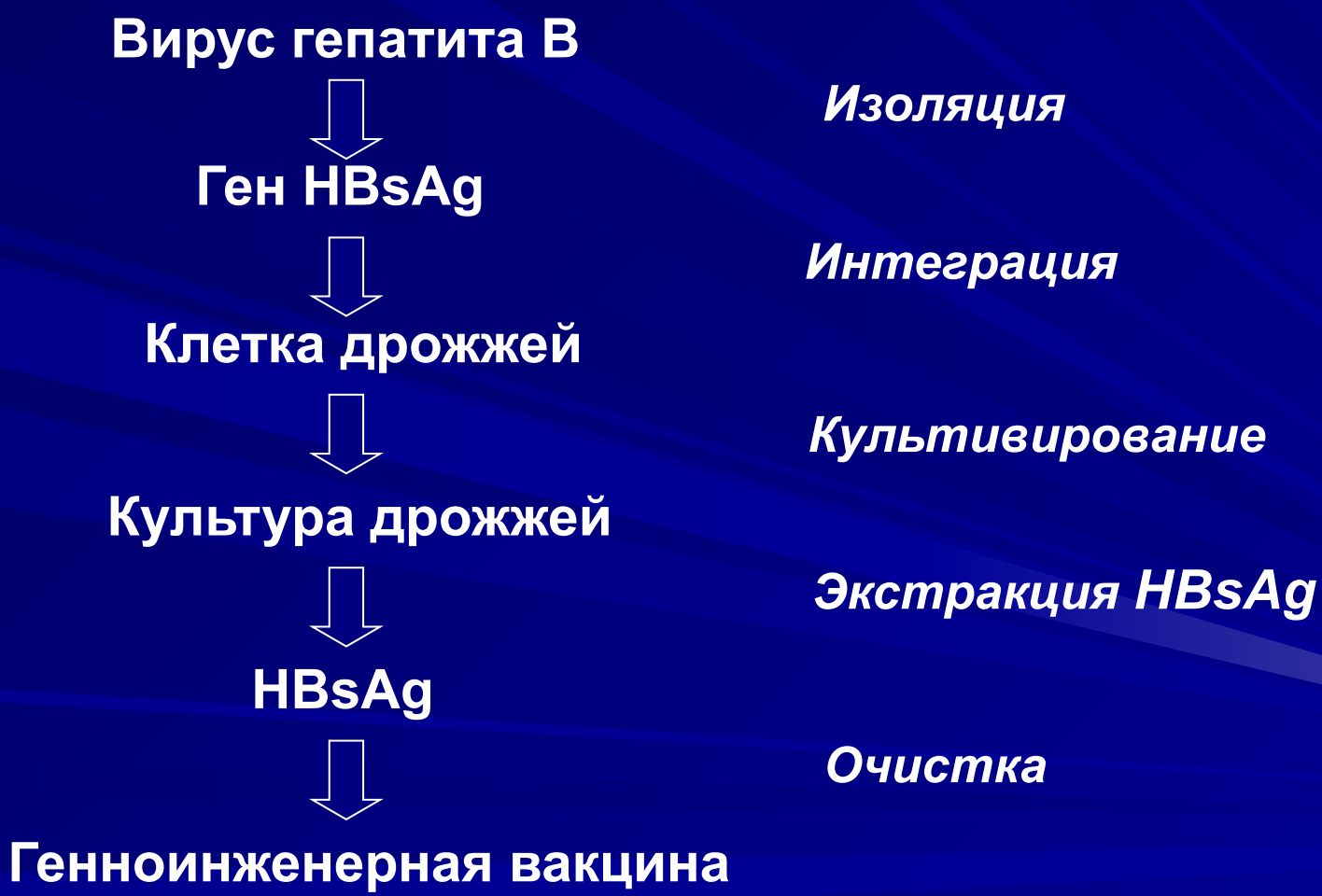
Профилактика

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

Взрослым при вакцинации первые две дозы вводят в течение месяца, третью - через 6 месяцев.

	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

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 НВ)**	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. № ПN011718/01-2000
5	**Рекомбинантная вакцина против гепатита В MSD H-B-VAX II**	Мерк Шарп и Доум Б.В., Нидерланды. № ПN 012982/01-2001
6	**Вакцина для профилактики вирусного гепатита В, рекомбинантная Эбербиовак НВ**	Центр Генной инженерии и биотехнологии, Республика Куба. ПN№ 016144/01
7	**Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная дрожжевая Шанвак В**	Шанта Биотекникс ПВТ 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. № РN№ 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 бактерийных 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 1мл содержится:

HBsAg	- 20 мкг
Алюминия гидроксид (Al^{3+})	- 0,5 мг
Мертиолят (консервант)	- 50 мкг

Стерильно

Перед употреблением встряхивать

КОМБИОТЕХ®
ЗАО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ КОМПАНИЯ

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

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

Состав одной дозы (0,5 мл):

HBsAg	- 5 мкг
Коклюшные бактерии	- 10 млрд
Дифтерийный анатоксин	- 15 Lf
Столбнячный анатоксин	- 5 ЕС
Алюминия гидроксид (Al^{3+})	- 0,4 мг
Мертиолят (консервант)	- 50 мкг

Стерильно

Перед употреблением встряхивать

Лечение ВГ

основные препараты- интерфероны (ИФН).

Механизм действия ИФН связан

с противовирусным и иммуномодулирующим эффектами (снижение адсорбции, ингибиция депротеинизации, индукция клеточных нуклеаз и протеаз, стимуляция интерфероногенеза)

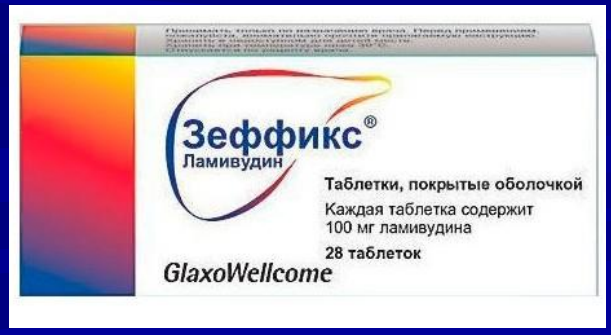
с стимуляцией HLA гепатоцитов, киллерных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов и продукцией нейтрализующих антител.

Препараты группы интерферона для лечения ВГ

Непатентованное название	Торговое название	Страна и фирма-изготовитель
Интерферон альфа	Реаферон-ЕС	Вектор-Медика ЗАО, Россия
Интерферон альфа-2а	Роферон-А	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Щвейцария
	Интераль	ГНИИ ОЧБ СПб, Россия
Интерферон альфа-2b	Альфарона	Фармаклон НПП, Россия
	Интрон А	Шеринг-Плау, США
	Реальдирон	Тева, Израиль
	Эберон альфа Р	Центр генной инженерии и биотехнологии, Куба
Интерферон альфа натуральный из нормальных лейкоцитов человека	Альфаферон	Альфа Вассерман, Италия
Пэгинтерферон альфа-2а	Пегасис	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Щвейцария
Пэгинтерферон альфа-2b	ПегИнтрон	Шеринг-Плау, США

Противовирусные средства

- ламивудин (курс 6 месяцев) – подавляет хроническую циркуляцию вируса НВ;
- фамцикловир (фамвир)- вызывает дестабилизацию цепей ДНК вирусов НВ- курс 6-12 месяцев;
- адефовир- ингибитор ДНК-полимеразы вируса ГВ,
- Зеффикс - блокирует ДНК- полимеразу вируса ГВ, нарушая сборку его ДНК. Курс лечения длительный год и более.
- Никавир - ингибитор обратной транскриптазы, ингибирует репликацию вируса ГВ, ускоряет темпы элиминации ДНК вируса ГВ из сыворотки и др.



Доступные лекарства от Гепатита Б

Бараклюд

1170 руб.

Энтекавир

2790 руб.

Виреад

1280 руб.

Тенофовир

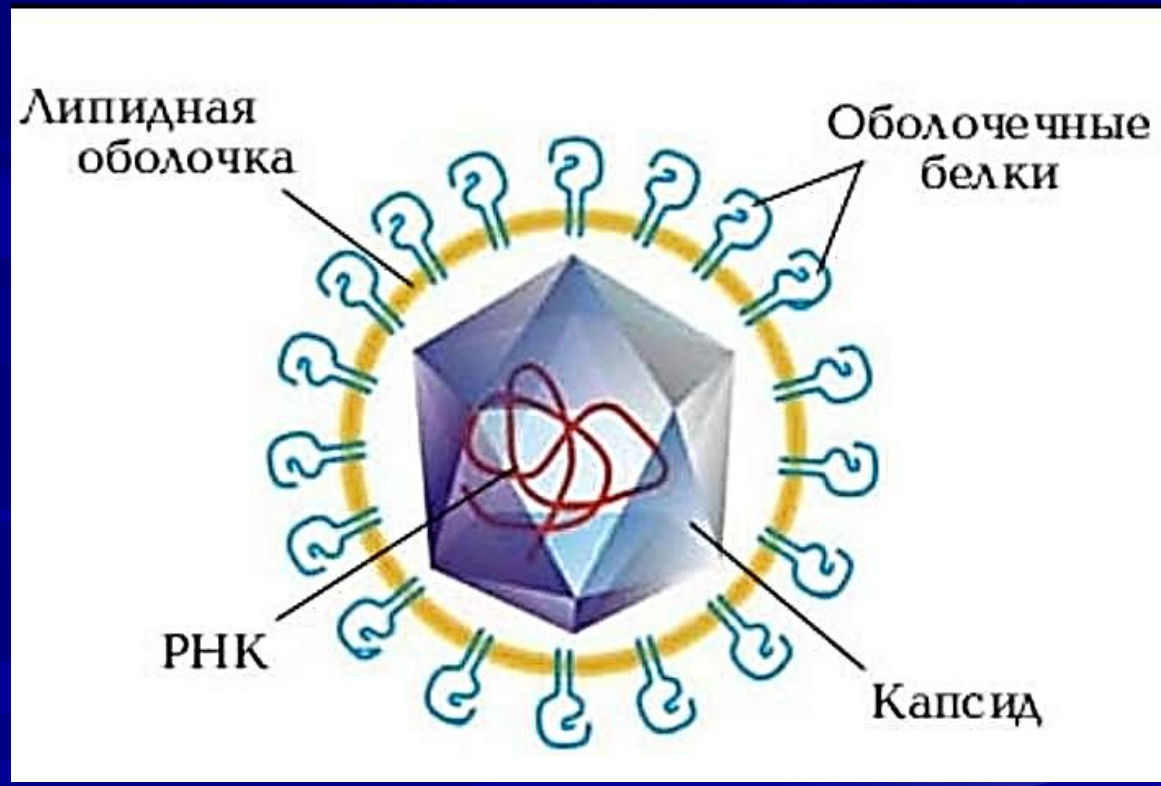
1370 руб.

