

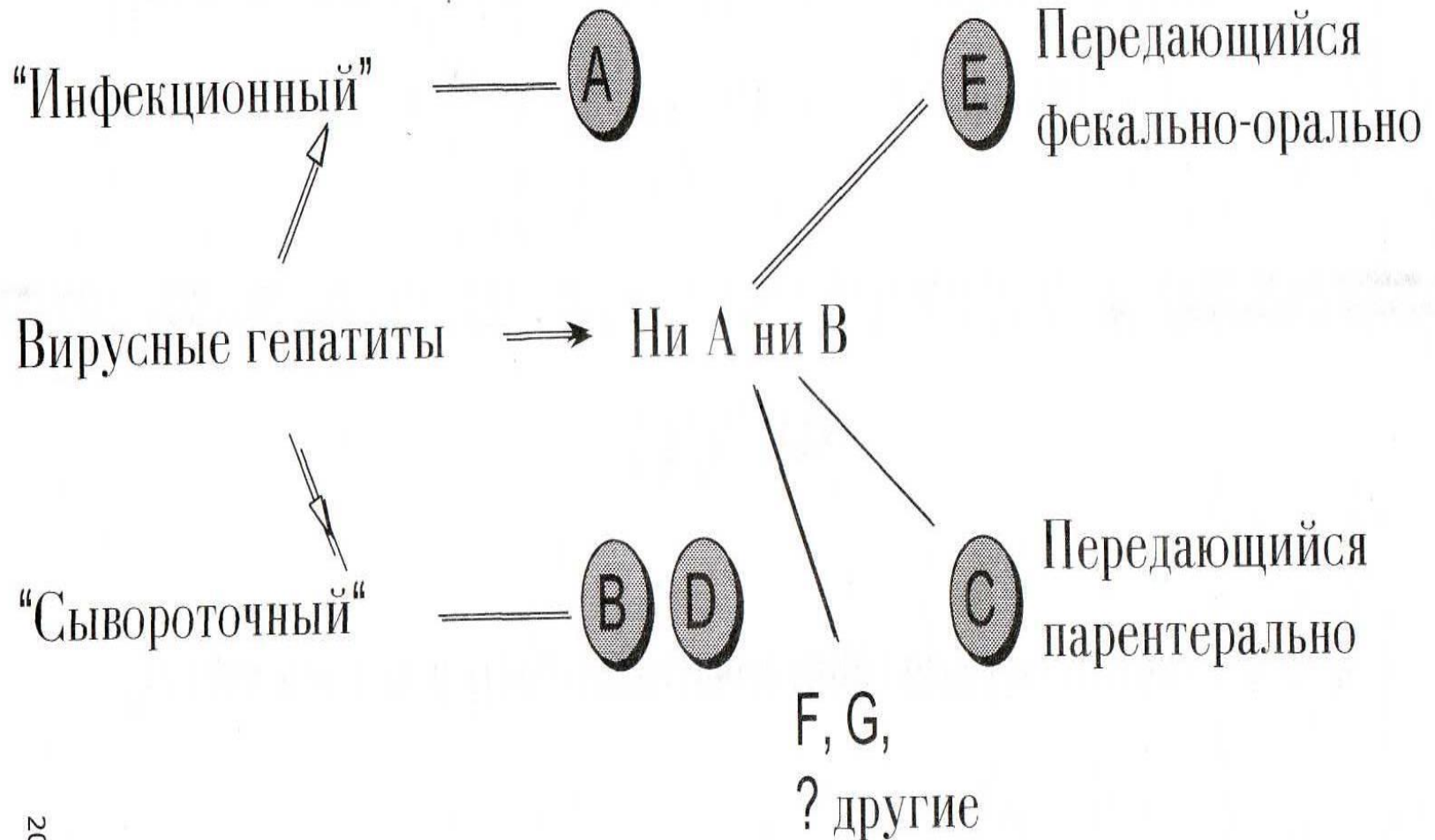
ИФА широко применяется для диагностики вирусных гепатитов. В настоящее время вирусные гепатиты (ВГ) являются наиболее актуальной проблемой медицинской науки и здравоохранения во всем мире в связи с их широкой распространенностью, высокой заболеваемостью населения и полиэтиологичностью. Последние годы характеризуются интенсивным заполнением «гепатитного алфавита»: идентифицированы вирусы гепатита А, В, С, D, E, G. Известно наличие ещё двух вирусов гепатита, один из которых передается фекально-оральным путем, другой - парентерально, обозначенных как F1 и F2.

- ◆ Зарегистрировано открытие ещё двух ДНК-содержащих вирусов, вызывающих гепатит у человека и обозначенных как TTV и SENV.
- ◆ Все известные на сегодня вирусные гепатиты по механизму передачи возбудителя делятся на две группы: энтеральные (A, E, FI) и парентеральные (B, C, D, G, F2, TT и SEN) гепатиты. В то же время необходимо отметить, что такое разделение достаточно условно. Так, описаны случаи посттрансфузионного заражения гепатитом А больных гемофилией при переливании фактора VIII; выявлен высокий процент анти-HEV позитивных лиц среди больных отделений гемодиализа, гематологии и среди потребителей инъекционных наркотиков. Описание также крупная вспышка острого вирусного гепатита с фекально-оральным механизмом передачи, при которой доказана этиологическая роль вируса гепатита TT (TTV).

- ◆ Считается общепризнанным, что вирусные гепатиты А и Е с энтеральным механизмом заражения вызывают почти исключительно острые случаи заболевания. Гепатиты с парентеральным механизмом заражения (В,С,Д,Г, ТТ и SEN) отличаются многообразием форм заболевания: острая, латентная, хроническая, цирроз печени и гепатокарцинома с преобладанием хронизации процесса. Кроме того, вирусы парентеральных гепатитов обладают внепеченочным тропизмом, вызывают обширную группу заболеваний других органов и систем организма. Довольно часто встречаются и смешанные нозоформы вирусных гепатитов, при которых особенно важно определение этиологической роли того или иного вируса с целью выработки адекватной тактики ведения больного и проведения противоэпидемических мероприятий.

- ◆ Исследованиями показано также, что в нашей республике при маркерной диагностике гепатитов А, В, С, D, Е больных острым вирусным гепатитом в значительном количестве (до 15 %) выявляются нетипируемые случаи. Возможно эти случаи этиологически обусловлены HGV, TTV и SENV, маркеры которых в нашей республике пока не определяются с диагностической целью. Между тем в научной литературе в последнее время появились сообщения о случаях острых вирусных гепатитов, вызванных этими вирусами как у детей, так и у взрослых

Вирусные гепатиты - эволюция знаний



- ◆ **Гепатит А** (ГА, Hepatitis A) – острая энтеровирусная инфекция с фекально-оральной передачей возбудителей, характеризующаяся воспалительными и некробиотическими изменениями в печеночной ткани и проявляющаяся синдромом интоксикации, гепатоспленомегалией, клинико-лабораторными признаками нарушения функции печени и иногда желтухой.
- ◆ Возбудитель – вирус гепатита А (ВГА, HAV) – энтеровирус тип 72, относится к роду Enterovirus, семейству Picornaviridae, имеет диаметр около 28 нм (от 28 до 30 нм). Геном вируса представлен однонитчатой РНК.
- ◆ ВГА выявляется в сыворотке крови, желчи, фекалиях и цитоплазме гепатоцитов у зараженных лиц в конце инкубации, продромальном и начальной фазе периода разгара болезни и крайне редко в более поздние сроки.

- ◆ ВГА устойчив во внешней среде: при комнатной температуре может сохраняться в течение нескольких недель или месяцев, а при 4⁰ С – несколько месяцев или лет. ВГА инактивируется при кипячении в течение 5 мин; чувствителен к формалину и ультрафиолетовому облучению, относительно устойчив к хлору (хлорамин в концентрации 1г/л вызывает полную инактивацию вируса при комнатной температуре через 15 мин).
- ◆ ГА – антропонозная кишечная инфекция. Источником возбудителей являются больные, находящиеся в конце периода инкубации, продроме и в начальной фазе периода разгара болезни, в фекалиях которых обнаруживают ВГА или его антигены. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют лица с инаппарантной формой ГА, число которых может значительно превышать численность больных манифестными формами болезни.

- ◆ Ведущий механизм заражения ГА – фекально-оральный, реализуемый водным алиментарным и контактно-бытовым путями передачи возбудителя. Особое значение имеет водный путь передачи ВГА, обеспечивающий возникновение эпидемических вспышек заболевания. Не исключается теоретически и парентеральный путь инфицирования, но он реализуется крайне редко.
- ◆ ГА свойственно сезонное повышение заболеваемости в летне-осенний период. Восприимчивость к болезни всеобщая, но наиболее часто болеют дети в возрасте старше 1 года (особенно в 3-12 лет, находящиеся в организованных коллективах) и молодые люди. Дети до 1 года малочувствительны к заражению вследствие пассивного иммунитета. У большинства людей к 35-40 годам вырабатывается активный иммунитет, подтверждаемый обнаружением в их сыворотке крови антител к ВГА (IgG – анти-ВГА), которые имеют протективное значение.

- ◆ Вирусный ГА – доброкачественная циклическая инфекция, протекающая со сменой фаз и периодов болезни.
- ◆ После заражения и первичной репликации вирус ГА из кишечника проникает в кровь. Возникшая вирусемия обуславливает развитие общетоксического синдрома в начальный период болезни и гематогенную (и лимфогенную) диссеминацию возбудителя в печень. Интимные механизмы поражения вирусами гепатоцитов изучены не достаточно полно. Основное значение в повреждении гепатоцитов и развитии воспалительных изменений в печеночной ткани при ГА придают прямому цитопатогенному действию вируса и иммунным механизмам. Нарушение клеточного метаболизма, усиление процессов перекисного окисления липидов с нарушением антиоксидантной защиты сопровождается повышением проницаемости клеточных мембран гепатоцитов. Вследствие этого происходит перераспределение биологически активных веществ: выход из клетки ферментов и ионов калия и, наоборот, приток в клетку из внеклеточной жидкости ионов натрия, кальция, что способствует гипергидратации и снижению биологического потенциала клетки.

- ◆ Процесс дезинтеграции мембран гепатоцитов распространяется и на внутриклеточные органеллы. Повышение проницаемости лизосомальных мембран и массивный выход активных гидролаз приводит к аутолизу клеток, что в значительной мере определяет развитие цитолиза и некробиоза гепатоцитов.
- ◆ Воспалительные и некробиотические процессы развиваются преимущественно в перипортальной зоне печеночной дольки и в портальных трактах, приводят к возникновению цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического клинико-биохимических синдромов.

- ◆ Ведущим синдромом при гепатитах является цитолитический, лабораторными критериями которого служат повышение активности АсАТ и в большей степени АлАТ, увеличение содержания железа в сыворотке крови, а при массивном цитолизе с явлениями гепатоцеллюлярной недостаточности – падение синтеза протромбина, других факторов свертывания и альбумина, эфиров холестерина. Мезенхимально-воспалительный синдром проявляется повышением уровня α_2 -, β - и γ -глобулинов, иммуноглобулинов всех классов, изменением коллоидных проб (снижением сулемового титра и повышением тимолвероналовой пробы). При холестатическом синдроме в крови повышаются уровни связанного билирубина, желчных кислот, холестерина, меди, активности щелочной фосфатазы, 5-нуклеотидазы (5-НУК), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП); отмечается билирубинурия.

- ◆ Структурно-функциональные изменения в печеночной ткани при ГА носят обратимый характер.
- ◆ В результате развития иммунного ответа наступает элиминация ВГА и выздоровление с формированием стойкого видоспецифического иммунитета. ГА не свойственно развитие прогрессирующих и хронических форм болезни, в том числе вирусоносительства. Однако течение заболевания может быть существенно модифицировано в случаях микст-инфекции с другими гепатотропными вирусами (ВГВ, ВГС и др.).

- ◆ ГА характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. Различают следующие формы болезни: 1) по степени выраженности симптомов – субклиническая (инаппарантная), стертая, безжелтушная, желтушная;
- ◆ 2) по течению – острая, затяжная;
- ◆ 3) по степени тяжести – легкая, средней тяжести, тяжелая.
- ◆ При заражении ВГА часто развивается субклинический инфекционный процесс (инаппарантная инфекция).
- ◆ В манифестных случаях болезни выделяют следующие периоды: инкубационный, продромальный (преджелтушный), разгара болезни (желтушный) и реконвалесценции.

- ◆ Инкубационный период ГА составляет в среднем 21-28 дней (1-7 нед).
- ◆ Продромальный период ГА продолжается в среднем 5-7 дней (с 1-2-го до 14-21-го дня) и характеризуется общетоксическим синдромом, который может проявляться гриппоподобным (лихорадочным), астеновегетативным, диспепсическим и смешанными вариантами. Наиболее часто развивается «лихорадочно-диспепсический» вариант, для которого характерно острое развитие болезни с повышением температуры тела до 38-40⁰ С в течение 1-3 дней, появление легких катаральных изменений в носоглотке, головная боль, снижение аппетита, тошнота и изредка рвота, ощущение дискомфорта в эпигастральной области. Спустя 2-4 дня темнеет моча, приобретающая цвет пива или чая (уробилин- и холурия). В конце продромального периода кал становится ахоличным, часто жидкой консистенции.

- ◆ В этот период наряду с признаками «респираторного заболевания» у больных обычно выявляется увеличение печени и иногда селезенки, пальпация которых чувствительна. При биохимическом исследовании, как правило, обнаруживается повышение активности АлАТ, может быть повышена тимоловая проба, а при серологическом – определяются антитела к ВГА (IgM-анти-ВГА).

- ◆ Период разгара продолжается в среднем 2-3 недели (с колебаниями от 1 недели до 1,5-2 месяца). Наиболее полно картина болезни представлена при форме средней тяжести, протекающей обычно с желтухой. Возникновение желтухи наблюдается после снижения температуры тела до нормального и реже субфебрильного уровня, сопровождается уменьшением головной боли и других общетоксических проявлений, улучшением самочувствия больных, что может служить важным дифференциально-диагностическим признаком ГА. Как правило, в желтушном периоде сохраняются диспепсические симптомы, а при тяжелой форме они могут усиливаться. Больные жалуются на снижение аппетита, тошноту, редко рвоту, ощущения тяжести и распиравания в эпигастральной области и правом подреберье. Дискомфорт в животе обычно усиливается после приема пищи.

- ◆ В развитии желтухи выделяют фазы нарастания, максимального развития и угасания. Раньше всего желтуха выявляется на слизистой оболочке рта (уздечка языка и небо) и склерах, в дальнейшем она появляется на коже, при этом степень желтушности часто соответствует тяжести болезни.

- ◆ Наряду с желтухой у больных имеются признаки астении – общая слабость, вялость, утомляемость. При объективном осмотре обращают на себя внимание тенденция к брадикардии и гипотензии, глухость сердечных тонов; обложенность языка, увеличение печени, край которой закруглен и болезнен при пальпации. В 1/3 случаев появляется увеличение селезенки. В этот период наиболее выражены потемнение мочи и ахолия кала. Лабораторные исследования обнаруживают характерные признаки цитолитического, мезенхимально-воспалительного и разной выраженности холестатического синдромов. В периферической крови выявляются лейкопения и относительный лимфоцитоз, замедленная СОЭ. В крови обнаруживаются антитела к ВГА (IgM-анти-ВГА и IgA-анти-ВГА).

- ◆ Фаза угасания желтухи протекает медленнее, чем фаза нарастания, и характеризуется постепенным ослаблением признаков заболевания.
- ◆ Исчезновение желтухи обычно указывает на развитие периода реконвалесценции ГА, продолжительность которого весьма переменчива (от 1-2 до 6 мес. и более). В этот период у больных нормализуется аппетит, угасают астеновегетативные нарушения, восстанавливаются размеры печени и селезенки, постепенно нормализуются функциональные печеночные тесты.