Вирус гепатита С

Открыт в 1989 г. Houghton

Семейство – Flaviviridae

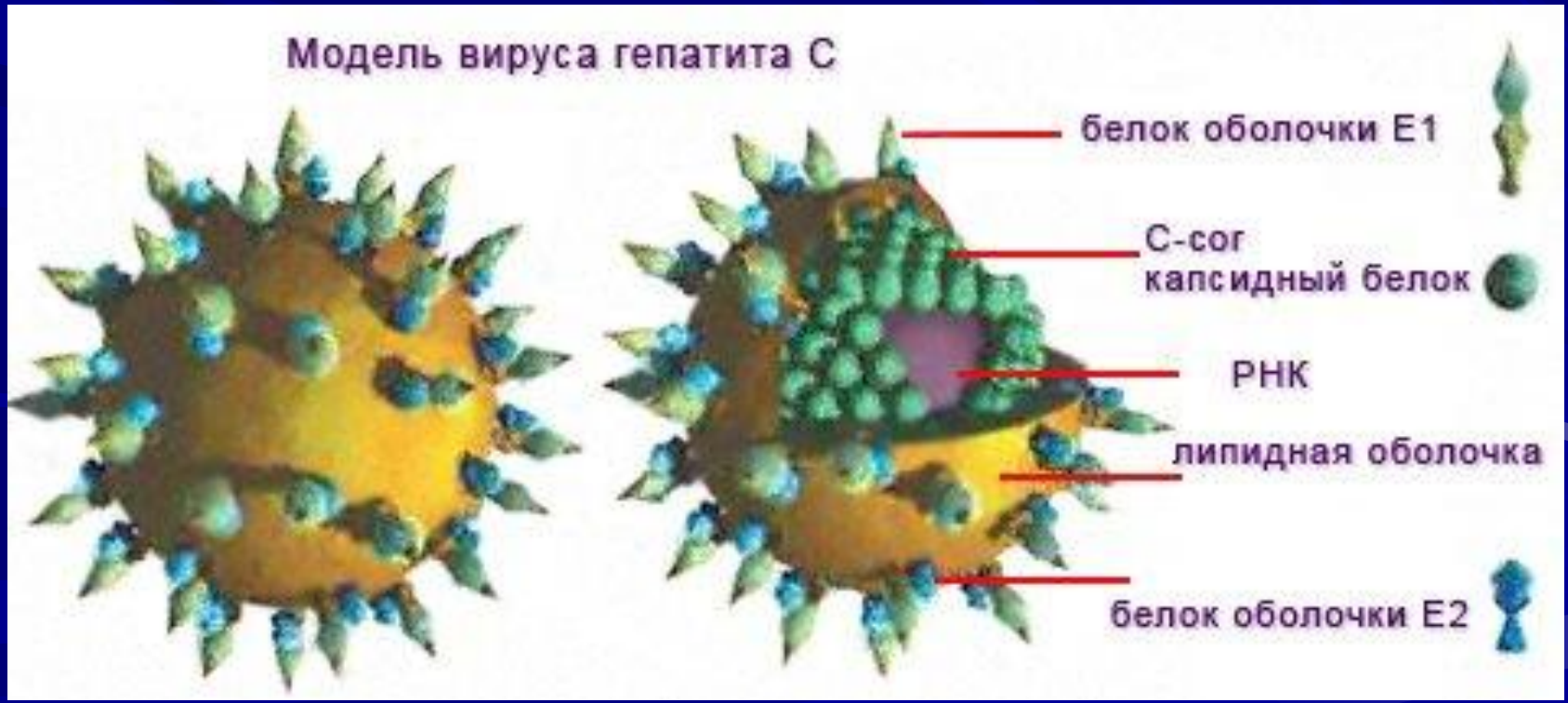
Род – Hepacivirus



Морфология HCV

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

Оболочечные белки обозначают как Е1 и Е2



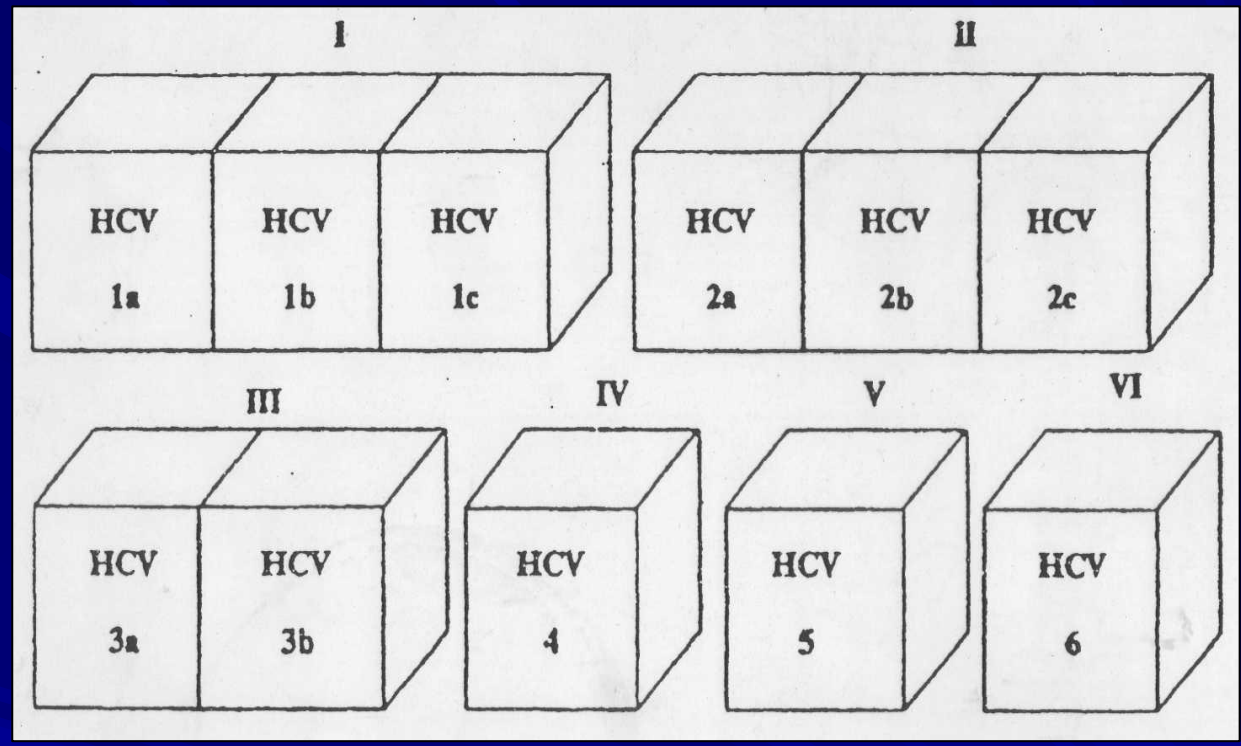
Антигенные свойства

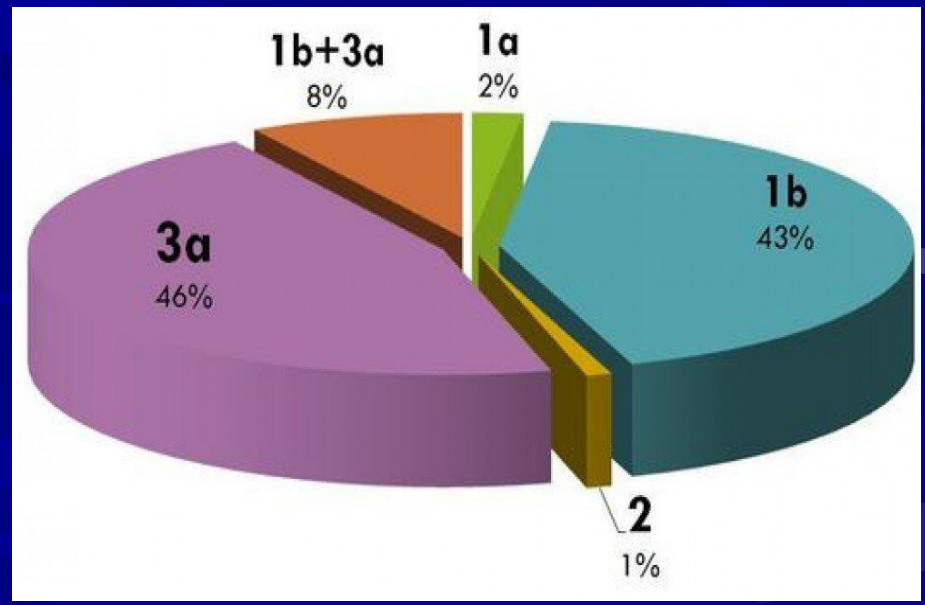
- Поверхностные гликопротеины- Е1 (р 31) и Е2 (р-70).
- Сердцевинный антиген (cor- антиген, р-21) HCc-Ag
- Неструктурные белки: NS2, NS3, NS4 и NS5.

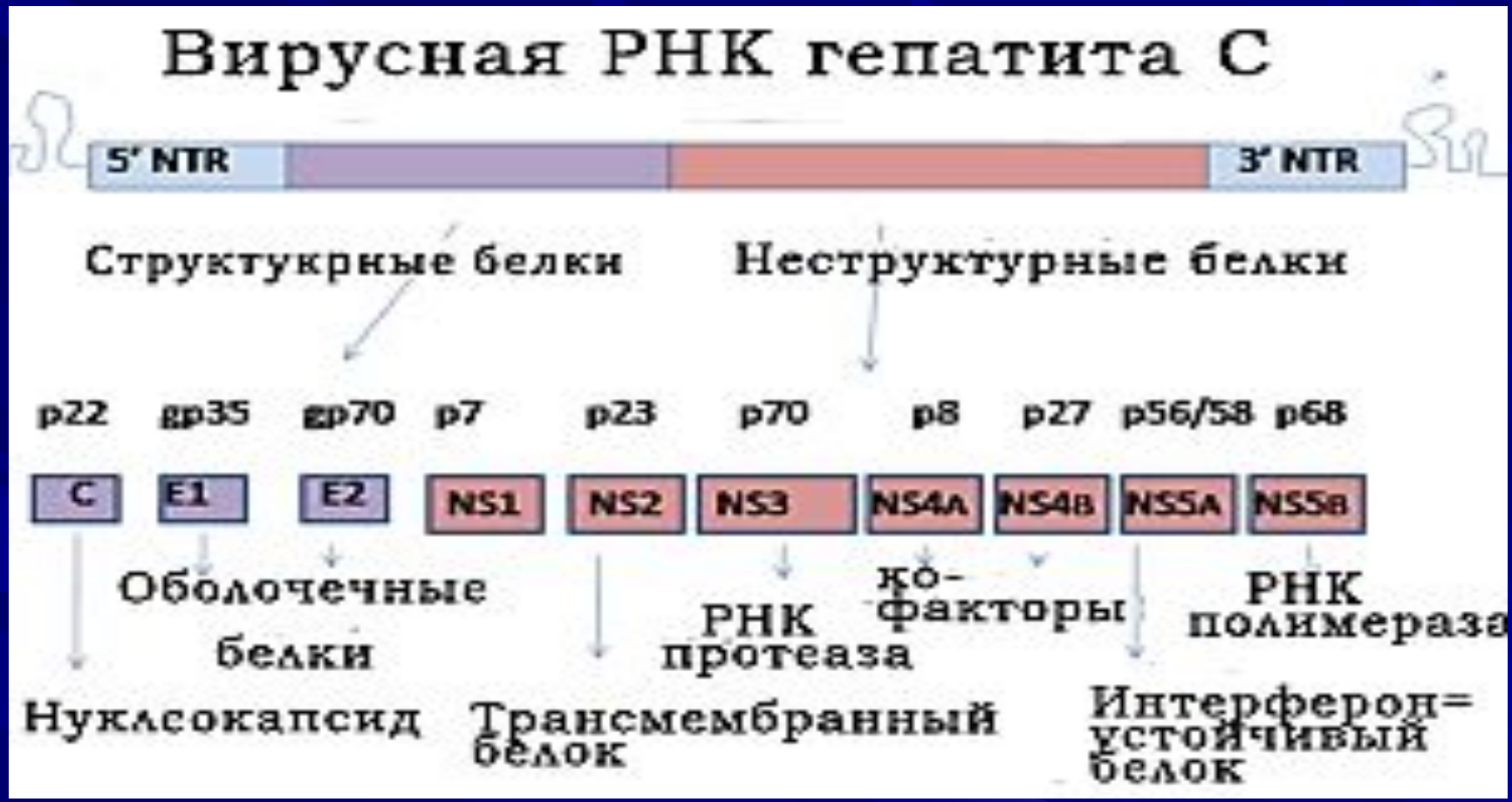
Неструктурные белки HCV выполняют функции ферментов и участвуют в формировании новых, дочерних РНК вируса.

Описано шесть основных генотипов, более 100 субтипов.

Для Японии и некоторых других стран Дальнего Востока характерны генотипы 1b («японский генотип»), 2a и 2b.







Наиболее изменчивы области контролирующие оболочечные белки Е1 и Е2 (антигенный дрейф).

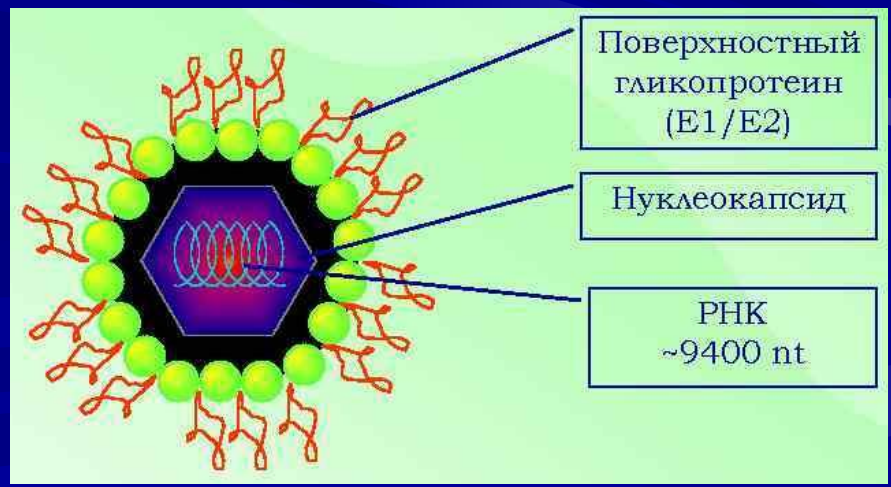
- В сутки 10 триллионов новых вирусов
- Репликация протекает с большим количеством «ошибок».
- Вирус имеет огромное количество генетически близких, но иммунологически различающихся антигенных вариантов (квазивиды) в пределах индивидуума.

  Генетических различия 1-10%.

Культивирование и резистентность

- Не культивируется на куриных эмбрионах
- Плохо культивируется в культуре клеток
- Биологической моделью является организм шимпанзе.
- Не обладает гемолитическими и гемагглютинирующими свойствами

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

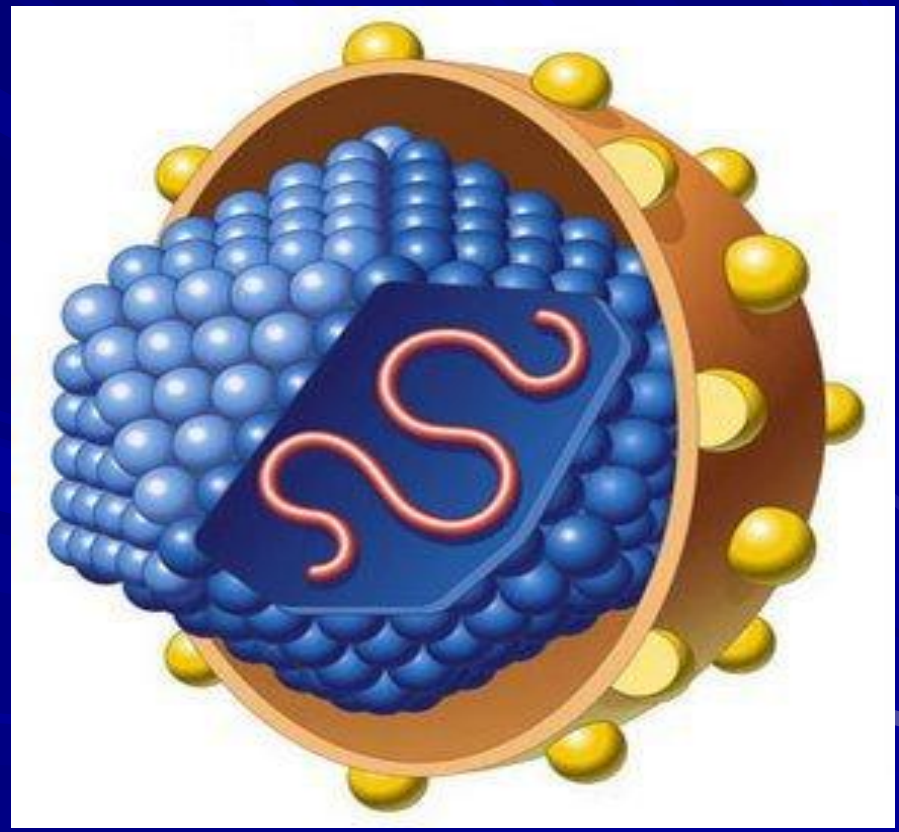


Эпидемиологические особенности ВГС

- 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.



Этипатогенез

Локализация в иммунокомпетентных клетках

и высокая степень генетической вариабельности обусловливают:

- длительное выживание и диссеминацию вируса ГС в организме хозяина,
- иммунные нарушения, участвующих в патогенезе разнообразных внепеченочных проявлений хронического гепатита С (смешанной глобулинемии и ра[illegible] васкулитов).

ПАТОГЕНЕЗ ГЕПАТИТА С

Прямое цитопатическое действие
Иммунный цитолиз (Т-кл цитотоксичность)

Мультивариантность, квази-виды

Ускользающий вирус
Низкая иммуногенность АГ

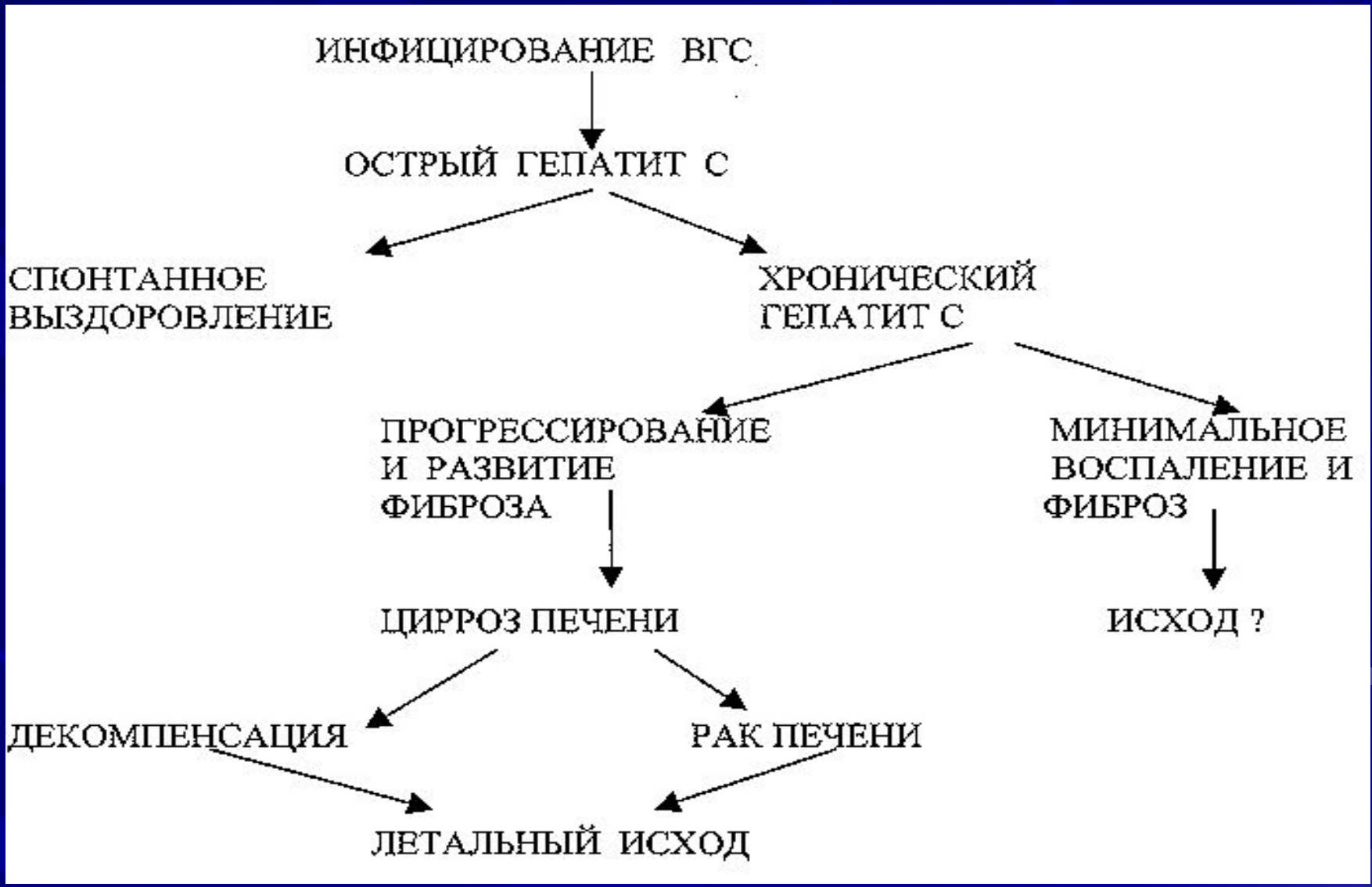
Пептиды-антагонисты Th1 ⇨
Т-клеточная анергия
Ат не оказывают вируснейтрализующего действия