- ◆ В определении формы тяжести заболевания наиболее существенное значение имеет наличие и выраженность синдрома интоксикации. В качестве дополнительного критерия тяжести используется уровень гипербилирубинемии и интенсивность желтухи. В подавляющем большинстве случаев ГА протекает в легкой и средней тяжести формах.
- ◆ У 5-10% больных наблюдается затяжная форма ГА продолжительностью до нескольких месяцев, характеризующаяся монотонной динамикой клинико-лабораторных показателей и проявляющаяся преимущественно гепатомегалией и гиперферментемией. Как правило, затяжные формы ГА заканчиваются выздоровлением.

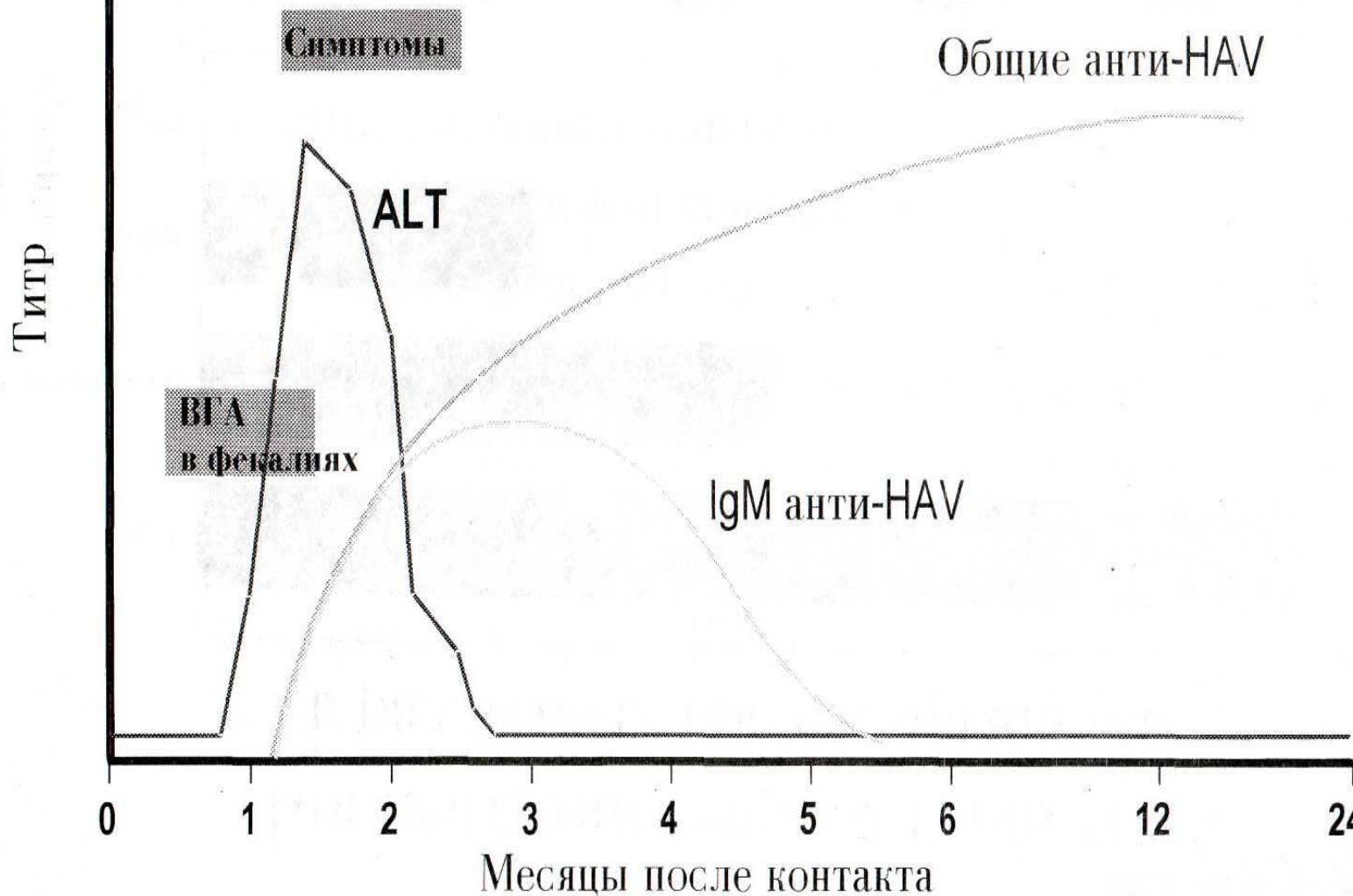
- ◆ Прогноз при гепатите А обычно благоприятный. У 90% больных исходом болезни является полное выздоровление, у остальных – выздоровление с остаточными явлениями. Летальность при ГА не превышает 0,04%.
- ◆ Диагноз ГА устанавливается с учетом комплекса эпидемиологических (возникновение болезни через 7-50 дней после контакта с больными ГА или пребывания в неблагоприятном районе), клинических данных (циклическое течение болезни с закономерной сменой симптомокомплекса продромального периода появлением кардинального признака – желтухи) и результатов лабораторного обследования больных. Одним из важных объективных признаков ГА является гепатомегалия, обнаруживаемая уже в преджелтушном периоде.

- ◆ Диагноз гепатита основывается на комплексе биохимических показателей, отражающих важнейшие функции печени. Одним из ранних и чувствительных показателей нарушения пигментного обмена является увеличение содержания уробилиногена в моче. Увеличение содержания билирубина в сыворотке крови происходит преимущественно за счет связанной его фракции. В клинической практике наибольшее значение приобрело определение активности АлАТ в крови, причем диагностическое значение имеет активность фермента, в 10 и более раз превышающая нормальные показатели (0,3-0,6 нмоль/ч.л). Гиперферментемия может служить одним из основных показателей при безжелтушной форме ГА. Широкое применение в практике имеет определение коллоидных проб – повышение тимоловой пробы и снижение сулемового титра.

- ◆ Вирусологические исследования (иммунная электронная микроскопия фильтрата фекалий) для обнаружения ВГА и иммуноферментный метод для обнаружения ВГА-Аг эффективны лишь в ранние периоды болезни (инкубационный и продромальный) и поэтому не имеют практического значения.
- ◆ Достоверная верификация диагноза ГА достигается серологическими методами (РИА, ИФА и др.) с обнаружением в нарастающем титре IgM-анти-ВГА в продроме и в разгаре болезни. IgG-анти-ВГА имеют анамнестическое значение.

Инфекция вирусом гепатита А

Типичный серологический профиль

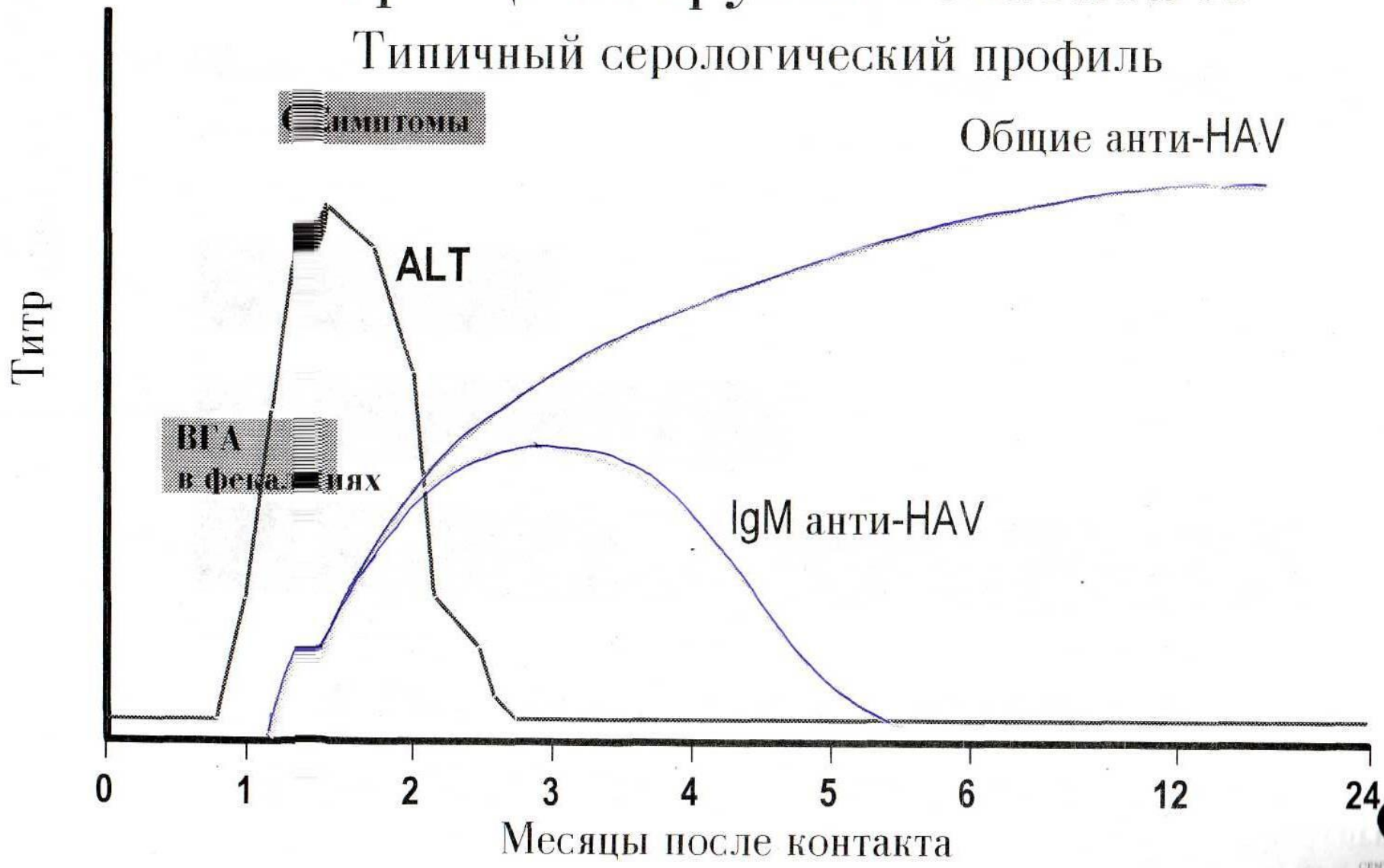


CDC

CENTER FOR DISEASE CONTROL
AND PREVENTION

Инфекция вирусом гепатита А

Типичный серологический профиль



ИФА в лабораторной диагностике гепатита А

- ◆ *Антитела класса IgM (IgM anti-HAV)*
- ◆ Гепатит А – единственная форма гепатита, при острой форме которого в 100% случаев есть IgM. Они выявляются в сыворотке/плазме крови в начале заболевания независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов как признак острой фазы заболевания. Титр антител быстро нарастает; максимальная их концентрация сохраняется на протяжении 1,5-6 месяцев. Спустя 1 год после выздоровления антитела класса IgM в крови не обнаруживаются.
- ◆ Обнаружение IgM anti-HA V даже в 1 пробе - свидетельство текущей или недавней инфекции.
- ◆ Тест IgM anti-HA V используется в эпидемиологической практике.

- ◆ *Антиген вируса (HAV Ag)*
- ◆ Выявляется иммуноферментным методом в фекалиях больного уже через 10-20 дней после инфицирования как признак контагиозности инфекции.
- ◆ Уже в начале развития клинической картины гепатита А антиген вируса обнаруживается только у 20-50% пациентов.

- ◆ *Общие антитела, или антитела класса IgG (IgG anti-HAV)*
- ◆ Количественное определение уровня общих антител, или *IgG anti-HAV*, проводится для оценки динамики поствакцинального иммунного ответа при вакцинировании против гепатита А.
- ◆ *IgG anti-HAV* после перенесенного гепатита А обнаруживаются в крови пожизненно и рассматриваются как показатель иммунной защиты против вируса.

- ◆ **Гепатит В** (ГВ, Hepatitis B) – вирусная антропонозная инфекция, характеризуется преимущественным поражением печени и протекает в различных клинко-патогенетических вариантах – от вирусоносительства до прогрессирующих форм с развитием острой печеночной недостаточности, цирроза печени и гепатомы.
- ◆ Возбудитель – вирус гепатита В (ВГВ, HBV) – относится к нетаксономической группе *Hepadnaviridae*. Вирионы ВГВ («частицы Дейна») – сферические, диаметром 42 нм (до 45 нм), имеют наружную липопротеидную оболочку и нуклеокапсид, содержащий двунитчатую циркулярную ДНК, одна нить которой короче другой почти на 1/3, и ДНК-зависимую ДНК-полимеразу; с активностью последней связывают различия в репликативности и инфекционности различных штаммов вируса.

- ◆ В структуре ВГВ выделяют ряд антигенных систем:
- ◆ 1) поверхностный («австралийский», surface) антиген, HBsAg, находящийся в составе липопротеидной оболочки ВГВ и представленный несколькими антигенными подтипами, из которых в нашей стране распространены подтипы ауw и адw. Он обнаруживается в виде сферических или тубулярных частиц диаметром 22 нм в крови, гепатоцитах, сперме, влагалищном секрете, цереброспинальной жидкости, синовиальной жидкости, грудном молоке, слюне и моче больных за 1,5-2 мес. до первичных проявлений заболевания, на протяжении всего продромального и первых 2-3 недель периода разгара. Персистенция HBsAg в крови более 7-8 нед. периода клинической манифестации ВГВ указывает на вероятность хронизации процесса;

- ◆ 2) сердцевидный (core), HBcAg, выявляется в составе нуклеокапсида вирионов, в ядрах и иногда в перинуклеарной зоне инфицированных гепатоцитов;
- ◆ 3) HBeAg, связанный с HBcAg и представленный тремя подтипами, отражает активность ДНК-полимеразы ВГВ. Его обнаружение в крови указывает на репликативную активность вируса, в связи с чем HBeAg-позитивные лица наиболее опасны в качестве источника инфекции. Персистирование HBeAg более 3-4 нед. от начала болезни может свидетельствовать о развитии хронической формы инфекции;
- ◆ 4) HBxAg, расположенный вблизи оболочки вириона; его роль в генезе инфекции изучается. HBxAg и антитела к нему чаще и в более высоком титре обнаруживаются у больных хроническим гепатитом В.

- ◆ В поверхностных слоях оболочки ВГВ расположены рецепторы для человеческого полимеризированного альбумина, определяющие тропность вируса к гепатоцитам человека, многие инфекционные и репликативные свойства возбудителя.
- ◆ ВГВ отличается высокой устойчивостью к низким и высоким температурам, многим дезинфектантам. Так, температуру 20⁰ С он выдерживает в течение 10 лет и более. Вирус устойчив к длительному (18ч) воздействию кислой среды (рН 2,3), сохраняет антигенную активность в течение 7 дней при воздействии 1,5% раствора формалина, 24 ч при воздействии 2% раствора фенола и 5 ч – эфира и хлороформа. Инактивируется при автоклавировании в течение 30 мин.

- ◆ Вирусный гепатит В – антропонозная инфекция.
- ◆ Основным резервуаром и источником ВГВ являются лица с субклинической формой инфекционного процесса, так называемые вирусоносители, общее число которых (по данным ВОЗ) превышает 350 млн. человек. Частота «здорового носительства» HBsAg среди доноров колеблется в значительных пределах: от 0,5-1% в странах Северной Европы и Америки до 20% и более в тропических регионах Азии и Африки.
- ◆ В распространении возбудителей весьма велика роль наркоманов, гомосексуалистов и проституток, большая часть которых инфицирована ВГВ. Источниками инфекции являются также больные острыми и хроническими формами ГВ.