Портальное воспаление
Слабее. Меньше очавых некрозов. Больше стеатоз

Апоптоз, аутоАТ, ЦИК

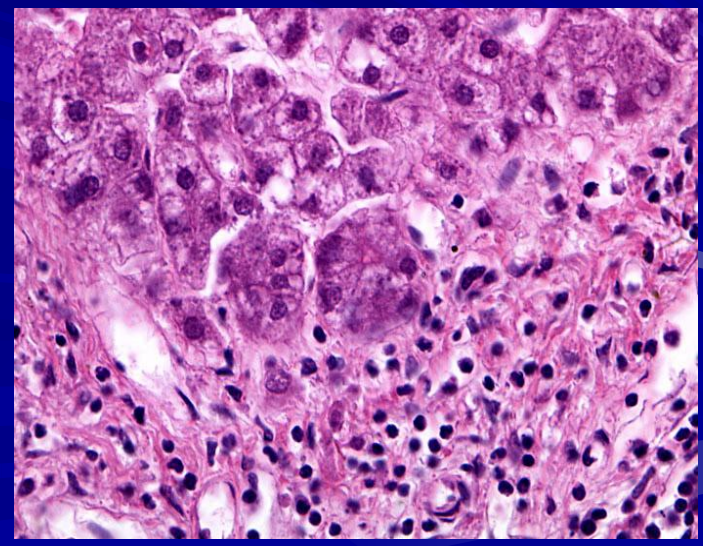
Внепеченочные поражения

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТА С



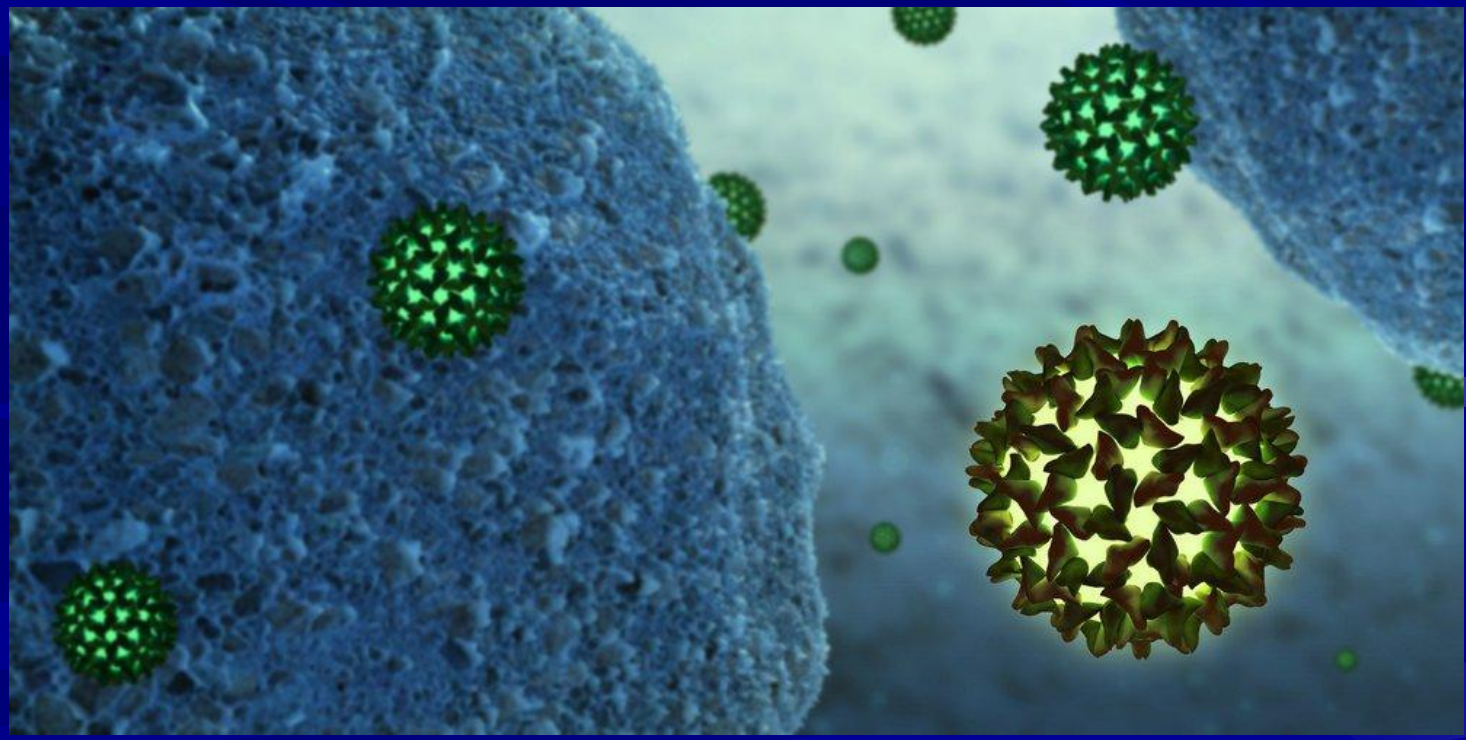
Иммунитет

- При хроническом вирусном гепатите С в организме синтезируются антитела к различным антигенным структурам, в частности к белку сердцевины и неструктурным белкам HCV.



- Наблюдается избыточный апоптоз гемопоэтических клеток в костном мозге, развитие неэффективного гемопоэза и цитопении в периферической крови.

- Высокая скорость мутации вируса создает постоянную напряженность иммунной системы. Иммунный ответ теряет свою направленность - "размывается", что снижает его защитную активность, затрудняет полное удаление вируса и не предохраняет от повторного инфицирования другими генотипами либо мутантными формами вируса гепатита С.



- Образующиеся АТ неспособны нейтрализовать вновь и вновь появляющиеся антигенные "квазиварианты" вируса, что позволяет ему "ускользнуть" от иммунного надзора.

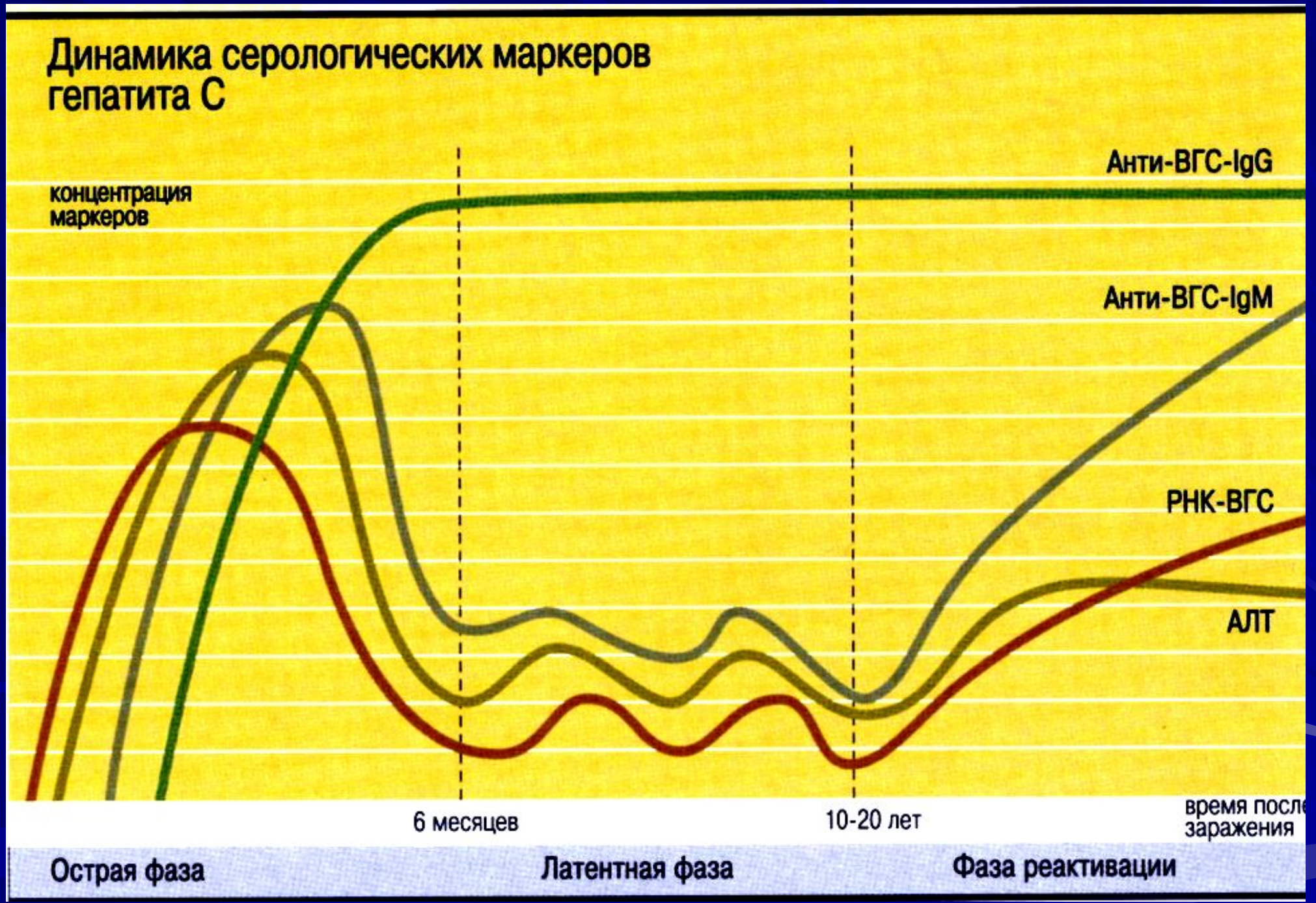
Лабораторная диагностика

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	–	–	–/+	+	+	+/–

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
- ПЦР обладает высокой специфичностью и чувствительностью обнаружения единичных вирусных РНК


Динамика серологических маркеров гепатита С
концентрация маркеров
Анти-ВГС-IgG
Анти-ВГС-IgM
РНК-ВГС
АЛТ
6 месяцев
10-20 лет
время после заражения
Острая фаза
Латентная фаза
Фаза реактивации

Молекулярно-генетические методы

рекомбинантный иммуноблоттинг (RIBA)

ПЦР- качественная и количественная- позволяет оптеделить генотип вируса, вирусную нагрузку

Противовирусная терапия

направлена

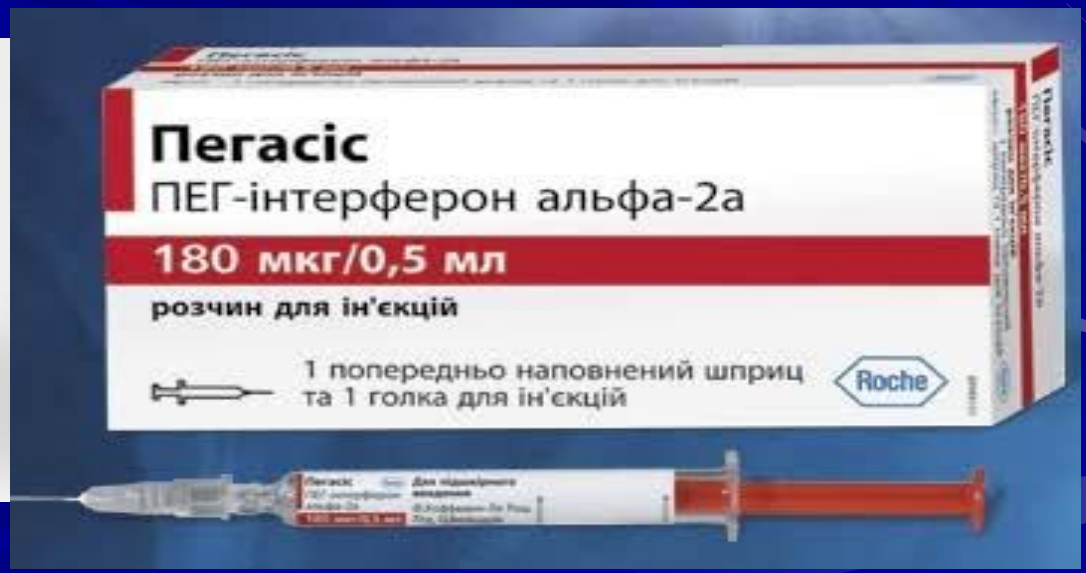
- на инактивацию вируса гепатита С,
- нарушение синтеза новой РНК,
- избирательную деструкцию инфицированных клеток.

Интерферонотерапия

- рекомбинантные ИФ-альфа

Рибаверин (конкурентный ингибиторо инозинмоно-фосфатдегидрогеназы, опосредованно снижает синтез вирусной РНК).

- ингибиторы протеаз вируса (данопревир, телапревир, софосбувир)



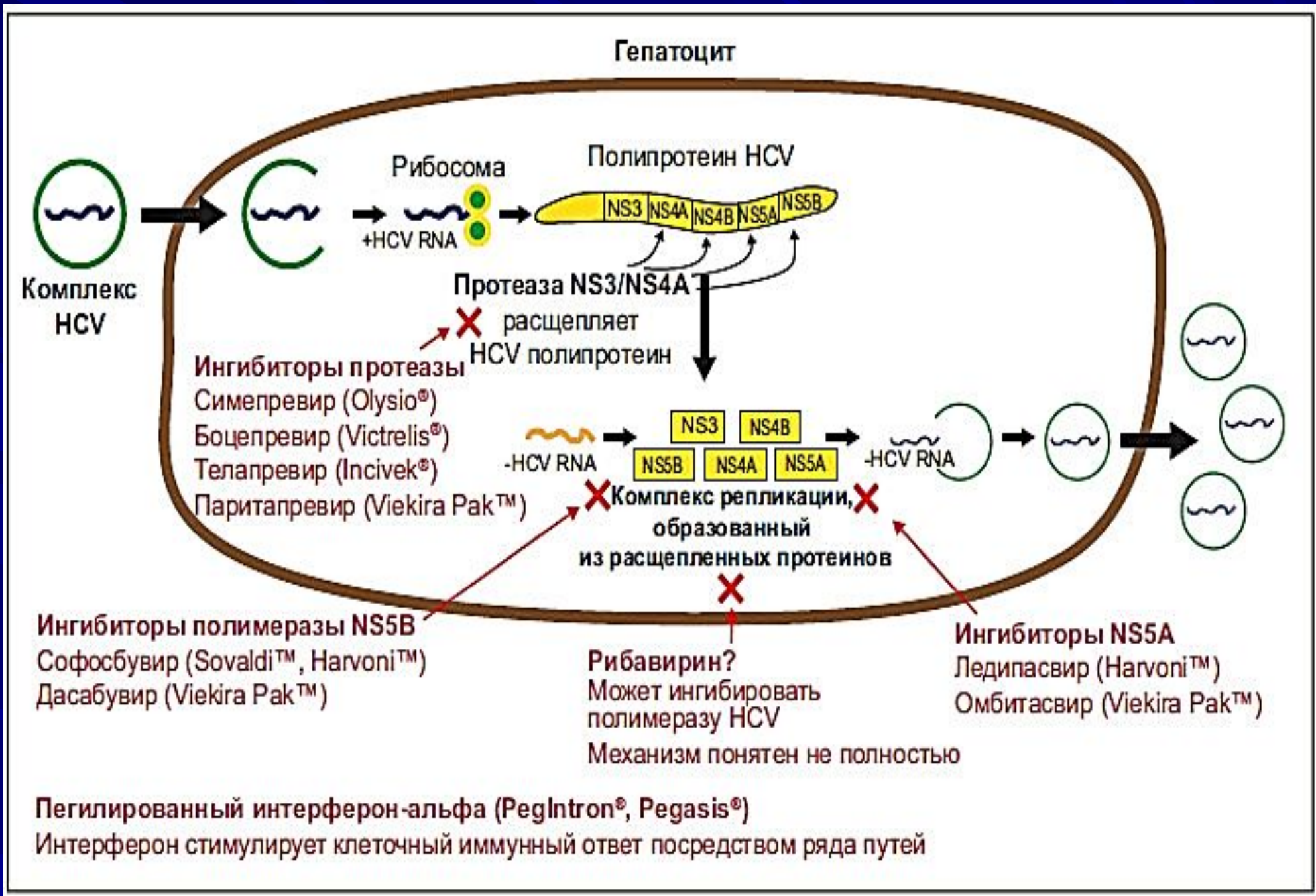


Рисунок 2 – Механизм действия анти-ВГС препаратов [15]

- Интерферон альфа 2а, интерферон альфа 2b
- Пэгинтерферон альфа 2а, пэгинтерферон альфа 2b
- Рибавирин

лишь 15-20% больных имеют устойчивый ответ после проведенного первичного курса интерферонотерапии и 40-50% - транзиторный ответ

Название препарата	Средняя цена	Страна производитель	Описание
Софосбувир	От 16 500 рублей	Индия	Эффективен при лечении гепатита 1, 2, 3,4 типов. Терапия должна проводиться в комплексе с Даклатасвиром. С осторожностью нужно применять препаратам пациентам с заболеванием почек, лицам с сердечной недостаточностью, сахарным диабетом
Даклатасвир	от 12 000 рублей	Индия	Не дает возможность вирусу проникнуть в кровоток, тем самым тормозит развитие инфекции. Используется в сочетании с другими препаратами. Противопоказанием является возраст до 18 лет, беременность, период лактации.
Ледипасвир	От 30 000 рублей	Индия	Используется в лечении вирусного гепатита С 1 и 4 генотипа. Препятствует размножению вируса и его проникновению в кровоток. Переносится хорошо, но не исключены некоторые побочные эффекты: тошнота, головокружение.
Нарлапревир	От 115 340 рублей	Россия	Препятствует репликации вируса гепатита С. Используется в комбинации с другими противовирусными средствами

- Интерферон альфа 2а, интерферон альфа 2b
- Пэгинтерферон альфа 2а, пэгинтерферон альфа 2b
- Рибавирин

группы пациентов	5-я схема терапии / 94-97% «Викейра Пак»		6-я схема терапии
	ДАСАБУВИР + ОМБИТАСВИР + ПАРИТАПРЕВИР / РИТОНАВИР		ОМБИТАСВИР + ПАРИТОПРЕВИР / РИТОНАВИР
генотип 1a_HCV фиброз FI–FIII	длительность курса лечения 12 недель с рибавирином	примерная стоимость препаратов на курс лечения 1.050.000 ₽ + 18.000 ₽	не рекомендована для лечения пациентов с 1-м генотипом HCV
генотип 1b_HCV фиброз FI–FIII	длительность курса лечения 12 недель без рибавирина	примерная стоимость препаратов на курс лечения 1.050.000 ₽	

Эксклюзив
http://www.stomatologspb.ru

Вирус гепатита Д (HДV)
(дельта инфекция)

Открыт в 1977 г. Ризетто

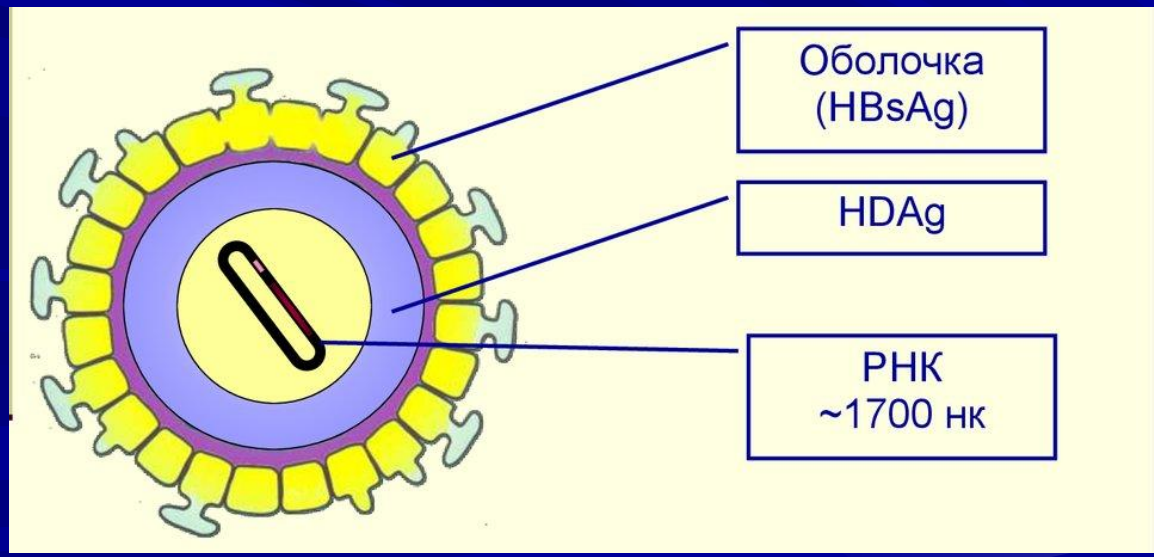
сем.- Togaviridae

Род.- Deltavirus

Представляет собой сферическую частицу, в центре которой находится однонитевая сферическая РНК (НД-Ag). Размер вириона 29-38 нм.