- ◆ Передача ВГВ (для заражения ВГВ достаточно 10^{-7} мл инфицированной крови) реализуется преимущественно естественными путями – половым и перинатальным. ГВ занимает ведущее место среди болезней, передаваемых половым путем, в связи с чем он наиболее часто обнаруживается у гомосексуалистов, у людей с большим числом половых партнеров, у проституток. Перинатальная передача ВГВ наиболее часто осуществляется в случаях выявления у беременных HBeAg.

- ◆ Гепатит В – глобально распространенная вирусная инфекция. Ежегодно регистрируется около 50 млн. больных только с острой ВГВ-инфекцией. Из них до 600 тыс. больных гепатитом В умирает. Из числа последних около 100 тыс. человек погибает от редких, особо тяжелых фулминантных форм инфекции, смертность от которых достигает 80-90%.

- ◆ При кипячении инаktivация вируса достигается за время более 30 мин, в среде 1-2% раствор хлорамина – через 2 ч., в 1,5% растворе формалина – при 7-дневной экспозиции. Вирус устойчив к воздействию эфира, ультрафиолетовое облучение. Высоко эффективна процедура автоклавирования при 120⁰С: инфекционная активность ВГВ подавляется в течении 20 мин. В 70% растворе изопропилового спирта и в 80% этиловом спирте ВГВ инаktivируется в течение 2 мин. Пути передачи ВГВ как парентеральной инфекции сходны с передачей ВИЧ-инфекции, гепатита С, однако инфекционность, устойчивость ВГВ несравнимо выше ВИЧ и ВГС и, как следствие, частота передачи болезни при гепатите В также выше, чем при ВИЧ и ВГС.

- ◆ Заражение гепатитом В возможно при инокуляции очень малых объемов крови от больного: 0,1-0,5 мкл. Следовательно, даже визуально неразличимые следы зараженной крови могут оказаться причиной инфекции. Одновременно с высокой инфекционностью ВГВ частой передаче возбудителя способствует также высокая устойчивость вируса в условиях окружающей среды и в известных режимах дезинфекции. При комнатной температуре инфекционность вируса сохраняется 3 месяца, в холодильнике – 6 мес., в замороженном виде – 15-20 лет и в высушенной плазме крови – до 25 лет.

◆ Концентрация ВГВ в жидких средах организма

1) высокая:

- кровь
- сыворотка
- раневое отделяемое

2) умеренная:

- вагинальные выделения
- слюна
- сперма

3) низкая/неопределяемая

- моча
- стул
- грудное молоко
- пот
- слезы

- ◆ Наряду с естественными путями ВГВ распространяется искусственными (артифициальными) путями – при гемотрансфузиях инфицированной крови, в ходе операций, при стоматологических манипуляциях, разнообразных парентеральных процедурах, производимых недостаточно тщательно обеззараженными инструментами многоразового пользования (ятрогенная инфекция). В связи с этим контингентами высокого риска заражения ВГВ становятся реципиенты донорской крови и ее препаратов, в особенности больные гемофилией, гематологическими заболеваниями; пациенты центров хронического гемодиализа; лица, подвергающиеся многократным лечебно-диагностическим и инструментальным процедурам с повреждением кожи и слизистых оболочек; а также медицинский персонал, имеющий профессиональный контакт с кровью больных (трансфузиологии, хирурги, акушеры, стоматологи, лаборанты и т.д.). Высокий риск заражения артифициальным путем имеется у наркоманов и у лиц, подвергающихся татуировкам и обрядовым процедурам.

- ◆ Возникновение случаев ГВ в семейных и иных очагах инфекции при исключении половых или парентеральных контактов с больными в данных очагах или за их пределами делает вероятным существование так называемого гемоконтактного пути заражения ВГВ и требует проведения в очагах соответствующих профилактических мероприятий.
- ◆ Восприимчивость людей к ВГВ высокая. Наиболее часто заболевания регистрируются среди детей 1-го года жизни, как правило, с сопутствующей патологией или от ВГВ-инфицированных матерей; среди людей зрелого и пожилого возраста, обычно с наличием у них сопутствующих болезней. В последние годы наблюдается увеличение заболеваемости среди молодых лиц. HBsAg чаще обнаруживается у мужчин. Сезонных колебаний заболеваемости ГВ не наблюдается.

- ◆ У реконвалесцентов острого ГВ развивается стойкий, возможно, пожизненный иммунитет.
- ◆ После проникновения ВГВ через кожу или слизистые оболочки и его первичной репликации, локализация которой достоверно не установлена, происходят гематогенная диссеминация возбудителя, его внедрение в гепатоциты. Эта фаза соответствует инкубационному периоду болезни.

- ◆ Последующая репликация вируса в гепатоцитах обуславливает вторичную вирусемию, индуцирует возникновение структурно-функциональных нарушений печени, проявляющихся различными клинико-патогенетическими вариантами болезни, генез которых изучается.
- ◆ Большинство исследователей установило, что ВГВ не вызывает прямого цитопатического эффекта, хотя это свойство допускается для некоторых штаммов вируса.

- ◆ Согласно наиболее распространенной вирусоиммуногенетической концепции ГВ, повреждение печеночной ткани обусловлено характером и силой иммунного ответа на вирусные антигены и клеточные аутоантигены, степенью вирулентности штамма ВГВ и инфицирующей дозой возбудителя. Вариабельность указанных факторов определяет чрезвычайное разнообразие спектра клинико-патогенетических вариантов болезни.

- ◆ Адекватный иммунный ответ на экспрессию вирусных антигенов на цитоплазматических мембранах гепатоцитов сопровождается специфической сенсibilизацией Т-лимфоцитов, формированием клона киллерных клеток, синтезом антигеноспецифических иммуноглобулинов, образованием иммунных комплексов, повышением макрофагальной активности и другими эффектами, обеспечивающими в конечном итоге элиминацию возбудителя и развитие стойкого иммунитета. При этом наблюдается циклическое течение заболевания с различной степенью выраженности цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдрома, маркеры которых аналогичны таковым при ГА.

- ◆ Генетически обусловленное или приобретенное нарушение иммунного гомеостаза организма человека и особенности антигенной структуры фенотипов ВГВ способствуют возникновению ациклических вариантов патологического процесса в виде хронического вирусонительства, быстро (например, при фульминантном гепатите) или медленно (при хронических формах болезни) прогрессирующих заболеваний с развитием печеночной недостаточности, цирроза печени, гепатомы.

- ◆ В генезе прогрессирующих форм ГВ большая роль отводится аутоиммунным реакциям лимфоцитов, сенсibilизированных к липопротеиду печеночных мембран, митохондриальным и иным аутоантигенам, а также суперинфицированию другими гепаторопными вирусами (ВГА, ВГД, ВГС и др.).

- ◆ Холестатические формы ГВ характеризуются вовлечением в патологический процесс внутрипеченочных желчных ходов с образованием в них «желчных тромбов», накоплением билирубина в гепатоцитах. При молниеносном гепатите преобладают распространенные «мостовидные» и мультилобулярные некрозы.

- ◆ Клинические особенности гепатита В
- ◆ инкубационный период в среднем 60-90 дней
интервал 45-180 дней
- ◆ клиническое течение (желтуха): < 5 лет, <10%
> 5 лет, 30%-50%
- ◆ летальность при остром течении: 0,5-1%
- ◆ хроническая инфекция < 5 лет 30-90%
> 5 лет 2-10%
- ◆ преждевременная смертность от хронических заболеваний печени: 15-25%

- ◆ Острая (циклическая) форма.
Наиболее частая среди манифестных форм болезни. В ее течении выделяют четыре периода: инкубационный, продромальный (преджелтушный), разгара (желтушный) и реконвалесценции.
- ◆ Продолжительность инкубационного периода при ГВ колеблется от 50 до 180 дней и составляет в среднем 2-4 мес.

- ◆ Продромальный период длится в среднем 4-10 дней, иногда укорачивается или удлиняется до 1 мес. Для него характерны астеновегетативный, диспепсический, артралгический и смешанные синдромы. В последние дни этого периода увеличиваются размеры печени и часто селезенки, появляются первые признаки нарушения пигментного обмена в виде холурии, обесцвечивания кала и иногда кожного зуда. У некоторых больных отмечаются уртикарный дерматит, васкулит, у детей описан папулезный акродерматит.

- ◆ При лабораторном обследовании больных в моче обнаруживаются уробилиноген, а иногда и билирубиновые тела. В крови повышается активность АлАТ, обнаруживается HBsAg.
- ◆ Продолжительность периода разгара, протекающего часто в желтушной форме, составляет 2-6 нед. с колебаниями от нескольких дней до нескольких месяцев при затяжном течении болезни. Клинические проявления безжелтушной формы совпадают с таковыми в продромальном периоде. В желтушном периоде различают фазы нарастания, максимального развития и угасания симптомов.

- ◆ Желтушность, как и при ГА, вначале выявляется на слизистых оболочках полости рта (небо, уздечка языка) и склерах, а затем быстро распространяется на лицо, туловище и конечности. Интенсивность желтухи нередко соответствует степени тяжести болезни, при тяжелых формах она может приобретать «шафранный» оттенок.
- ◆ В этот период наблюдаются и обычно прогрессируют симптомы интоксикации в виде слабости, раздражительности, нарушения глубины сна и его продолжительности, снижения аппетита, тошноты и рвоты.

- ◆ Больных беспокоят чувство тяжести или распиравания в эпигастральной области и в правом подреберье, особенно после еды, обусловленные растяжением капсулы печени. Реже наблюдаются острые приступообразные боли, возникновение которых связано с поражением желчных путей, перигепатитом, иногда кровоизлияниями в капсулу или развивающейся гепатодистрофией.

- ◆ У 1/3 больных отмечается зуд, интенсивность которого не всегда коррелирует с интенсивностью гипербилирубинемии. Язык длительное время обложен серым или желтоватым налетом, суховат. Пальпация живота чувствительна или болезненна в области печени и селезенки.

- ◆ У большинства больных отмечается гепатомегалия, степень которой обычно соответствует тяжести болезни и выраженности холестаза. Поверхность печени гладкая, консистенция плотноэластическая. Нередко значительно увеличивается левая доля печени.
- ◆ Уменьшение размеров печени при одновременном нарастании желтухи и интоксикации может указывать на развитие острой печеночной недостаточности и является прогностически неблагоприятным симптомом.

- ◆ Плотная консистенция печени, сохраняющаяся после угасания основных симптомов болезни, может свидетельствовать о хроническом течении заболевания.
- ◆ Увеличение селезенки наблюдается в первой декаде желтушного периода у 25-30% больных.
- ◆ В этот период выявляются артериальная гипотензия, склонность к брадикардии, приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке, обусловленные ваготоническим эффектом желчных кислот.

- ◆ Поражение нервной системы характеризуется головной болью, сонливостью в дневное время и бессонницей по ночам, раздражительностью или эйфорией.
- ◆ Период угасания желтухи сопровождается уменьшением проявлений интоксикации при сохранении астеновегетативного синдрома.
- ◆ В период реконвалесценции, продолжающийся 2-12 мес., иногда и более, симптомы болезни постепенно угасают, но довольно долго могут сохраняться незначительные отклонения функциональных печеночных тестов, астения, вегетативные расстройства, ощущение дискомфорта в правом подреберье.

- ◆ В распознавании ГВ важное значение имеют данные эпидемиологического анамнеза (принадлежность больного к группе риска, наличие в анамнезе парентеральных манипуляций, контакт с больным ГВ и др.) и результаты клинического обследования (стадийное течение болезни, гепатомегалия и часто спленомегалия, желтуха, проявления синдрома интоксикации и т.д.).
- ◆ Лабораторная диагностика ГВ основывается на выявлении биохимических маркеров цитолиза, мезенхимального воспаления, холестаза и обнаружении маркеров ВГВ. С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяют в крови HBsAg, анти- HBs, HBeAg и анти-HBe, анти-HBc.

ИФА в лабораторной диагностике вирусного гепатита В

- ◆ *Поверхностный антиген HBsAg*
- ◆ *Наиболее ранний маркер вирусного гепатита В, появляющийся в крови еще в инкубационном периоде*

- ◆ *HBsAg* циркулирует при остром течении заболевания до 5-6 месяцев. Обнаружение *HBsAg* в крови более 6 месяцев указывает на хронизацию процесса.
- ◆ Первично положительный результат на *HBsAg* исследуют в подтверждающей тест-системе на основе реакции нейтрализации.
- ◆ Отрицательный результат тестирования на *HBsAg* чаще всего свидетельствует об отсутствии гепатита В у обследуемого. Полностью диагноз инфекции при этом исключить нельзя, так как пациент может находиться на серонегативной стадии инкубационного периода заболевания или в результате модификации вирус сбросил поверхностную оболочку (L-форма).

- ◆ **Антиген инфекционности (HBeAg)**
- ◆ HBeAg появляется на ранней стадии инфицирования вирусом гепатита В, и его присутствие (более чем месяц) говорит о повышенном риске патологических изменений печени, обусловленных репликацией вируса.
- ◆ Отражает состояние активной вирусной репликации, секретируется зараженными гепатоцитами, указывает на то, что сыворотка пациента обладает инфекционной способностью.
- ◆ Хронический гепатит В HBeAg(+) (**позитивный**) наиболее опасен. При HBeAg(+) применяют активное лечение интерфероном.
- ◆ Исчезновение HBeAg через 1,5-2 месяца с начала болезни свидетельствует о благоприятном ее течении.

- ◆ Существует дефектный вариант вируса, который не способен синтезировать *HBeAg*. Этот вариант гепатита В является хроническим и протекает в виде длительных бессимптомных периодов, чередующихся с фазами обострения (вирусемия и воспалительно-некротические изменения в печени).

- ◆ **Общие антитела к ядерному антигену (*anti-HBc*)**
- ◆ Представляет собой длительно присутствующий маркер, который указывает на инфицирование гепатитом В или является признаком перенесенной инфекции.
- ◆ У пациентов с хронической инфекцией обычно наблюдается высокий титр *anti-HBc-антител*.
- ◆ Циркулируют пожизненно, нередко в высоких титрах.
- ◆ Службы крови ряда зарубежных стран включили в перечень обязательных исследований всей донорской крови тестирование на наличие общих *anti-HBc-антител* без идентификации классов иммуноглобулинов G и M.