Наружная оболочка образована поверхностным антигеном вируса гепатита В - (HBsAg).

HDV не может существовать без репликации HB-вируса, поэтому его называют дефектным вирусом.

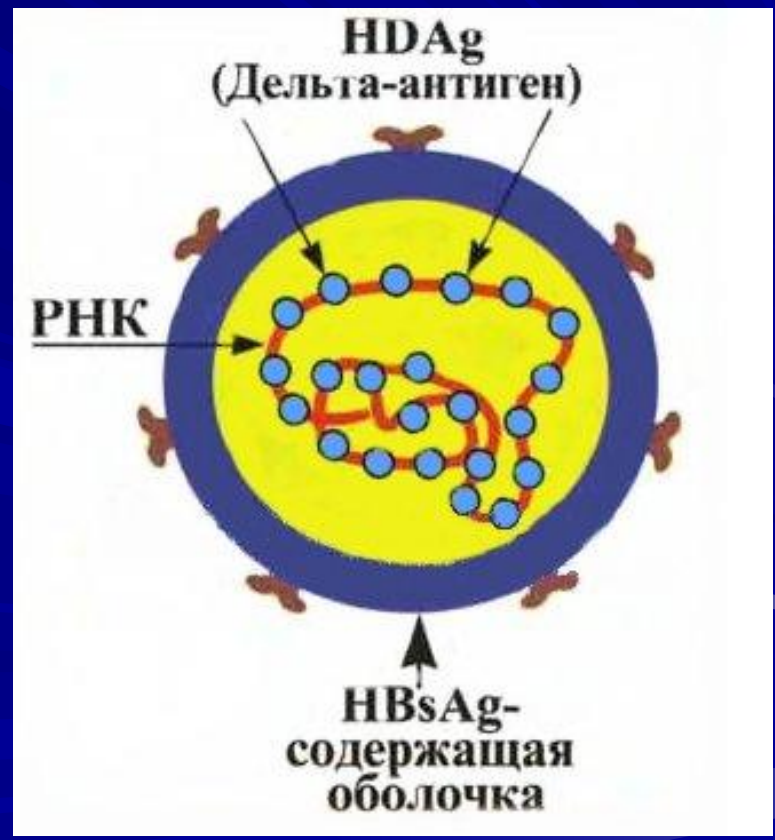


АГ-свойства

Содержит 2 вирус специфических белка:

- поверхностный- определяемый НВ вирусом(HBs –Ag)
- внутренний- основной белок (HD-Ag). С ним связаны антигены p-24(Dag-Small)
  и p27(Dag-Large)

Выделяют 5 генотипов вируса.

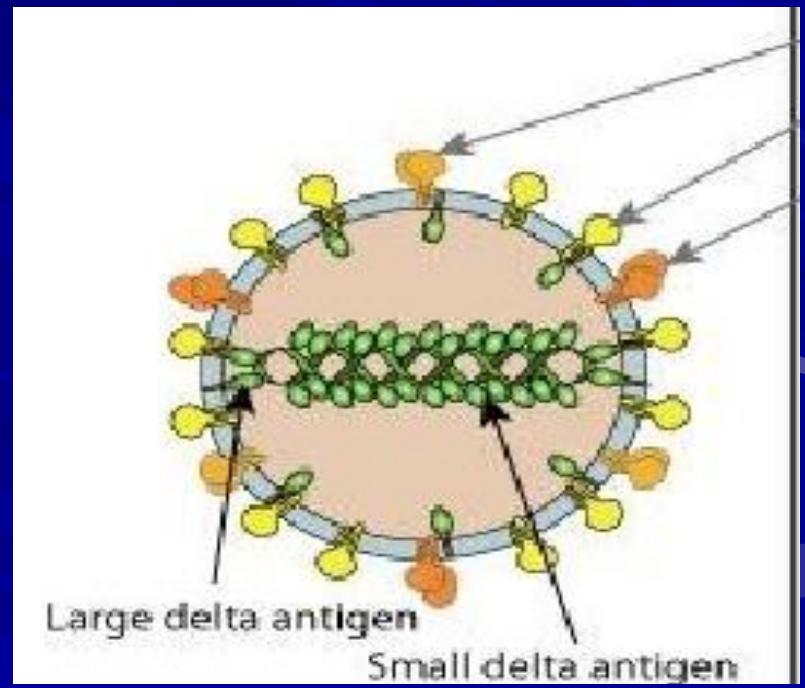


- Вирус устойчив к нагреванию, действию кислот, нуклеаз. Денатурация осуществляется щелочами и протеазами.
- Механизм повреждающего действия связан с прямым цитопатическим эффектом на гепатоциты

НДV - инфекция протекает всегда вместе с HBV-инфекцией.

НДV располагается в основном в ядрах гепатоцитов и изредка в цитоплазме.

Продолжительность инкубационного периода 1,5- 6 мес. Кровь потенциально опасна во всех фазах дельта инфекции, с максимумом- в период клинических проявлений.



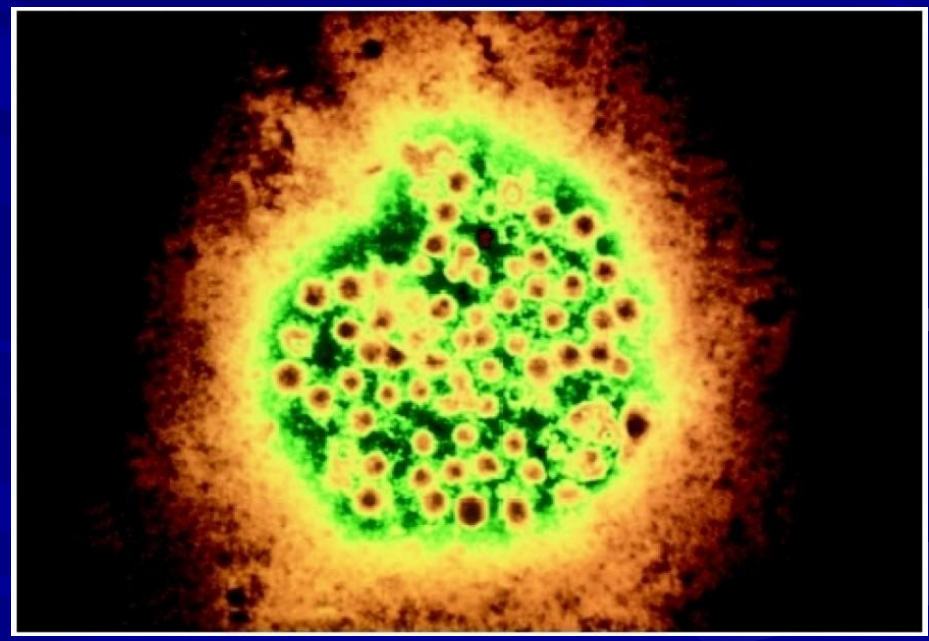
Источником инфекции

- являются больные острым и хроническим ВГД, вирусоносители, а также носители анти-HDV,

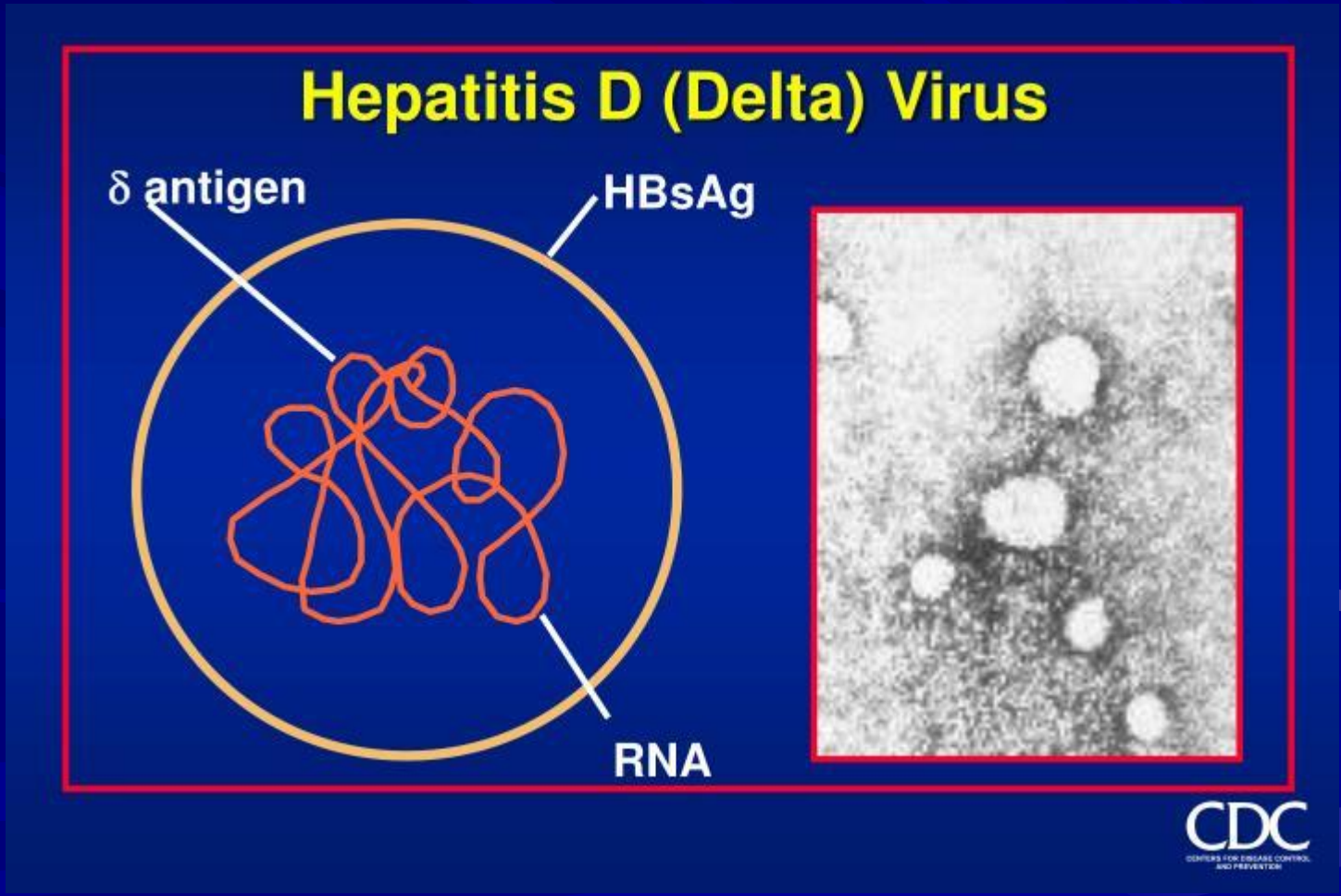
- Передача HDV происходит как и при ВГВ (парентеральным, половым путем, от матери плоду).
- К дельта -инфекции восприимчивы лица, не болевшие ВГВ, а также носители HB- вируса (здоровые носители HBs-Ag и больные хроническим ВГВ).

- Дельта- инфекция возникает как спорадически, так и в виде вспышек.

- Инфекционный процесс, обусловленный HDV, проявляется прежде всего появлением НД-Ag в крови.
- Дельта -антигемия может быть кратковременной или продолжительной в зависимости от того, как происходило инфицирование и имеется ли интегрирование HB- вируса в геном гепатоцита.



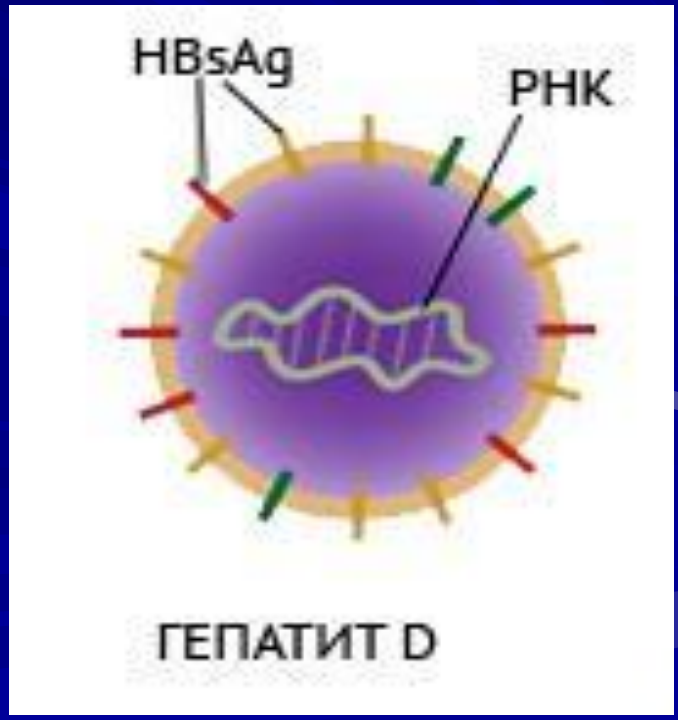
- Различают острое, затяжное и хроническое течение дельта- инфекции.



- Дельта- инфекция развивается в виде коинфекции или суперинфекции. Инкубационный период при коинфекции может составлять всего 4-5 дней.
- При коинфекции происходит одновременное заражение HBV + НДV у лиц, не болевших ранее HBV - инфекцией. В этом случае развивается острый ВГВ+ВГД- гепатит с появлением серологических маркеров сразу двух острых инфекций.
- Для острого ВГВ+ВГД - гепатита, характерно биофазное течение заболевания. Первая волна будет сопровождаться появлением маркеров активной репликации НВ- вируса, вторая волна - маркерами репликации НД- вируса.

При острых гепатитах антитела к HDV выделяются в различных регионах у 2-7 % больных, а при хронических гепатитах - у 9-50 % больных.

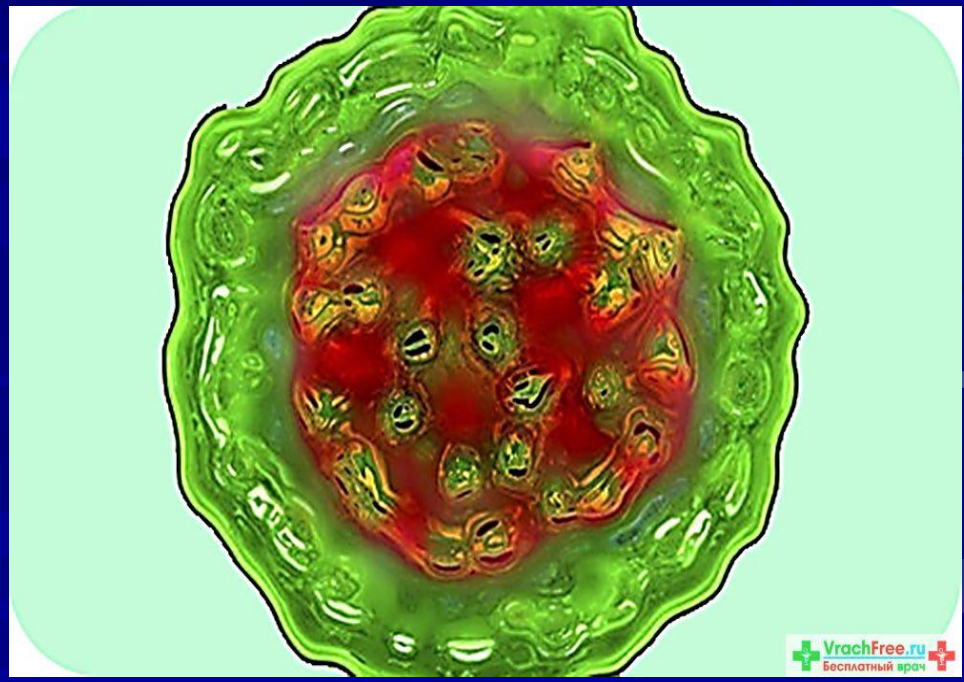
В европейской части России частота выявления антител к HDV составляет 1,2-5,5 %.



- При суперинфекции HДV - инфекция наслаивается на текущую HBV- инфекцию у здоровых носителей HBsAg, у реконвалесцентов основного ВГВ, у больных хроническим ВГВ. При суперинфекции инкубационный период длится 3-7 недель.

- При этом развивается клиника острого вирусного гепатита дельта, сопровождающегося появлением антител к дельта- антигену. При суперинфекции течение дельта- инфекции определяется продолжительностью персистенции HBV.

- При диффузном поражении гепатоцитов НВ-вирусом, наслоившийся дельта- вирус может быстро поразить всю паренхиму печени с развитием массивного некроза в результате прямого цитопатического действия HDV на гепатоциты.



- У больных хроническим ВГВ при наслоении HDV очень велика вероятность прогрессирования патологического процесса в печени с быстрым развитием хронического активного гепатита и цирроза печени.
- У 15 % больных хронический ВГД быстро (в течение 1,5-2 лет) прогрессирует в ХАГ и цирроз.

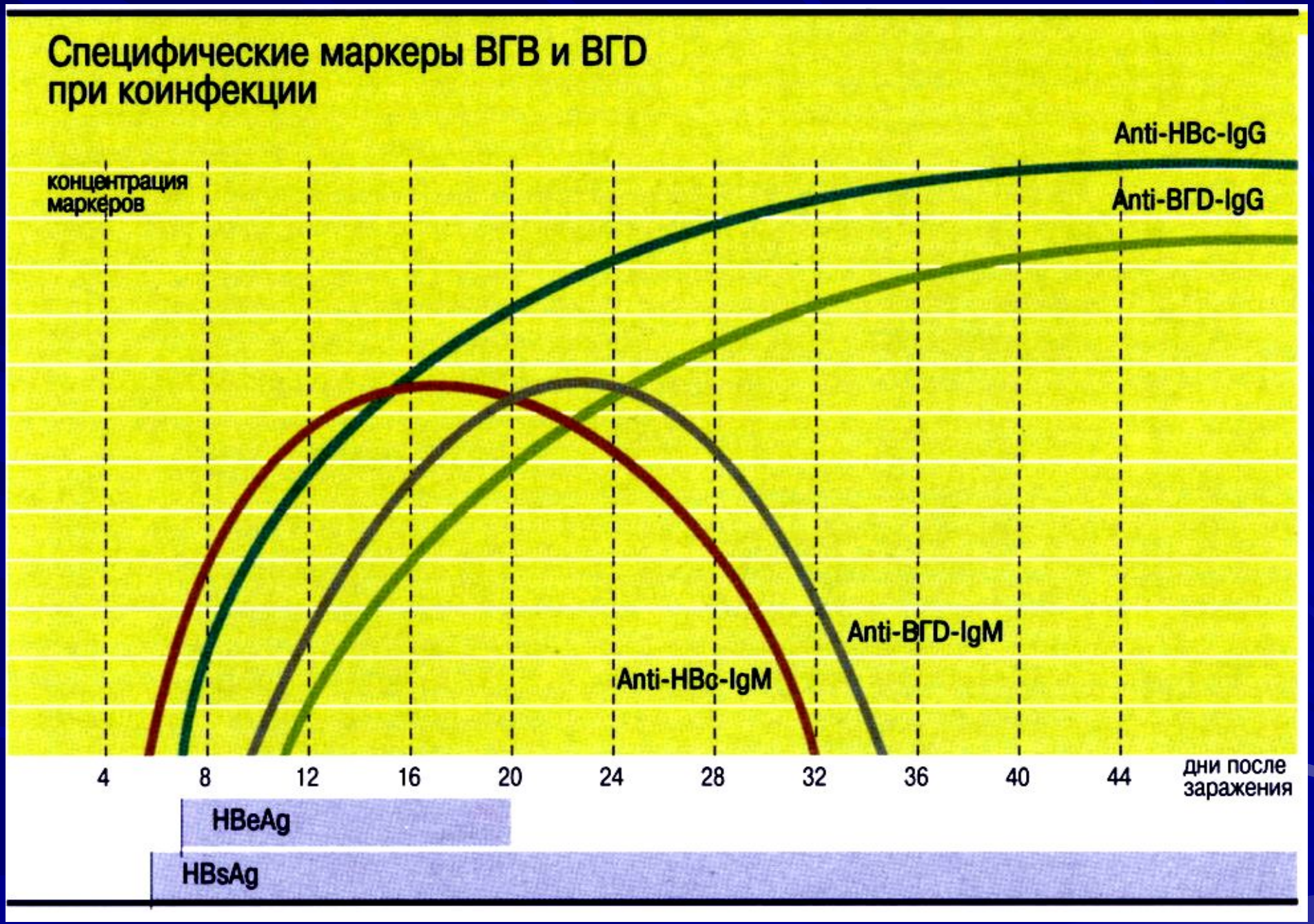
Диагностика

по обнаружению маркеров возбудителя (антигенов и антител)

- с помощью ИФА,
- РИФ,
- радиоиммунологического метода,
- иммунной электронной микроскопии
- ПЦР.