- ◆ **Антитела к поверхностному антигену (*anti-HBs*)**
- ◆ Являются показателем иммунитета к вирусу гепатита В или иммунного ответа на вакцинацию против гепатита В. В этом случае при высоком титре анти-HBs-антитела к ядерному антигену вируса (анти-HBc) не образуются.
- ◆ В случае острого гепатита В антитела к HBs-антигену обнаруживаются у 80% пациентов через 1-3 месяца после появления антигена HBs.
- ◆ Количественное определение *anti-HBs* используется при оценке эффективности вакцинации. Уровень *anti-HBs* выше 10 мМЕ/мл, зарегистрированный через 4-12 недель после последней дозы вакцины, свидетельствует об адекватном ответе

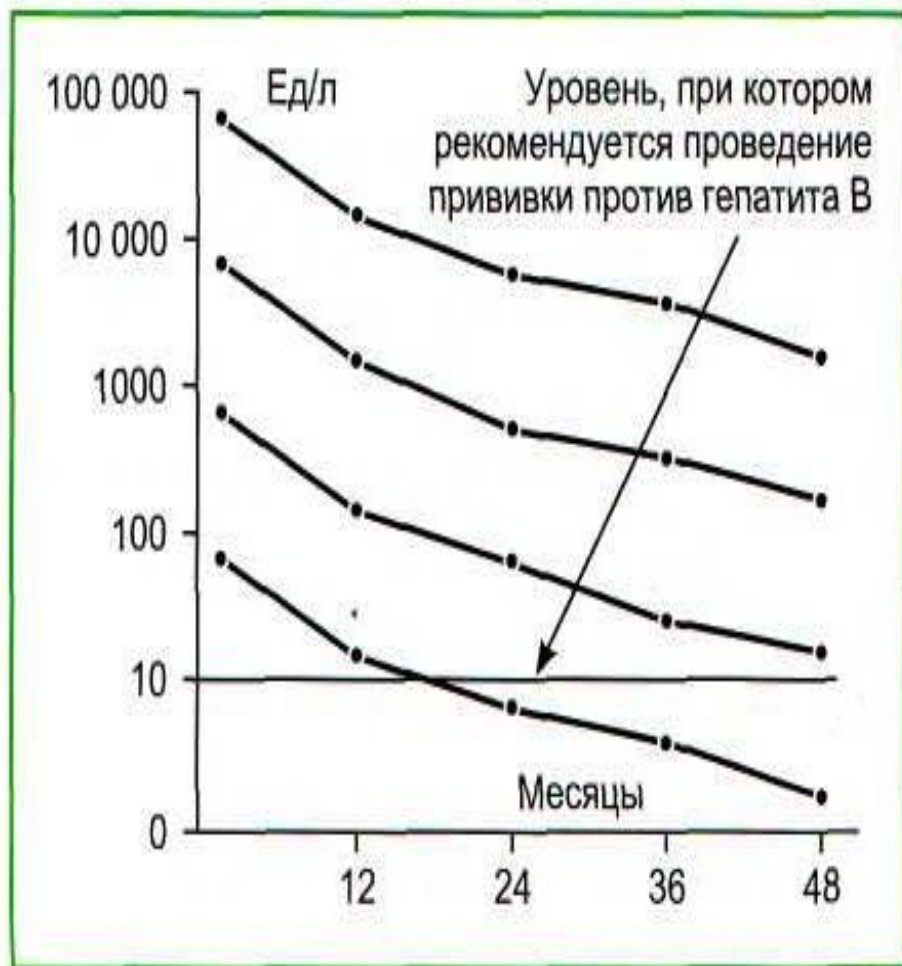


Рис. 8. Естественное снижение титра anti-HBs-антител при разном исходном уровне anti-HBs (Ед/л)

Рекомендуемые сроки вакцинации

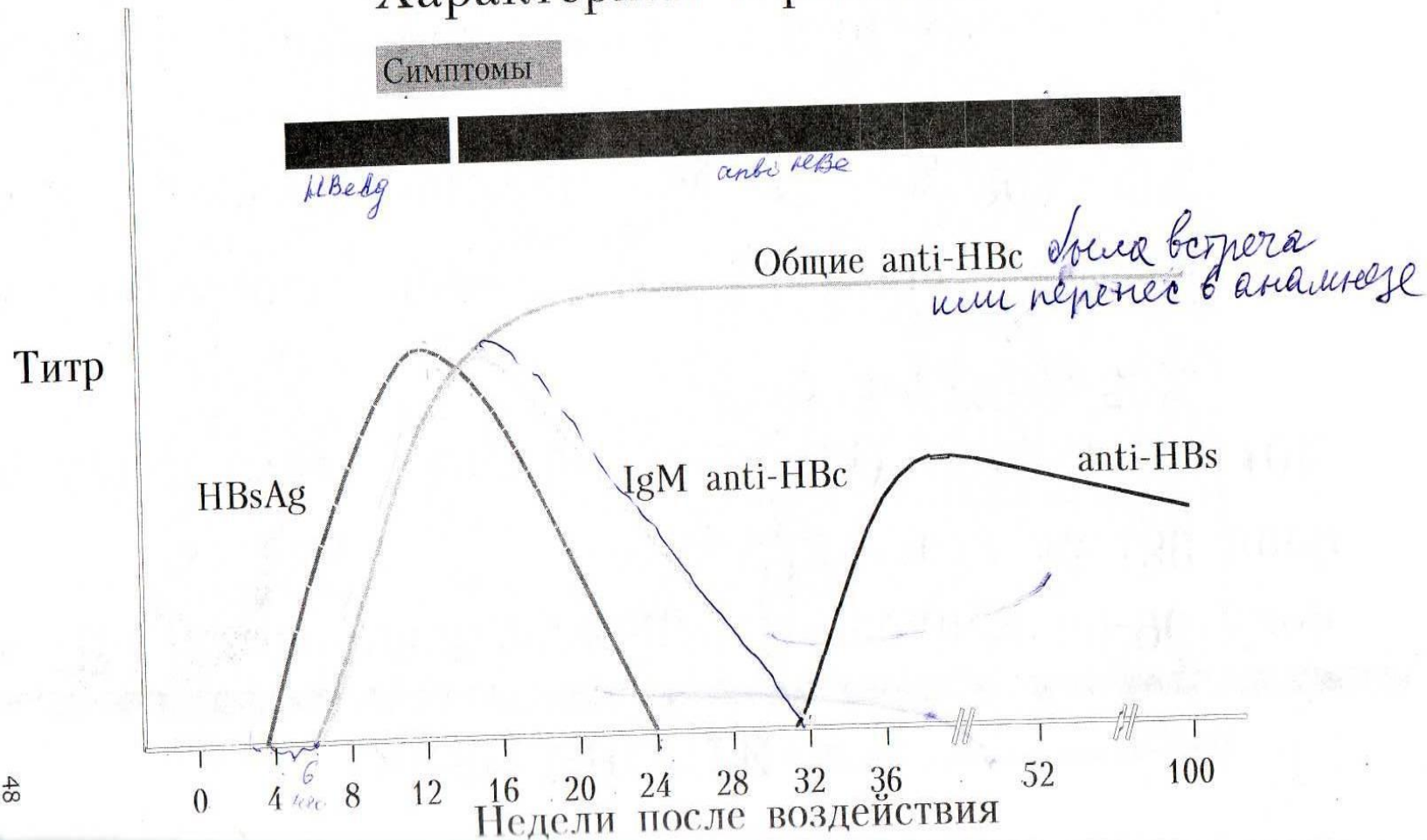
< 10	Немедленно
11-100	Через 3-6 месяцев
101-1000	Через 1 год
1001-10 000	Через 3,5 года
> 10 000	Через 7 лет

- ◆ **Антитела IgM к ядерному антигену (*anti-HBc IgM*)**
- ◆ Первые антитела, появляющиеся в ходе инфицирования вирусом гепатита В (через 1,5-2 месяца от начала острого периода инфекции).
- ◆ Появление их в крови является подтверждением острого гепатита В.
- ◆ *Anti-HBc IgM* персистируют в течение периода от нескольких недель до нескольких месяцев, а затем их титр постепенно снижается при выздоровлении.
- ◆ Определение *anti-HBc IgM* особенно полезно, когда анти-HBs-антитела еще не появились.
- ◆ В некоторых случаях возможно определение невысокого уровня *anti-HBc IgM* при хроническом вирусном гепатите В.

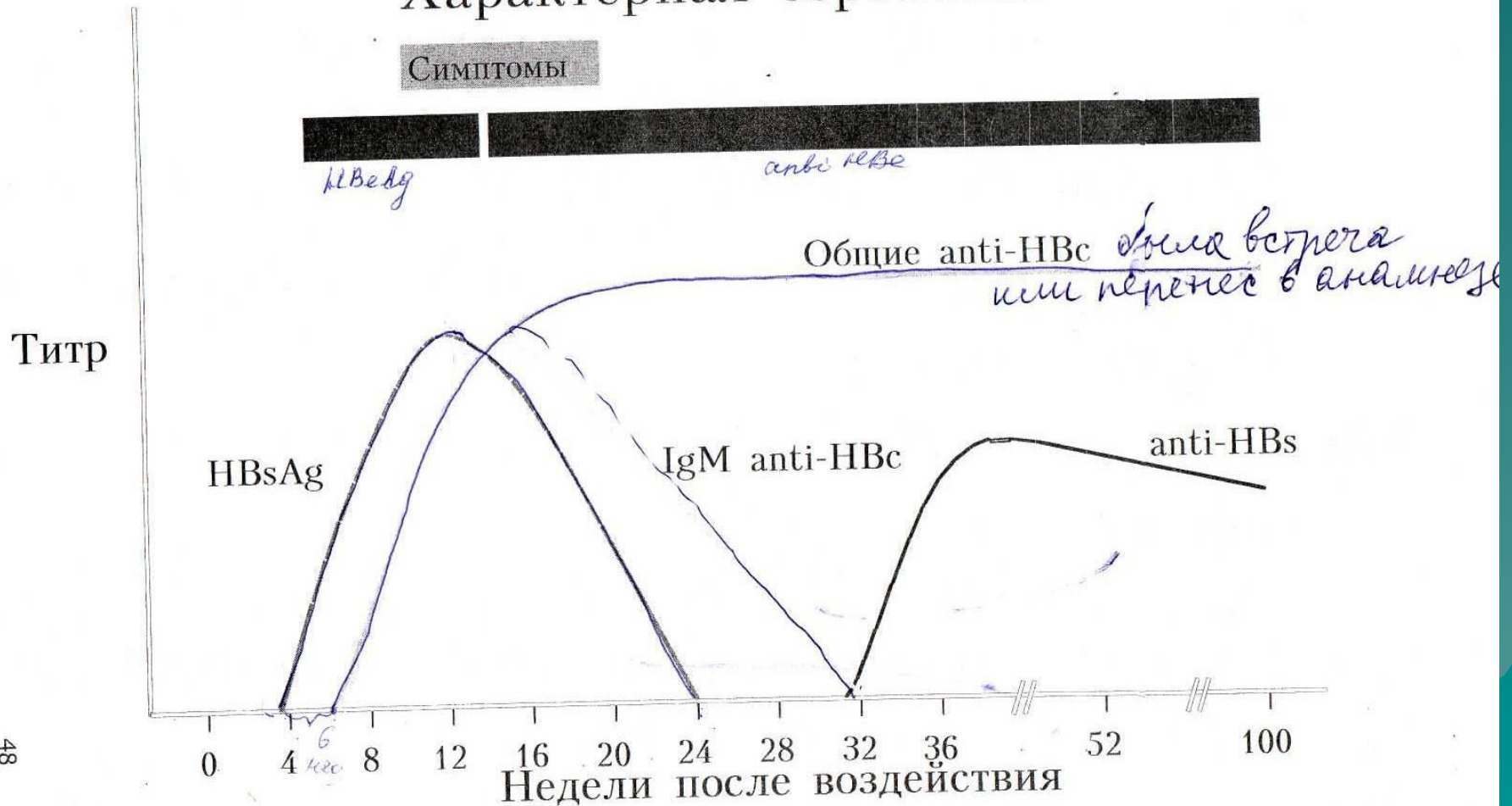
- ◆ **Антитела к е-антигену (*anti-HBe*)**
- ◆ Благоприятное прогностическое значение имеет исчезновение антигена HBe и появление анти-HBe-антител.
- ◆ Динамика сероконверсии по е-антигену имеет важное значение при оценке эффективности противовирусной терапии.

- ◆ Таким образом, диагноз гепатита В устанавливается при выявлении *HBsAg* и антител IgM к ядерному антигену (*anti-HBc IgM*). Сохраняющийся в течение 3 месяцев положительный результат теста на *HBsAg* -признак хронической инфекции. Для оценки опасности инфицирования от данного пациента определяют HBe-антиген. При положительном результате возможно наличие хронического гепатита, вирус при этом легко передается, так как находится в стадии постоянной репликации. При заражении мутантными штаммами HBe-антиген в сыворотке отсутствует.

Острая инфекция вирусом гепатита В с выздоровлением Характерная серология



Острая инфекция вирусом гепатита В с выздоровлением Характерная серология

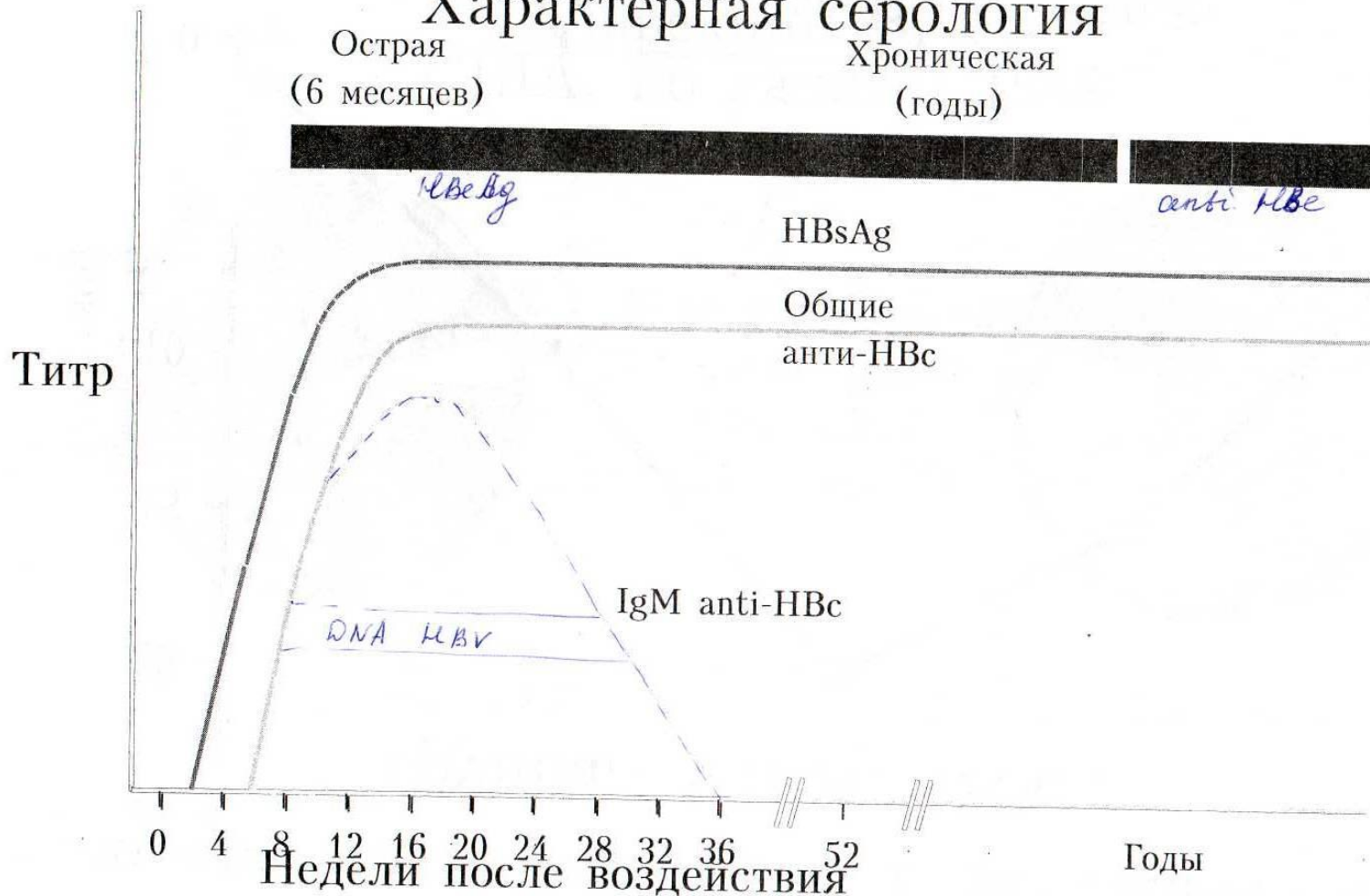


Прогрессирование в хроническую вирусную инфекцию гепатита В

Характерная серология

Острая
(6 месяцев)

Хроническая
(годы)

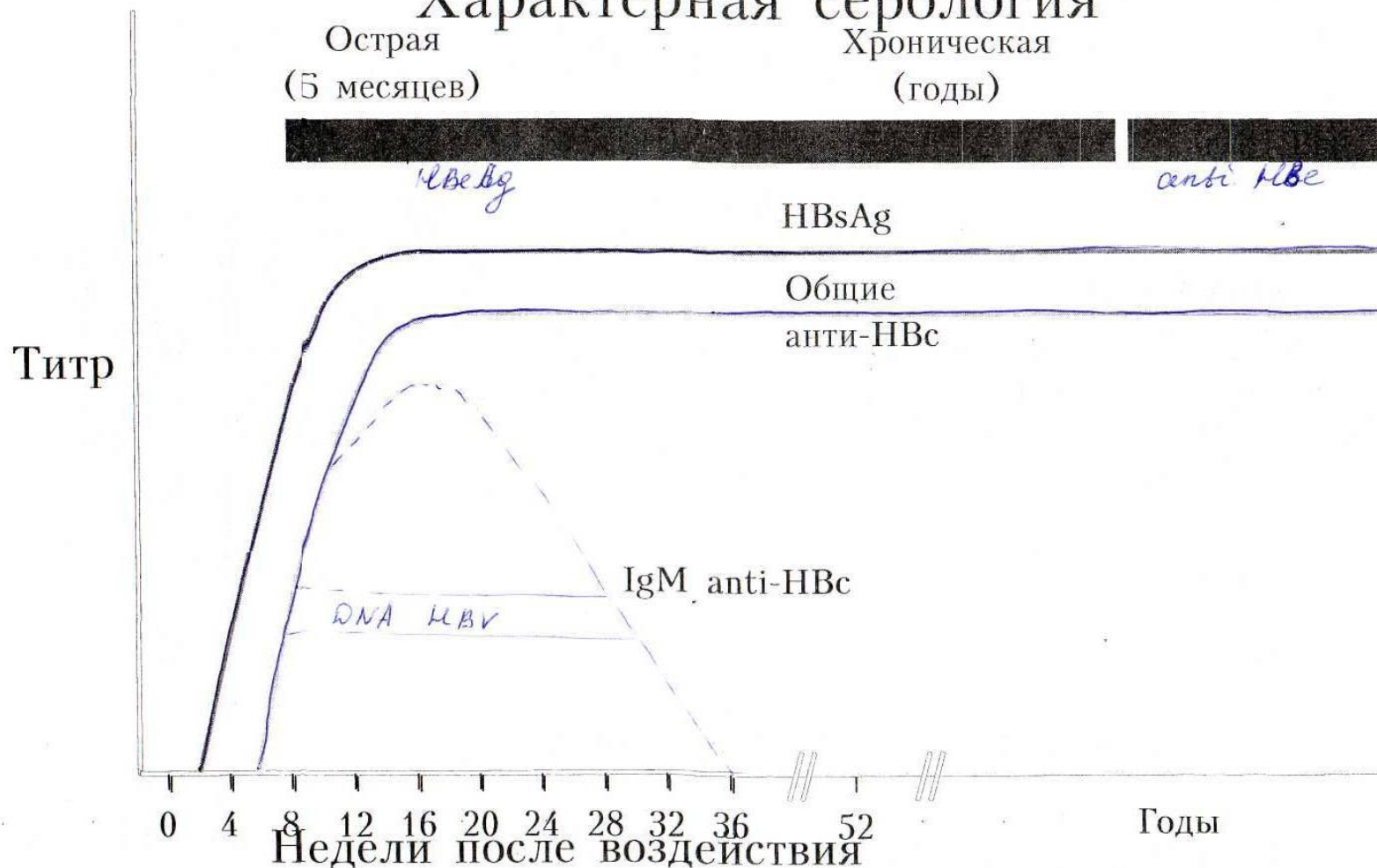


Прогрессирование в хроническую вирусную инфекцию гепатита В

Характерная серология

Острая
(5 месяцев)

Хроническая
(годы)



- ◆ **Гепатит D** – вирусная антропонозная инфекция, вследствие биологических особенностей вируса протекающая исключительно в виде ко- или суперинфекции при ГВ, характеризующаяся тяжелым течением часто с неблагоприятным исходом.

- ◆ Возбудитель – вирус ГД (ВГД) по своим биологическим свойствам приближается к вириодам – обнаженным («голым») молекулам нуклеиновых кислот, патогенным для растений. ВГД представляет собой частицы, содержащие РНК, размером 35-37 нм. ВГД — сферическая частица со средним диаметром 36 нм (с колебаниями от 28 до 39 нм), состоящая из ядра (НДАg) и внешней оболочки, образованной поверхностным антигеном вируса В. Плавающая плотность в градиенте CsCl — 1,25 /см³ . Морфологически частицы ВГД, циркулирующие в крови больных дельта-гепатитом или носителей ВГД, сходны с частицами Дейна, но с менее четко очерченным ядерным антигеном.

- ◆ Вирус гепатита D не может участвовать в развитии гепатитной инфекции без одновременной репликации вируса гепатита В. Этот факт определяет две возможные формы их взаимодействия: одновременного инфицирования ВГВ и ВГД - коинфекция и инфицирования ВГД носителя вируса гепатита В — суперинфекция. Характер взаимосвязи этих вирусов определяется не только использованием HBsAg для формирования внешней оболочки ВГД, но и другими, до конца непонятными взаимодействиями. Так, ВГД ингибирует репликацию ВГВ, приводя к уменьшению экспрессии HBcAg и HBsAg и угнетению активности ДНК-полимеразной активности в течение острой инфекции. Одним из возможных объяснений этого факта являются данные о стимуляции дельта-вирусом внутриклеточного синтеза интерферона, который вызывает ингибицию репликации ВГВ.

- ◆ Анализ инфекционной активности дельта-вируса показал, что она приблизительно на пять порядков ниже по сравнению с ВГВ. Инфицирование дельта-вирусом может вызвать острое заболевание, заканчивающееся выздоровлением или формированием хронического носительства ВГД. Экспериментальное заражение дельта-вирусом человекообразных обезьян-носителей HBsAg и сурков-носителей вируса гепатита сурков вызывает острую суперинфекцию. При этом через 2 недели после заражения в гепатоцитах животных удается идентифицировать дельта-антиген, который по своим физико-химическим и иммуногенным свойствам идентичен дельта-антигену из гепатоцитов больного человека. Полученный при экспериментальной дельта-вирусной инфекции у сурков дельта-антиген с успехом используется для приготовления коммерческих диагностических препаратов, применяющихся для выявления серологических маркеров дельта-инфекции у людей.

- ◆ Биологическая дефектность, обусловленная необычно малым объемом генетического материала ВГД, определяет его неспособность к самостоятельной репликации в организме хозяина. Для репликации ВГД нуждается в участии вируса-помощника, роль которого выполняет ВГВ, в частности поверхностные его слои – HbsAg. Важнейшей особенностью возбудителя является его облигатная зависимость от наличия вспомогательного вируса, в роли которого выступает вирус гепатита В. Биологическая дефектность, обусловленная необычно малым объемом генетического материала ВГД, определяет его неспособность к самостоятельной репликации в организме хозяина. Для репликации ВГД нуждается в участии вируса-помощника, роль которого выполняет ВГВ, в частности поверхностные его слои – HbsAg. Важнейшей особенностью возбудителя является его облигатная зависимость от наличия вспомогательного вируса, в роли которого выступает вирус гепатита В. Только при его наличии в организме человека возможна репликация. Биологическая дефектность, обусловленная необычно малым объемом генетического материала ВГД, определяет его неспособность к самостоятельной репликации в организме хозяина. Для репликации ВГД нуждается в участии вируса-помощника, роль которого

- ◆ Передача ВГД происходит главным образом парентеральным путем при гемотрансфузиях, использовании инструментов, контаминированных кровью. Возможен половой путь передачи. Может быть инфицирование плода от матери (вертикальный путь).
- ◆ К ВГД восприимчивы все лица, инфицированные ВГВ. Заболевание регистрируется повсеместно. Особенно восприимчиво население территорий гиперэндемического распространения ГВ. В группу риска входят больные гемофилией, наркоманы, в меньшей степени – гомосексуалисты.

- ◆ При проникновении в организм ВГД заносится током крови в печень, являющуюся, по-видимому, первичным и единственным местом его репликации. Антиген локализуется в ядрах гепатоцитов. Механизм повреждающего действия ВГД на гепатоциты не изучен, предполагается наличие у него цитопатических свойств. Репликация ВГД в гепатоцитах оказывает супрессивное действие на синтез ВГВ. Известно существование двух вариантов инфекции: коинфекция (одновременное заражение ВГВ и ВГД) и суперинфекция (заражение HbsAg-позитивных пациентов). Сочетание вирусного ГВ и D-инфекции сопровождается развитием более тяжелых форм патологического процесса, что определяется главным образом действием ВГД.

- ◆ По мере выздоровления при остром ГД происходит элиминация вируса из печени и исчезновение анти-ВГД IgM при персистировании анти-ВГД IgG в крови с постепенным снижением их титра в течение нескольких месяцев. При хронизации процесса наблюдается персистирование ВГД в ткани печени и анти-ВГД IgM в высоком титре в крови.

- ◆ При одновременном инфицировании ВГD и ВГВ инфекция, как правило, протекает в острой форме, часто с двухволновым течением. Инкубационный период длится 1,5-6 мес., как и при ГВ. Основные клинико-биохимические проявления смешанной инфекции не отличаются от таковых при остром ГВ, вместе с тем смешанная инфекция характеризуется преобладанием тяжелых форм заболевания. Высокий процент смешанной В- и D-инфекции отмечают при фульминантной форме гепатита (от 5-10 до 35 и даже 75).
- ◆ Присоединение ГD к хроническому гепатиту В закономерно приводит к прогрессированию патологического процесса в печени, резкому ухудшению состояния больных, формированию хронического активного гепатита с признаками печеночной недостаточности и цирроза печени.

- ◆ Гепатит-D профилактика
- ◆ ВГВ- ВГD Коинфекция
- ◆ Профилактика до- и после воздействия для предупреждения инфекции ВГВ
- ◆ ВГВ- ВГD суперинфекция
- ◆ Воспитательные мероприятия для лиц с хронической инфекцией ВГВ, медицинского и пара-медицинского персонала для снижения поведения риска.

ИФА в лабораторной диагностике вирусного гепатита D

◆ **Антитела IgM (анти-HDV IgM)**

- ◆ Являются маркерами активной инфекции вирусом гепатита D (дельта).
- ◆ При остром гепатите дельта исчезают из кровотока через 2 месяца.
- ◆ При хроническом гепатите (суперинфекция вирусом дельта) *anti-HDV IgM* циркулируют месяцами.

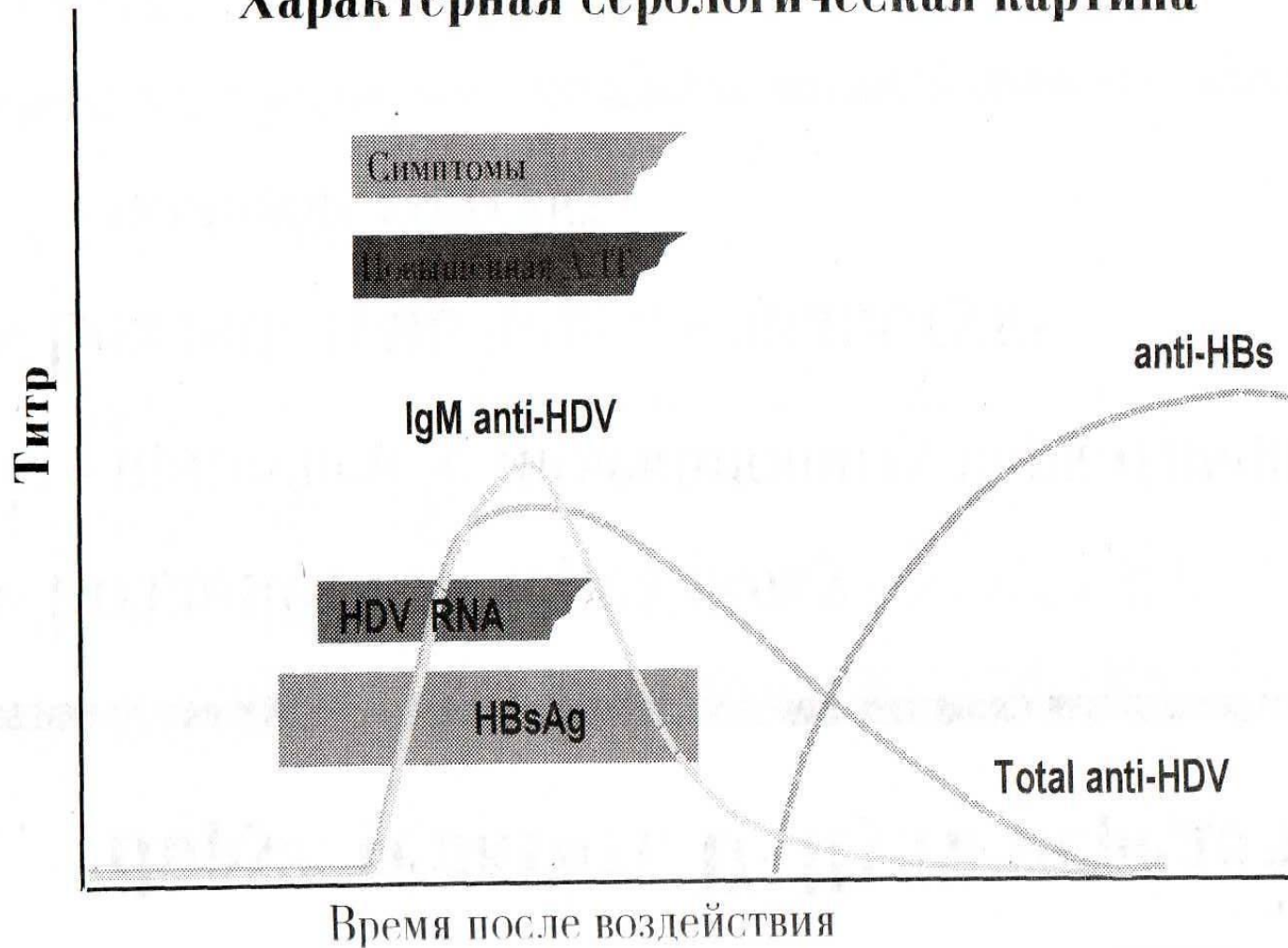
◆ **Антитела IgG (анти-HDV igG)**

- ◆ Являются маркерами перенесенного острого или хронического гепатита дельта.
- ◆ Обнаруживаются в кровотоке на протяжении многих месяцев.