Прогностическая значимость маркеров ВГD

- HDV обнаруживается в крови в течение первой недели болезни
- быстро появляются анти-HDV-IgM, определяются в течение 4 нед., затем их сменяют анти- HDV-IgG)
- При суперинфекции можно обнаружить антитела обоих классов
- При хроническом HDV в высоких титрах многие годы сохраняются анти-HDV-IgG, при обострениях появляются и анти-HDV-IgM
- Так как ВГD сочетается с ВГВ, можно обнаружить одновременно и различные маркеры ВГВ, но HBsAg может иногда исчезать за счет активного потребления этого антигена HDV для своих “строительных” целей
- Персистирование маркеров ВГВ и ВГD у больного с циррозом может быть предвестником развития в ближайшие годы, а иногда и месяцы гепатоцеллюлярной карциномы


Специфические маркеры ВГВ и ВГD
при коинфекции
концентрация
маркеров
Anti-HBc-IgG
Anti-ВГD-IgG
Anti-ВГD-IgM
Anti-HBc-IgM
4
8
12
16
20
24
28
32
36
40
44
дни после
заражения
HBeAg
HBsAg

Профилактика

- Направлена на снижение заболеваемости ВГВ и одновременно ограничивает распространение ВГД.
- Скрининг донорской крови на HBs-Ag сводит к минимуму риск посттранфузионного гепатита дельта, однако полностью его не исключает.
- Антитела к HBs-Ag (антиHBs), образовавшиеся в результате вакцинации против ВГВ или результате перенесенной ранее HBV - инфекции, предохраняют от дельта- инфекции.

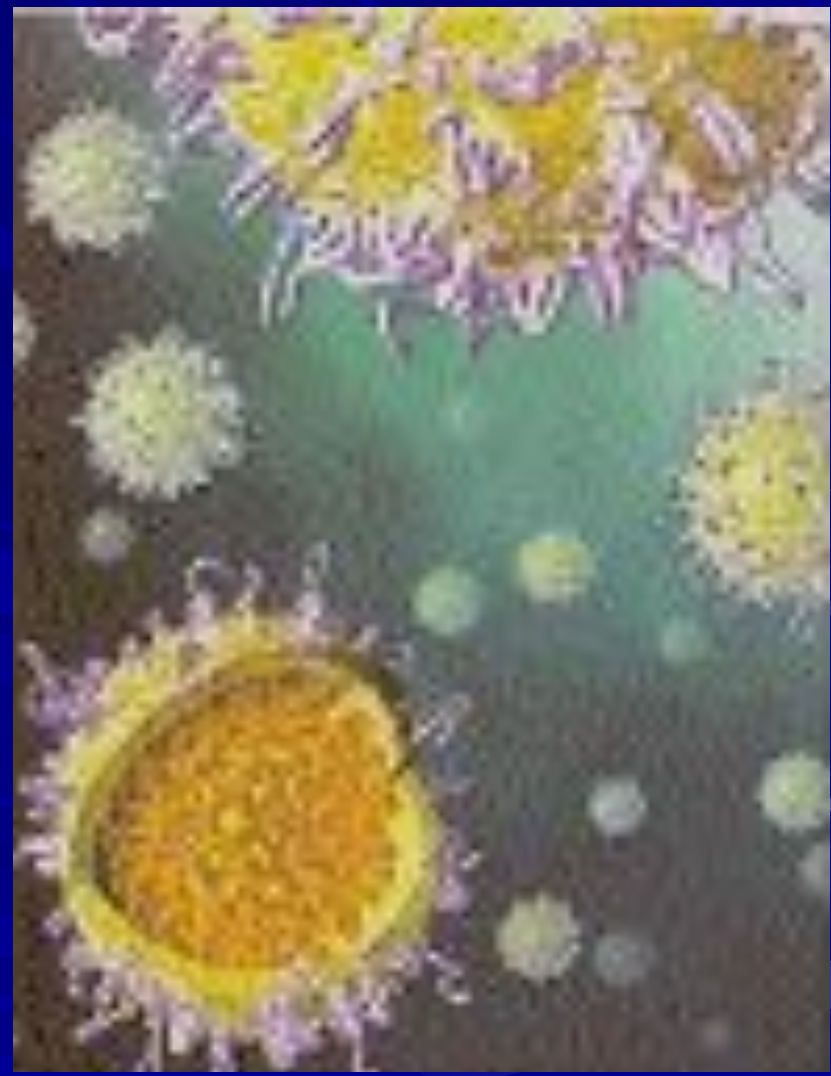
Лечение

Лечебная тактика при ВГД такая же, как и при ВГВ, в зависимости от тяжести течения и стадии болезни.

Гепатит G

Открыт Simons в 1995 г. и Linnen в 1996 г.

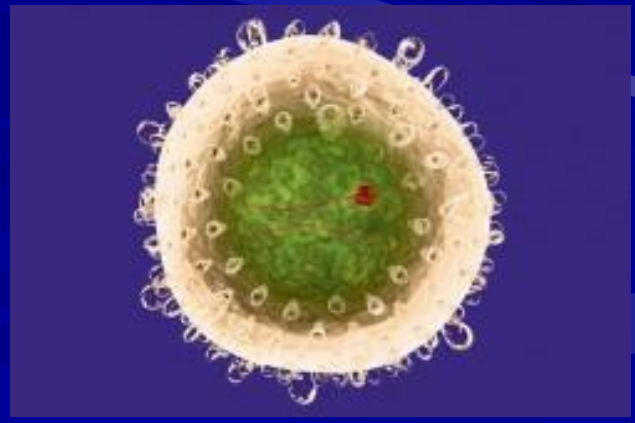
семейство: Flaviviridae



- два структурных оболочечных белка - E1 и E2
- пять неструктурных белков.

Маркеры гепатита G распространены среди населения даже чаще, чем - вируса гепатита С, особенно при трансплантации почки, у наркоманов, больных гемофилией, при гемодиализе и наиболее часто - у носителей вируса гепатита С.

- Генотипов – 3, несколько субтипов
- Распространен повсеместно
- Парентеральный механизм передачи (возможен половой и вертикальный)
- инкубационный период от 2-х недель до полугода.
- Клинически протекает как ГС, в более легкой форме, часто сочетается с ВГС (20-90%),что увеличивает вероятность возникновения фульминантных форм; может сочетаться также с ВГА, ВГВ (до 20%);
- вирус может персистировать годы, не вызывая хроническую патологию печени, но может быть причиной формирования гепатоцеллюлярной карциномы, цирроза, хронического гепатита;
- Заражение HGV выявляться при обнаружении РНК в ПЦР и анти- HGV в поздние сроки

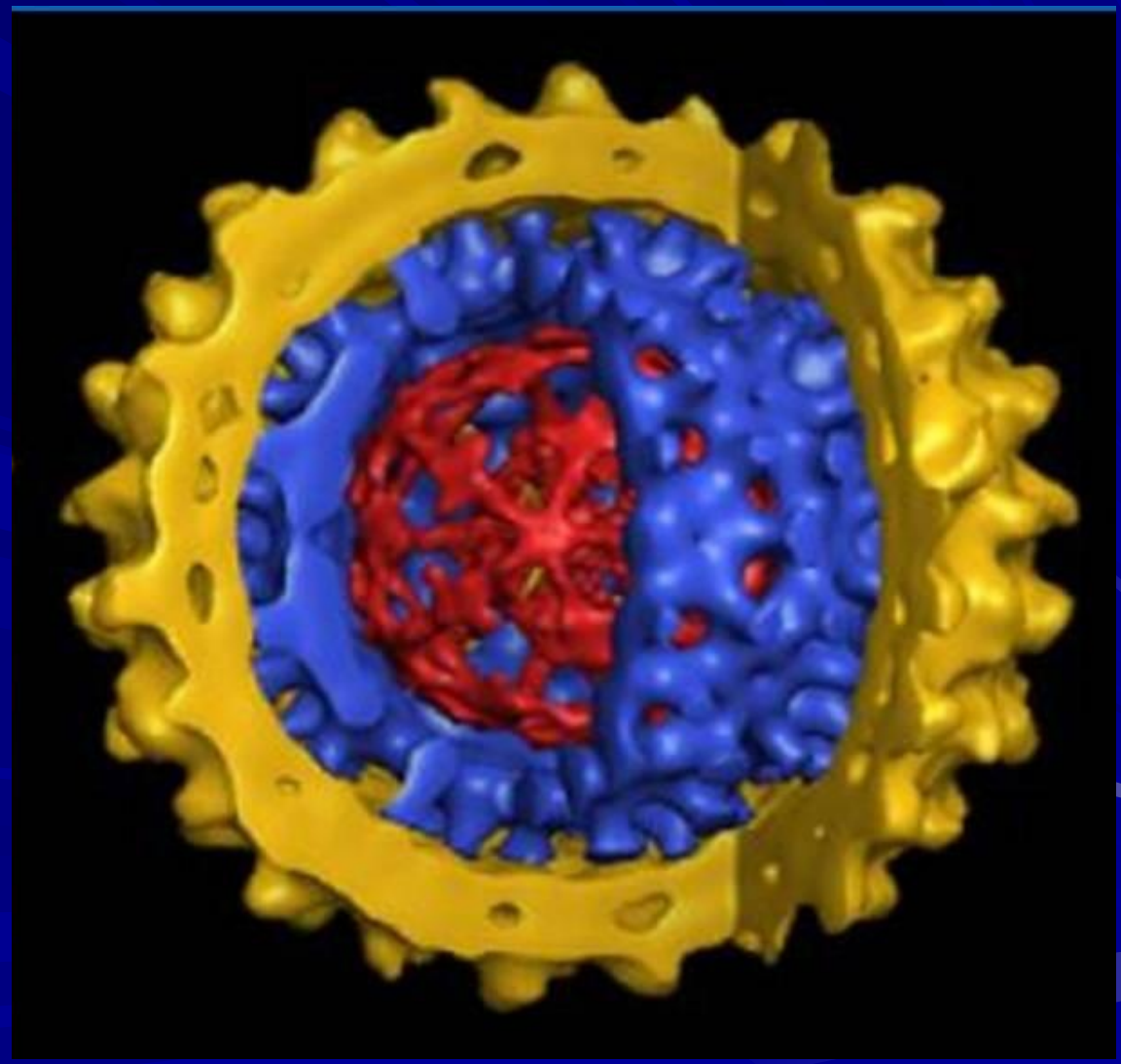


Вирусный гепатит F

Его доля достигает 15—20 %

Днк- содержащий вирус,

Напоминает аденовирусы.



Два варианта вирусов.

- устойчив к жирорастворителям и не вызывал образования характерных для гепатита С ультраструктурных изменений в гепатоцитах.
- вызывал гепатит у макак-резусов; способен размножаться в монослойных культурах клеток и по своим морфологическим свойствам напоминает аденовирус.

- Инкубационный период до 4 недель.
- Гепатит F устанавливается методом исключения, т. к. не разработаны серологические маркеры его типа.
- Медикаментозное лечение предусматривает прием гепатопротекторов. Обосновано назначение эссенциальных фосфолипидов,
  Изучен недостаточно.

Благодарим за внимание!