ВГВ - ВГД Коинфекция

Herpenru

Характерная серологическая картина

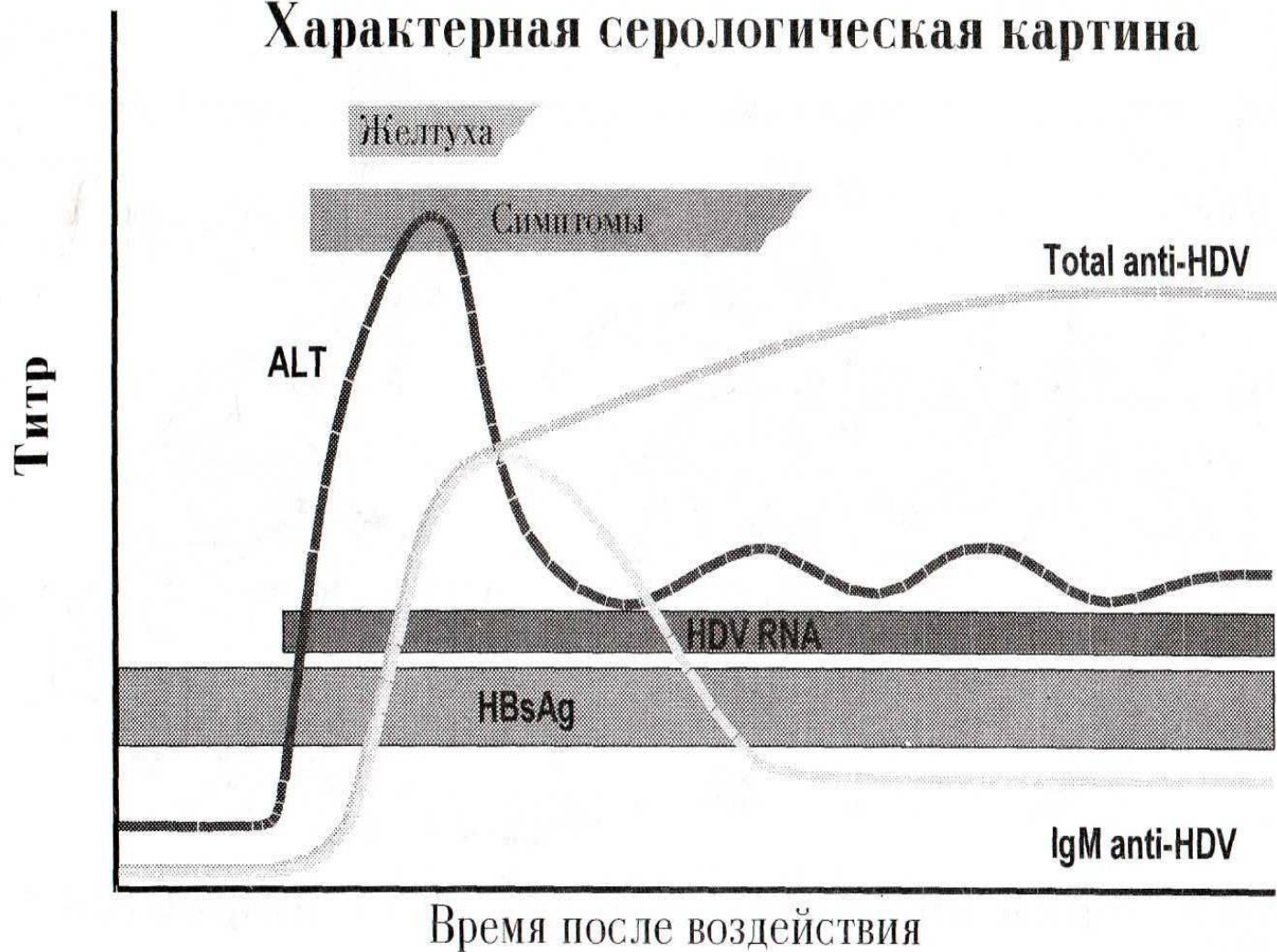


CDC

ВГВ - ВГД Суперинфекция

перенос

Характерная серологическая картина



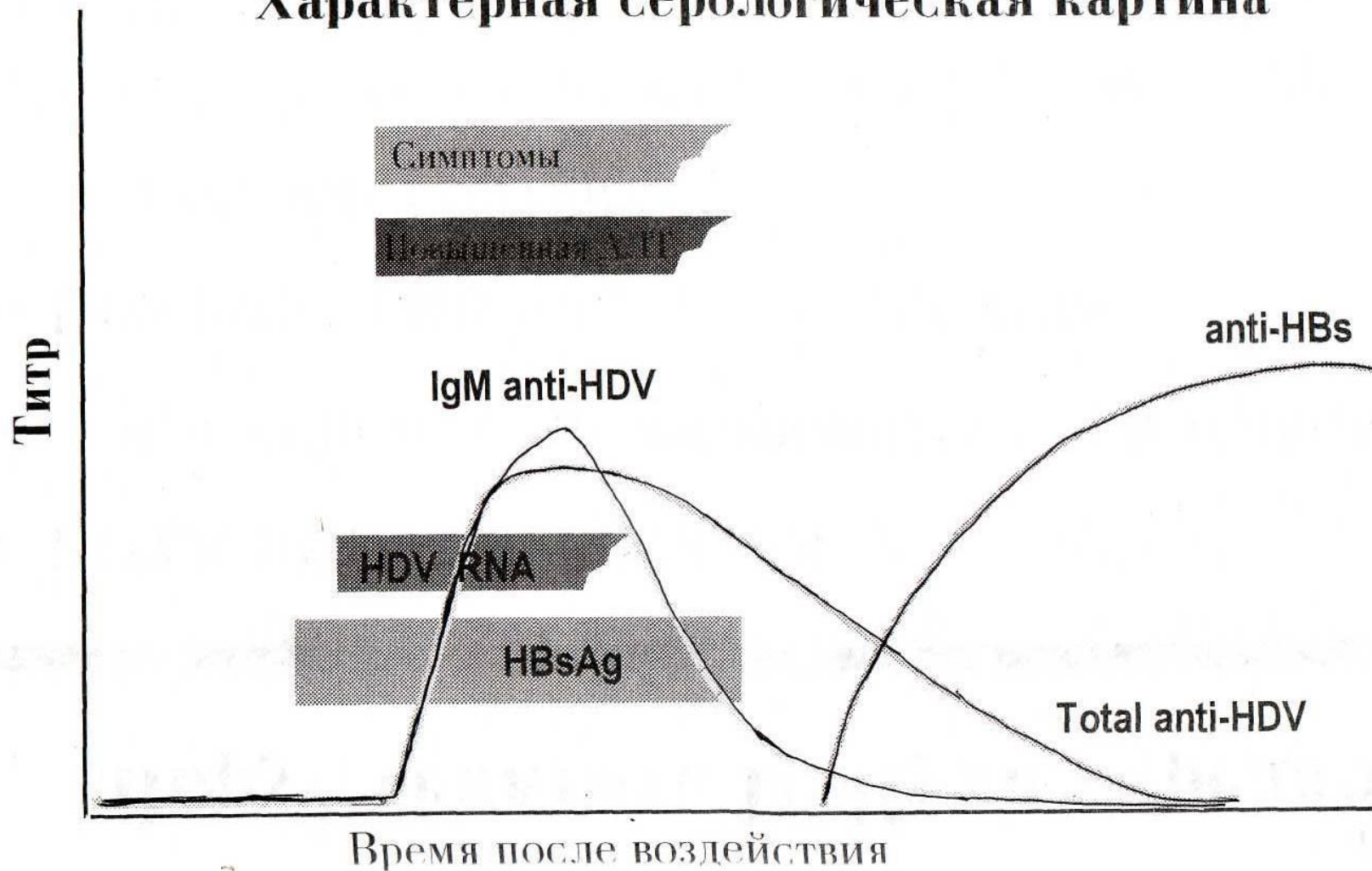
CDC

CENTER FOR DISEASE CONTROL

ВГВ - ВГД Коинфекция

перенос

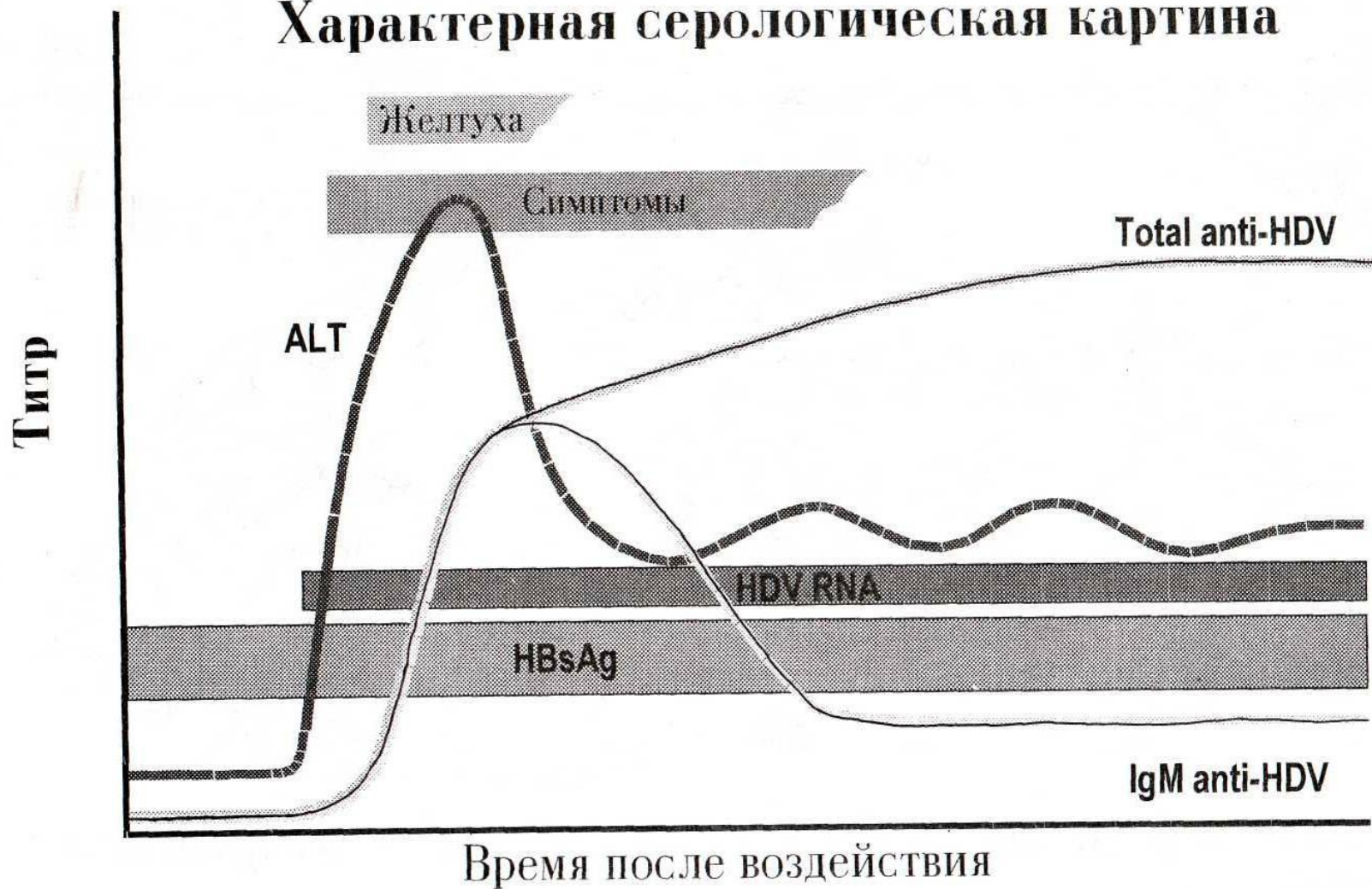
Характерная серологическая картина



ВГВ - ВГД Суперинфекция

Характерная серологическая картина

перенос



- ◆ **Гепатит С** – антропонозное вирусное заболевание, наиболее часто протекающее в виде посттрансфузионного гепатита с преобладанием безжелтушных и легких форм и склонное к хронизации процесса.
- ◆ После того как в 70-х годах XX века были выделены возбудители гепатитов А и В, стало очевидным существование ещё нескольких вирусных гепатитов, которые стали называть гепатитами ни А, ни В. В 1989 г. удалось идентифицировать возбудитель гепатита ни А, ни В с парентеральным (через кровь) механизмом передачи. Его назвали вирусом гепатита С (ВГС).

- ◆ Возбудитель – вирус гепатита С (ВГС) имеет сходство с флавовирусами, содержит РНК. Размеры вириона около 80 нм. Геном вируса ГС кодирует образование двух структурных белков – внутреннего и поверхностного, а также пяти неструктурных белков.
- ◆ Главная особенность вируса гепатита С – это его генетическая изменчивость, выраженная способность к мутациям. Известно 6 основных генотипов вируса гепатита С. Однако, благодаря мутационной активности вируса, в организме человека могут присутствовать около четырех десятков подвидов HCV, правда, в рамках одного генотипа. Это один из важных факторов, определяющих персистенцию вируса и высокую частоту развития хронических форм гепатита С.

- ◆ Иммунная система человека просто не в состоянии контролировать выработку нужных антител - пока вырабатываются антитела на одни вирусы – уже образуются их потомки с иными антигенными свойствами.
- ◆ Распространенность гепатита С в развитых странах достигает 2%. Число людей, инфицированных вирусом гепатита С в России может достигать 5 млн, во всем мире – до 500 млн. Официальная регистрация и учет заболевших и инфицированных гепатитом С начат гораздо позднее, чем при других вирусных гепатитах. Ранее инфекцию называли вирусным гепатитом "ни А, ни В"

- ◆ С каждым годом заболеваемость гепатитом С в разных странах растет. Считается, что этот рост связан с ростом наркомании: 38-40% молодых людей, болеющих гепатитом С, инфицируются при внутривенном введении наркотиков.
Хронический гепатит С лидирует среди причин, требующих пересадки печени.
- ◆ Резервуар и источник вирусов – больной различными формами ГС и носитель ВГС, у которых возбудитель обнаруживают в крови и других биологических жидкостях (сперма и др.). Чтобы заражение вирусом гепатита С осуществилось, необходимо чтобы материал, содержащий вирус (кровь инфицированного человека) попал в кровяное русло другого человека. Так вирусы с током крови заносятся в печень, где проникают внутрь клеток печени и начинают размножаться там.

- ◆ Повреждение клеток печени может происходить как за счет деятельности самих вирусов, так и при иммунологической реакции – ответе организма, посылающего иммунные клетки-лимфоциты для уничтожения инфицированных клеток печени, содержащих чужеродный генетический материал.
- ◆ Гепатитом С чаще болеют молодые люди. Однако «возраст» инфекции постепенно растет.
- ◆ Более 170 млн. населения Земли поражено хроническим гепатитом С. Ежегодно заражается 3-4 млн. человек. Заболевание распространено во всех странах, но неравномерно.

- ◆ Заражение обычно реализуется при переливании цельной крови, ее компонентов, а также препаратов плазмы. Наиболее опасными в плане передачи инфекции, как и при ГВ, являются плазмодериваты, не подвергающиеся термической обработке фибриноген, антигемофильный фактор и другие концентрированные факторы свертывания. В странах, внедривших высокочувствительные методы контроля донорской крови на ВГС, примерно 90% всех случаев посттрансфузионного гепатита связывают с ВГС. Среди доноров анти-ВГС обнаруживают в 0,2-5% случаев. Преимущественно посттрансфузионное развитие ГС обусловлено сравнительно большей, чем при ГВ, инфицирующей дозой возбудителя.

- ◆ Заражение часто происходит инфицированными шприцами, особенно у наркоманов. Доказан половой путь передачи инфекции, но его реализация наблюдается реже, чем при ГВ. Возможен вертикальный путь инфицирования ГС (от матери новорожденному). Источником инфекции являются больные гепатитом С, прежде всего хронического течения, и хронические латентные носители вируса. Путь передачи — через инфицированную кровь и её компоненты. Обсуждаются возможности инфицирования через другие жидкости тела.

- ◆ По оценкам экспертов более 50 % случаев HCV связаны с парентеральным механизмом передачи. У части больных имело место заражение при парентеральных манипуляциях в медицинских учреждениях. Широкое использование гемотрансфузий до введения контроля за донорами способствовало распространению заболевания при использовании крови и её препаратов. Очевиден риск передачи HCV через инъекционное оборудование.

- ◆ Контингентами высокого риска заражения ГС являются реципиенты крови, наркоманы, пациенты хронического гемодиализа, реже медицинский персонал, контактирующий с кровью и ее препаратами, гомосексуальные партнеры. У лиц, вводящих наркотические вещества внутривенно, инфицированность ВГС достигает 80%. Заразиться можно при выполнении пирсинга, татуировок – в соответствующих салонах. Однако по статистике чаще заражаются в тех местах, где происходит совместное употребление инъекционных наркотиков. Высокий риск заражения в местах лишения свободы. Медперсонал может заразиться на работе (в больнице, клинике) при травме во время работы с инфицированной кровью.

- ◆ Гемотрансфузии (переливание крови) в настоящее время редко служат причиной инфицирования пациентов, их вклад составляет не более 4%. Ранее гепатит С характеризовали как "посттрансфузионный". Риск заражения при медицинских манипуляциях может сохраняться в развивающихся странах. Если грубо нарушаются санитарные нормы, то местом заражения может стать любой кабинет, где выполняются медицинские манипуляции. Нередко при гепатите С установить точный источник инфицирования не удастся.

- ◆ Основной механизм инфицирования – гематогенный, парентеральный (через кровь). Чаще всего заражение вирусом гепатита С происходит при введении достаточного количества инфицированной крови при инъекциях общей иглой.
- ◆ Возможно заражение при выполнении пирсинга и татуировок инструментами, загрязненными кровью больного или носителя инфекции, возможно – при совместном использовании бритв, маникюрных принадлежностей, и даже зубных щеток (попавшая на них инфицированная кровь может стать причиной заражения), при укусе.

- ◆ Заражение гепатитом С при введении препаратов крови при операциях и травмах, введении медицинских препаратов и массовой вакцинации, в стоматологических кабинетах менее вероятно в развитых странах.
- ◆ Половой путь передачи гепатита С мало актуален. При незащищенном половом контакте с носителем вируса вероятность передачи составляет 3-5%.
В условиях моногамного брака риск передачи инфекции минимален, однако он возрастает при наличии большого количества партнеров, случайных связей.
Неизвестно, насколько способствует передаче оральным сексом.

- ◆ Лицам, имеющим половые контакты с больными гепатитом С или носителями вируса, рекомендуется использование презервативов.
При этом, как правило, Вы не можете сказать по внешнему виду человека, болен ли он гепатитом С, и тем более - является ли он носителем вируса.
- ◆ От инфицированной матери плоду вирус гепатита С передается редко, не более, чем в 5% случаев. Инфицирование возможно только в родах, при прохождении родовых путей.
Предотвратить инфицирование сегодня не представляется возможным.

- ◆ В большинстве случаев дети рождаются здоровыми. Данных о течении инфекции в долгосрочной перспективе пока недостаточно, протоколы лечения новорожденных также не разработаны.
- ◆ Нет данных и указывающих на возможную передачу вируса с молоком матери. Кормление грудью при наличии гепатита С у матери рекомендуют отменить, если имеются нарушения целостности кожи молочных желез, кровотечение.


- ◆ Гепатит С не передается воздушно-капельным путем (при разговоре, чихании, со слюной и пр.), при рукопожатии, объятиях, пользовании общей посудой, едой или напитками. Если в быту произошла передача инфекции, то при этом обязательно имеет место попадание частицы крови от больного или носителя вируса гепатита С в кровь заразившегося (при травме, порезе, через ссадины и пр.).
- ◆ Больные и носители вируса гепатита С не должны быть изолированы от членов семьи и общества, их не следует ограничивать или создавать особые условия в работе, учебе, уходе за ними (дети, пожилые лица) только на основании наличия инфекции. Тем не менее, лица, инфицированные вирусным гепатитом С, в России освобождаются от призыва в армию.

- ◆ Существуют группы людей, подвергающихся более высокому риску заражения гепатитом С. Эпидемиологи CDC выделяют три степени повышенного риска.

Самый высокий риск заражения имеют:

- ◆ Лица, употребляющие инъекционные наркотики
- ◆ Лица, которыми переливали факторы свертывания крови до 1987 г .

- ◆ Промежуточный (средне-повышенный) риск заражения гепатитом С имеют:
- ◆ Пациенты, находящиеся на гемодиализе (аппарат "искусственная почка")
- ◆ Лица, которым были пересажены органы (трансплантация) или которым переливали кровь до 1992 г., и всем, кому была перелита кровь от донора, впоследствии оказавшегося с положительным результатом анализов на гепатит С
- ◆ Лица с неустановленными заболеваниями (проблемами) печени
- ◆ Младенцы, родившиеся от инфицированных матерей

- ◆ К следующей категории (слабое повышение риска) относятся:
 - ◆ Медицинские работники и работники санитарно-эпидемиологической службы
 - ◆ Лица, имеющие половые контакты со многими партнерами
 - ◆ Лица, имеющие половые контакты с одним инфицированным партнером
- 

- ◆ Людям, относящимся к группам высокой и средней степени риска, необходимо пройти обследование на гепатит С. При этом, анализы нужно сдать даже в тех случаях, если (например) использование инъекционных наркотиков имело место только один или несколько раз много лет назад. Анализы на гепатит С сдают также все лица, инфицированные ВИЧ. У детей, родившихся от инфицированных матерей, анализ выполняется в возрасте 12-18 мес.

- ◆ Медицинским работникам обследование следует пройти во всех случаях предполагаемого контакта с инфицированной кровью (например, если укололись иглой или кровь попала в глаз). Лицам из некоторых групп риска по гепатиту С следует пройти вакцинацию от гепатита В Медицинским работникам обследование следует пройти во всех случаях предполагаемого контакта с инфицированной кровью (например, если укололись иглой или кровь попала в глаз). Лицам из некоторых групп риска по гепатиту С следует пройти

- ◆ Начало заболевания обычно постепенное. Продромальный период продолжается около 2-3 недель и напоминает начальный период ГВ. Сравнительно редко наблюдается повышение температуры тела, артралгии встречаются так же часто, как при ГВ.

- ◆ Период разгара нередко протекает в безжелтушной (у 50-75%) пациентов и легкой формах с умеренным нарушением функциональных проб печени и их нормализацией спустя несколько недель. Болезни свойственно волнообразное течение с периодами ремиссий и обострений на протяжении нескольких месяцев с последующим выздоровлением. Особенностью динамики активности АЛАТ при ГС является ее флюктуирующий, волнообразный характер – чередование периодов подъемов и спадов вплоть до нормальных показателей.

- ◆ Для ГС типично преобладание безжелтушных и субклинических форм заболевания. Почти у половины пациентов наблюдается развитие хронического гепатита, у части из них в дальнейшем выявляется цирроз печени. Острая печеночная недостаточность очень редко осложняет ГС. Ассоциация ГС с другими вирусными гепатитами, в первую очередь с ГВ, приводит к более тяжелому течению болезни и возможному развитию ОПН или гепатомы.
- ◆ У 40-50% больных заболевание протекает в хронической форме.

- ◆ От момента заражения до клинических проявлений проходит от 2-х до 26-и недель. В большинстве случаев никаких клинических проявлений болезни при первичном заражении не возникает и человек долгие годы не подозревает, что болен, но при этом является источником заражения.

- ◆ Часто люди узнают о том, что они являются переносчиком вируса HCV при сдаче анализа крови в ходе обычного медицинского обследования или при попытке сдать кровь в качестве донора. Позитивный результат на вирус HCV при тестировании не является хорошей новостью, но это ещё не конец. И, хотя у большинства людей HCV-инфекция не исчезнет, можно научиться жить с ней. Многие люди живут от 20 до 40 лет с вирусом HCV и не становятся серьезно больны, и у них не развивается печеночная недостаточность.

- ◆ В случае острого начала болезни начальный период длится 2-3 недели, и как при гепатите В, сопровождается суставными болями, слабостью, расстройством пищеварения. В отличие от гепатита В, подъём температуры отмечается редко. Желтуха так же мало характерна для гепатита С. Часто психическая депрессия является единственным проявлением хронических вирусных гепатитов ещё до постановки диагноза и одним из внепечёночных проявлений вирусного гепатита С.

- ◆ Наибольшую опасность представляет собой хроническая форма болезни, которая нередко переходит в цирроз и рак печени. Хроническое течение развивается примерно у 70-80 % больных.

- ◆ Факторы риска, ассоциированные с ВГС
- ◆ переливание крови или трансплантат от инфицированного донора
- ◆ использование инъекционных наркотиков
- ◆ гемодиализ (годы лечения)
- ◆ случайные травмы иглами/режущими предметами
- ◆ половой/бытовой контакт с анти-ВГС ПОЗИТИВНЫМ
- ◆ множественные половые партнеры
- ◆ рождение от ВГС-инфицированной матери

- ◆ Профилактика гепатита С
 - скрининг доноров крови, органов и тканей
 - модификация поведения высокого риска
 - осторожное обращение с кровью и биологическими жидкостями

- ◆ Анти-ВГС позитивные лица должны:
- ◆ рассматриваться потенциально заразными
- ◆ покрывать пластырем порезы и кожные очаги
- ◆ быть осведомлены о возможности передачи половым путем
- ◆ быть осведомлены о возможности перинатальной передачи, нет данных для рекомендаций воздерживаться от беременности или грудного вскармливания
- ◆ Анти-ВГС позитивные лица не должны:
- ◆ быть донорами крови, органов, тканей или спермы
- ◆ делиться предметами домашнего обихода (зубные щетки, бритвы и т.п.).

- ◆ Сочетание гепатита С с другими формами вирусного гепатита, резко утяжеляет заболевание и грозит летальным исходом. Лечение гепатита С — комплексное и во многом схоже с терапией при гепатите В. В последние годы выявление вируса гепатита С по анализу крови не представляет трудностей. Опасность гепатита С ещё и в том, что эффективной вакцины, способной защитить от инфицирования гепатитом С, пока не существует.

- ◆ Гепатитом С можно заразиться и заболеть повторно. Даже если проведенное лечение было успешным, иммунитет к вирусу гепатита С не вырабатывается, поэтому повторное инфицирование (в том числе – другим типом HCV) вызывает заболевание.

- ◆ Больному или инфицированному члену семьи необходимо соблюдать все меры, которые предотвратят передачу вируса другим членам семьи, в том числе:
- ◆ Не быть донором крови или органов для пересадки
- ◆ Не пользоваться общими предметами обихода, которые могут послужить факторами передачи (бритвенные станки и приборы, эпиляторы, зубные щетки и нити, маникюрные наборы)
- ◆ При порезах и ссадинах прикрывать их бинтом или пластырем, чтобы кровь не попала наружу (если ему требуется сделать перевязку или поставить пластырь, нужно надеть медицинские перчатки)

- ◆ Больному или инфицированному члену семьи необходимо соблюдать все меры, которые предотвратят передачу вируса другим членам семьи, в том числе:
- ◆ Не быть донором крови или органов для пересадки
- ◆ Не пользоваться общими предметами обихода, которые могут послужить факторами передачи (бритвенные станки и приборы, эпиляторы, зубные щетки и нити, маникюрные наборы)
- ◆ При порезах и ссадинах прикрывать их бинтом или пластырем, чтобы кровь не попала наружу (если ему требуется сделать перевязку или поставить пластырь, нужно надеть медицинские перчатки)

- ◆ Установлено, что вирус гепатита С выживает во внешней среде (например, в засохших каплях крови) при комнатной температуре в течение, по крайней мере, 16 ч., и даже до 4 дней. Все места, куда случайно попали капли крови инфицированного члена семьи, должны быть обработаны дезинфицирующим раствором – например, хлор-содержащими моющими средствами, или раствором хлорной извести в разведении 1:100. Стирка при 60 градусах инактивирует вирус за 30 минут, кипячение – за 2 минуты.

- ◆ Геном вируса - одиночная цепь РНК - разделен на зоны, в которых заключена информация о структурных и неструктурных белках вируса. Структурная зона представлена следующими участками: Core - кодируют ядерные белки, E1 и E2 (NS1 - у некоторых авторов) - отвечают за синтез оболочечных белков. Неструктурная зона также разделена на участки NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5 и NS5b, которые содержат информацию о ферментах, определяющих жизнедеятельность вируса. При детальном молекулярно-генетическом исследовании нуклеиновых последовательностей участка NS5 к настоящему моменту обнаружено существование 6 вариантов генотипа и большое количество субтипов вируса. В одной географической зоне могут доминировать несколько генотипов. Например, среди больных гепатитом С в г. Санкт-Петербурге выявлено 5 субтипов ВГС: 1а, 1б, 2а, 2с, 3а, 4а.

Структура генома ВГС и антигенные детерминанты

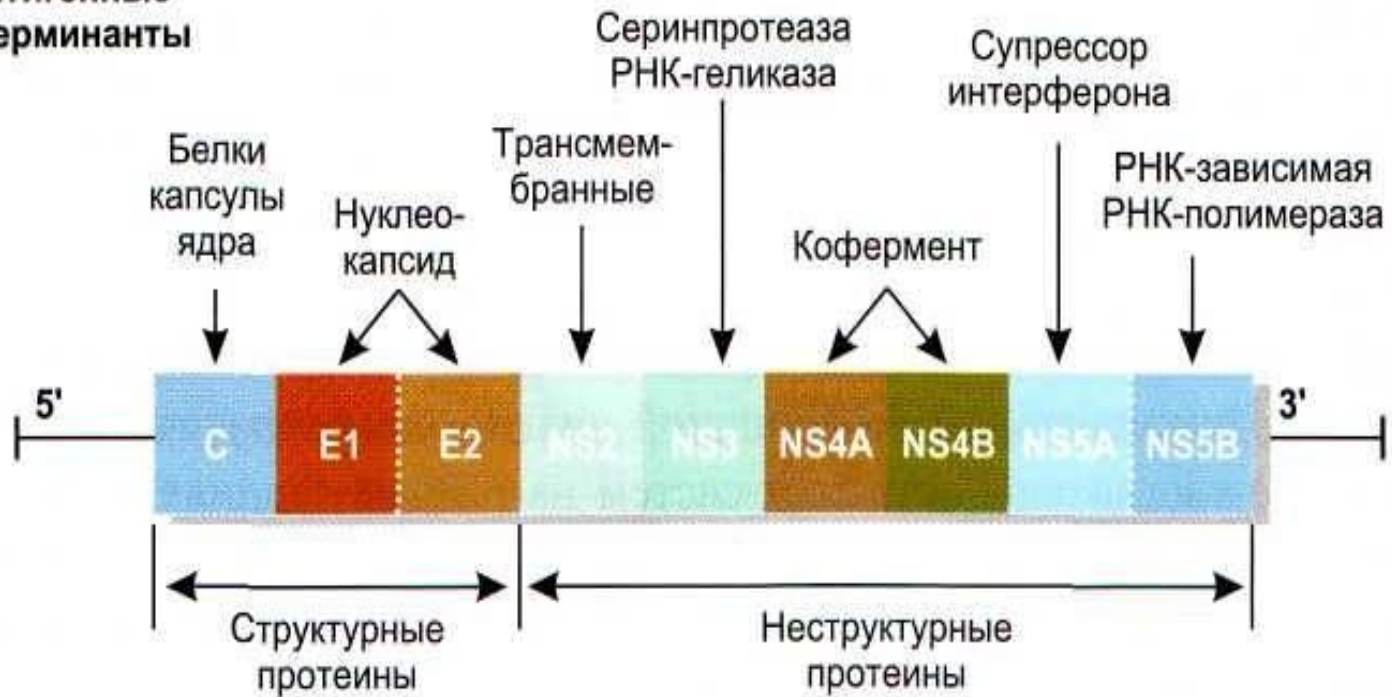


Рис. 9. Структура генома вируса гепатита С. Указаны белки вируса, которые кодируются соответствующими участками генома

- ◆ Для надежного выявления вируса гепатита С тест-системы должны иметь несколько (4-6) моноклональных антител к разным структурным эпитопам вируса гепатита С. И даже это не гарантирует, что исследователь не столкнется с очередной модификацией вируса, в которой не будет нужных эпитопов. Тем не менее по мере расширения представлений о структуре ВГС методы выявления инфекции становятся все более чувствительными. Высокая изменчивость вируса гепатита С – причина отсутствия до настоящего времени вакцины к этой инфекции.

ИФА в лабораторной диагностике вирусного гепатита С

- ◆ **Определение анти-ВГС-антител**
- ◆ Усилия разработчиков тест-систем постоянно направлены на отбор антигенных детерминант, антитела к которым служат индикатором как можно более ранних стадий инфекции. Использование синтетических пептидов и рекомбинантных белков, оптимизация антигенного состава тестов позволили значительно увеличить чувствительность тестов. Вместе с тем риск получения ложноотрицательного результата при инфицировании ВГС, несмотря на применение чувствительных антительных тест-систем, остается высоким. Это связано с особенностями серологической картины гепатита С. В типичных случаях анти-ВГС-антитела появляются в конце острой фазы инфекционного процесса, т. е. через 4-9 мес. и более после заражения, что определяет длительность серонегативного периода антительных тестов в случае гепатита С.

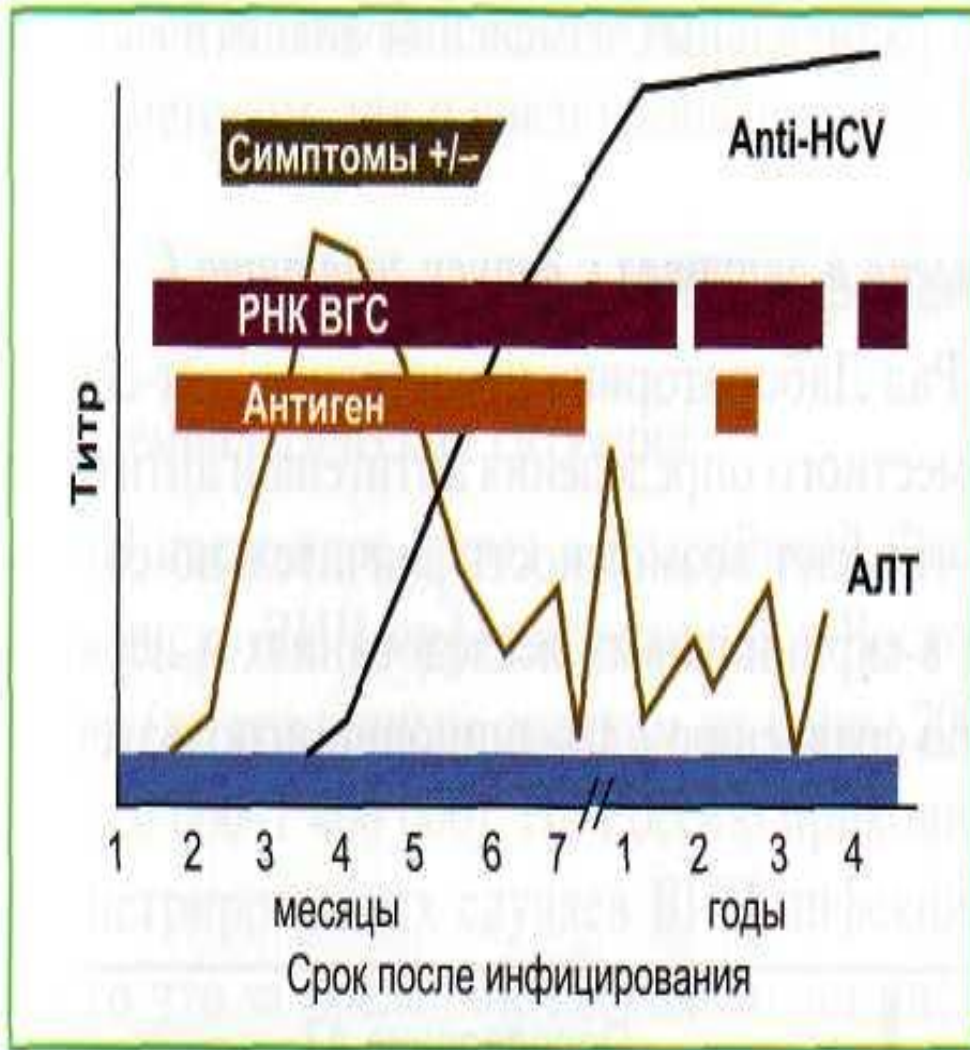


Рис. 10. Динамика изменения содержания маркеров гепатита С в сыворотке. Диаграммы указывают на периоды надежной регистрации клинической симптоматики гепатита, выявления РНК ВГС, антигенов ВГС

- ◆ **Определение РНК ВГС методом ПЦР**
- ◆ В настоящее время большое внимание уделяется методам прямого определения РНК ВГС. Вирусная РНК является самым ранним маркером гепатита, появляющимся в сыворотке пациента на 7-21-й день после инфицирования ВГС. В лабораторной практике для обнаружения наследственного материала ВГС часто применяется ПЦР как один из наиболее чувствительных методов.
- ◆ Однако во многих случаях в период латентной стадии заболевания или при хроническом процессе сыворотка пациента содержит крайне низкий уровень РНК ВГС, так как большинство вирусных частиц «спрятано» в клетках. ПЦР не может использоваться в качестве единственного метода в массовых скрининговых исследованиях.

- ◆ **Гепатит Е** – антропонозное вирусное заболевание с фекально-оральным механизмом заражения, склонное к эпидемическому распространению, протекающее преимущественно в доброкачественных циклических формах, но с большой частотой неблагоприятных исходов у беременных.
- ◆ Возбудитель – вирус ГЕ (ВГЕ) сходен с калицивирусами, содержит РНК. Размер вируса 27-30 нм. Предполагается существование нескольких вариантов вируса. Изоляты ВГЕ из различных географических регионов (Индия, Бирма, Пакистан, Средне-Азиатские республики СНГ, Мексика) в антигенном отношении сходны между собой, в пределах разрешающей способности использованных для этих целей метода иммуноэлектронной микроскопии, а также серологических реакций с рекомбинантными антигенами.

- ◆ Частицы ВГЕ представляют собой округлые образования диаметром около 32 нм (вариации от 27 до 34 нм), построенные из идентичных структурных элементов и лишённые оболочки. Вирусным геномом является одноцепочечная РНК.
- ◆ Косвенные эпидемиологические данные указывают на значительно меньшую вирулентность возбудителя по сравнению с ВГА, что объясняет необходимость больших доз ВГЕ для заражения.

- ◆ Резервуаром и источником инфекции является больной человек, выделяющий вирусы с фекалиями преимущественно в ранние сроки заболевания.
- ◆ Механизм заражения фекально-оральный. Основное значение имеет водный путь передачи инфекции, что определяет в основном эпидемическое распространение инфекции. Значительно реже, чем при ГА, наблюдается спорадическая заболеваемость, обусловленная алиментарным и контактно-бытовыми путями передачи возбудителя.

- ◆ Восприимчивость к ВГЕ всеобщая. Преимущественно поражаются взрослые, особенно в возрасте 15-29 лет, представляющие наиболее активную часть трудоспособного населения.
- ◆ Для ГЕ эндемичны районы с жарким климатом и крайне плохим водоснабжением населения. Заболевание широко распространено в Азии и Африке. Известны эндемичные районы в Туркмении, Узбекистане, Кыргызстане.

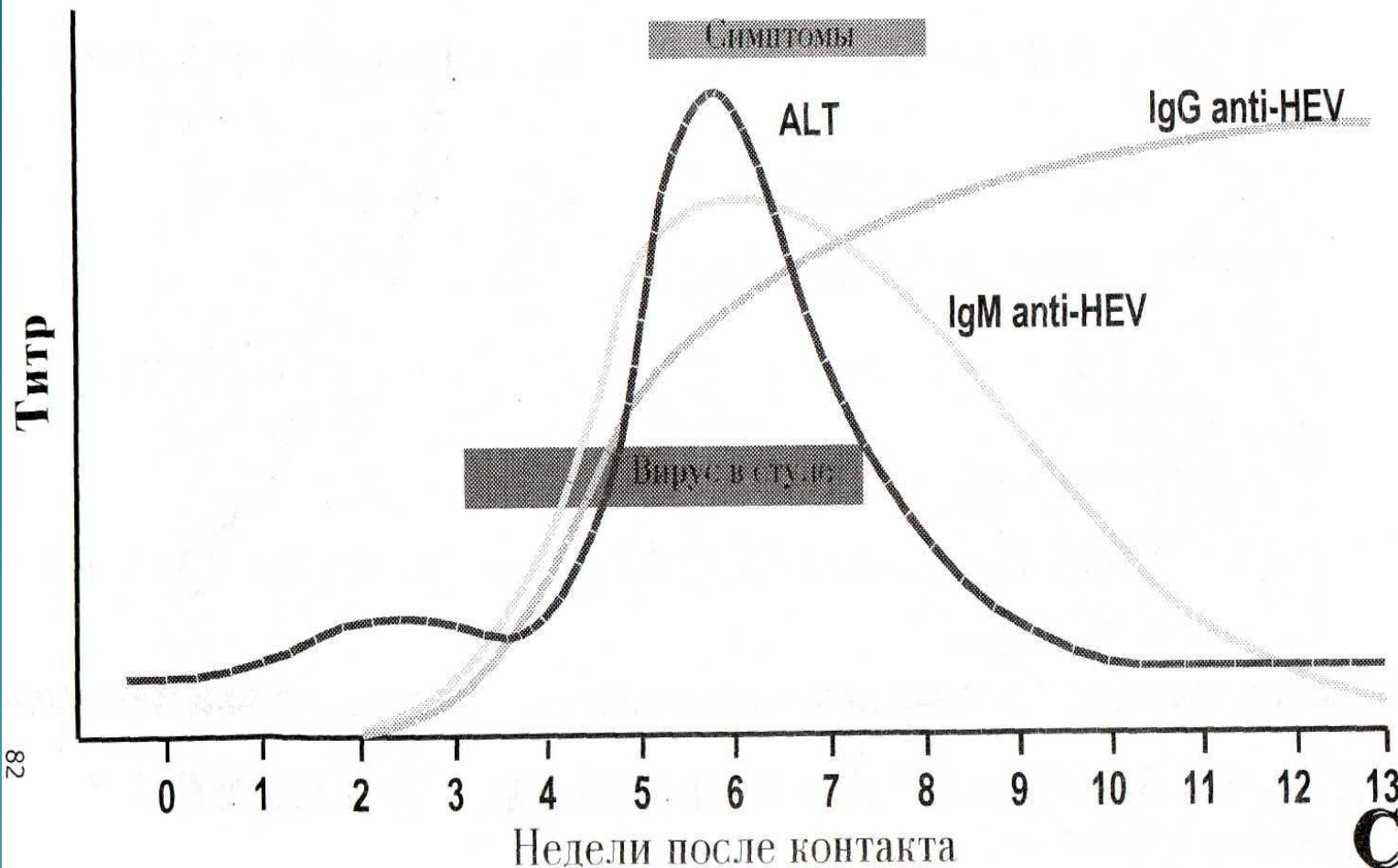
- ◆ Заболевание может протекать в виде исключительно мощных водных эпидемий, охватывающих в течение сравнительно короткого периода времени многие десятки тысяч людей (взрывной характер эпидемии). Первое предположение о существовании вирусного гепатита с фекально-оральным механизмом передачи, этиологически отличающегося от ГА, возникло при ретроспективном расследовании крупной водной вспышки гепатита в Индии в 1955-1956 гг. Вспышка охватила 35 тыс. жителей. Отличительной особенностью вспышек ГЕ является избирательная и высокая летальность среди беременных во второй половине беременности.

- ◆ После перенесенного заболевания, по-видимому, формируется напряженный типоспецифический иммунитет.
- ◆ Инкубационный период продолжается 14-50 дней. Заболевание начинается постепенно. Продромальный период протекает от 1 до 10 дней с развитием астеновегетативных и диспепсических симптомов, реже – непродолжительной лихорадки. В период разгара с появлением желтухи самочувствие больных обычно не улучшается в отличие от ГА. Желтушность кожи, как правило, нарастает в первые 2-3 дня, иногда – 10 дней и сохраняется в течение 1-3 нед. Спустя 2-4 нед. Наблюдается обратное развитие симптомов и выздоровление. Для ГЕ нехарактерно хроническое течение и вирусоносительство.

- ◆ Эпидемиологические особенности гепатита E
- ◆ большинство вспышек связаны с питьевой водой, загрязненной фекалиями
- ◆ минимальная передача через личный контакт
- ◆ больные в США обычно имеют в анамнезе указание на поездку в регионы, эндемичные по ВГЕ (в основном в Мексику).

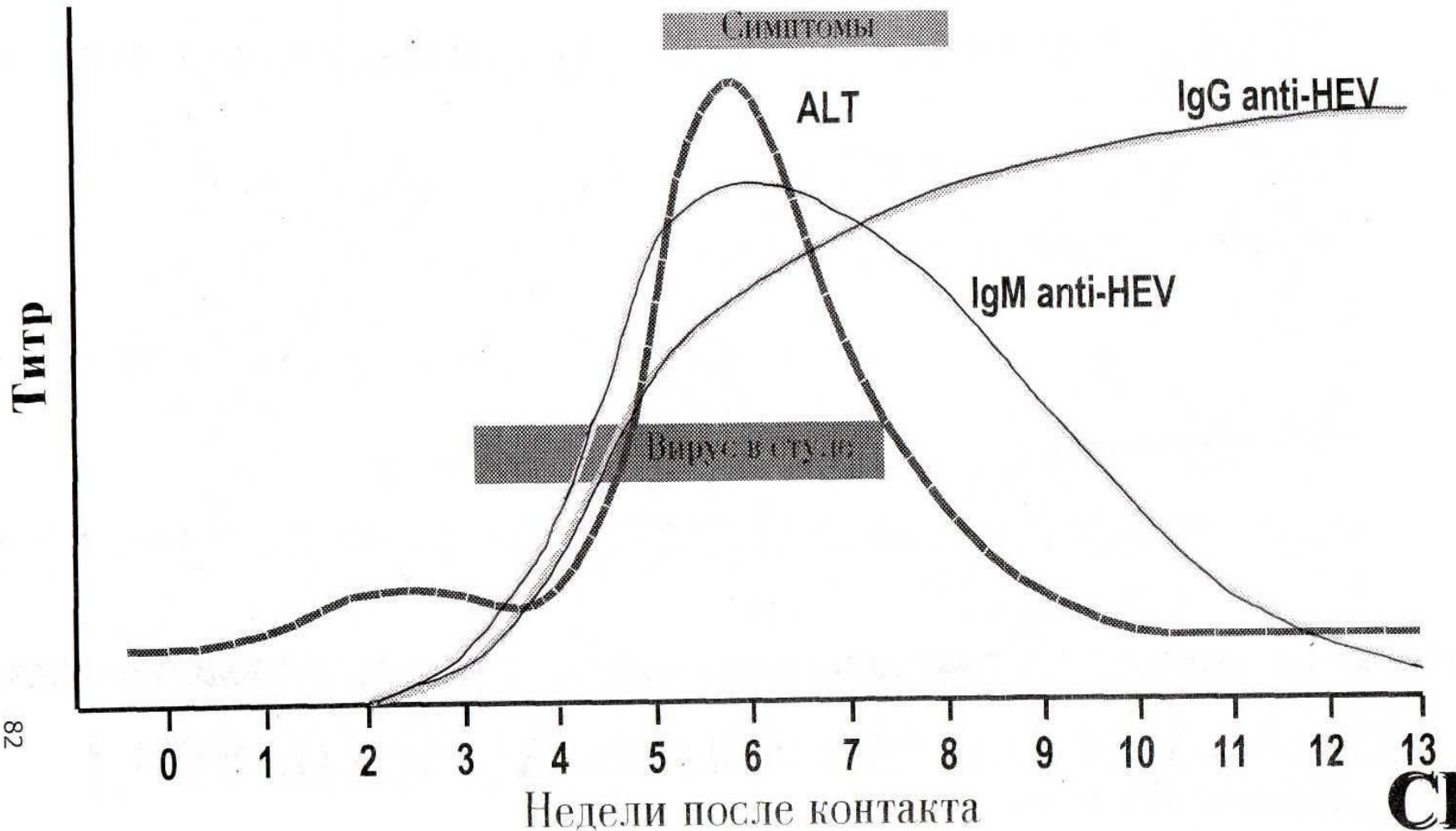
Инфекция вирусом гепатита E

Характерная серологическая картина



Инфекция вирусом гепатита E Нерпенгу

Характерная серологическая картина



Благодарю за внимание!

