

# Вирус гепатита В.

Вирус гепатита В (HBV) вызывает *сывороточный гепатит*, относится к семейству *гепадновирусов* - оболочечных ДНК - вирусов, вызывающих гепатиты у различных видов животных (сурков, уток и др.).

Гепатит В - серьезная проблема здравоохранения во всем мире. Этому способствует рост заболеваемости, частое формирование неблагоприятных исходов (хронический гепатит, цирроз печени, гепатокарцинома, довольно высокая летальность).

Гепадновирусы поражают преимущественно клетки печени. Геном HBV представлен двуцепочечной кольцевой молекулой ДНК, наружная цепь длиннее внутренней.

Цикл репродукции HBV очень сложен и проходит через промежуточное звено - РНК ( ДНК  $\square$  РНК  $\square$  ДНК), т.е. с механизмом обратной транскрипции. При транскрипции вирусного генома в ядре гепатоцита клеточная ДНК - зависимая РНК - полимеразы синтезируют два типа мРНК - большего размера (прегеном) и меньшего размера (для синтеза вирусных белков). Прегеном и вирусная ДНК - полимеразы упаковываются в капсид и переносятся в цитоплазму. Под действием вирус - индуцированной обратной транскриптазы на матрице прегенома (РНК) синтезируется новая минус - нить ДНК. Вирионная ДНК - полимеразы на минус - цепи синтезируют плюс - цепь. Если вирусная двуцепочечная ДНК не вступает в дальнейшую репликацию, сформировавшийся нуклеокапсид, проходя через мембрану клетки, покрывается суперкапсидом и отпочковывается от клетки.

# Строение и антигенная структура.

Вирусные частицы размером 42 - 45 нм (*частицы Дейна*) имеют достаточно сложное строение и включают ДНК, ассоциированную с ней ДНК - полимеразу и четыре антигена - поверхностный (HBs Ag - “австралийский”), сердцевинный или коровский (HBc Ag или core Ag), антиген инфекционности (HBe Ag, выявляемый в крови при активной репликации HBV) и наименее изученный HBx Ag.

Циркулирующие штаммы HBV отличаются по антигенной структуре HBs антигена. В его составе имеется общий антиген, обуславливающий перекрестный (между субтипами) иммунитет и четыре типоспецифических антигенных детерминанты и соответственно *четыре субтипа HBs Ag (и HBV)*.

С учетом сложной антигенной структуры вируса гепатита В, в диагностике данной инфекции используют целый ряд маркеров инфицирования, в т.ч. антигены (HBs Ag, HBc Ag, HBe Ag) и соответствующие им антитела (анти - HBs, анти - HBc и анти - HBe).

Важное значение для определения прогноза и тактики лечения больных гепатитом В имеет выделение двух качественно различных биологических фаз развития HBV - *репликативной* и *интегративной*. При репликативной фазе (т.е. массовом размножении вируса) вирусная ДНК - полимераза реплицирует ДНК HBV и все вирусные субкомпоненты и белки копируются в большом количестве. При интегративной фазе развития (т.е. когда вирусные частицы не подвергаются дальнейшей репликации) геном HBV встраивается в геном гепатоцита. В процессе интеграции основную роль играет фрагмент, несущий ген, кодирующий HBs антиген, поэтому при этой фазе идет преимущественное образование HBs Ag. Следовательно, биологические стадии HBV отличаются спектром выявления маркеров инфицирования. Для стадии репликации характерно выявление *ДНК HBV, HBe Ag и (или) анти - HBc - IgM*, возможно - HBs Ag. В стадии интеграции преобладает HBs Ag, анти - HBe, анти - HBc - IgG.

# Эпидемиологические особенности.

Вирус гепатита В распространяется эволюционно сложившимися *естественными* и *искусственными* путями распространения. Для эффективного заражения оказывается достаточным введение 0,0000007 мл инфицированной крови (искусственные парентеральные пути заражения - через медицинские манипуляции). Среди естественных путей - вертикальный (от матери - потомству), половой и контактный (семейный) - "гемоконтактный". Передача возбудителя обеспечивается устойчивостью во внешней среде, вирус передается при контакте с кровью и другими биологическими жидкостями организма (слюна, сперма, содержимое носоглотки, вагины и др.). Факторами передачи могут быть различные предметы личной гигиены (зубные щетки, бритвенные и маникюрные приборы, мочалки, расчески и др.). В последние годы увеличилось значение наркозависимого и полового пути передачи.

## Клинико-патогенетические особенности.

Мишень для вируса гепатита В - печень. Поражение гепатоцитов напрямую не связано с непосредственным действием вируса (цитопатического эффекта нет), а с иммунными (аутоагрессивными) реакциями хозяина, связанными с модификацией клеточных мембран вирусными белками. Аутоагрессия реализуется Т - цитотоксическими лимфоцитами и другими киллерными клетками, выработкой аутоантител против тканей печени. Поражения печени могут быть в виде острой и хронической форм различной тяжести.

Постинфекционный иммунитет длительный, направлен против основного протективного HBs антигена, обусловлен вируснейтрализующими анти - HBs антителами.

# Методы диагностики.

В основе лабораторной диагностики - ИФА и ПЦР.

HBs антиген - основной и первый маркер инфицирования HBV. Его элиминация и появление анти - HBs - антител является непременным условием выздоровления. Анти HBs - антитела - показатель перенесенной инфекции.

HBc антиген - сердцевинный антиген, белок нуклеокапсида, выявляемый только в ядрах гепатоцитов, но отсутствующий в чистом виде в крови. Большое диагностическое значение имеет определение в крови *анти-HBc - IgM*. Эти антитела при остром гепатите выявляются раньше, чем антитела к другим вирусным антигенам. АнтиHBc -IgM выявляют у 100% больных острым гепатитом В, как HBs - позитивным, так и HBs - негативным. Анти HBc - антитела могут быть единственным маркером вируса гепатита В в фазу “окна”, когда в крови не удастся выявить ни HBs антиген, ни антител к нему.

Выявление анти- HBc -IgM сочетается с выявлением ДНК вируса и ДНК - полимеразной активности (т.е. показателями продолжающейся репликации вируса) и активностью патологического процесса в печени. Анти HBc - IgG - маркер перенесенного инфицирования HBV.

HBe Ag - антиген инфекционности, циркулирует только при наличии HBs антигена. Его наличие в сыворотке крови коррелирует с выявлением ДНК вируса, полимеразной активностью и с продукцией полных вирусных частиц, т.е. с активной репликацией вируса. Длительность циркуляции HBe антигена - важный прогностический признак. Его выявление через два месяца с начала заболевания - признак вероятного развития хронического гепатита. В большинстве случаев происходит смена HBe Ag на антиHBe - антитела, что является маркером завершенной репликации вируса гепатита В.

Важную диагностическую информацию представляют *методы выявления ДНК HBV*. В ряде случаев при отсутствии в крови HBs антигена, а также *серологических маркеров вирусной репликации (HBe Ag, антиHBcor - IgM)*, о продолжающейся репродукции вируса в печени можно судить по результатам молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот (МГНК) и ПЦР. Используя технику ПЦР, можно определить и подтип HBs антигена.

# *Специфическая профилактика*

В настоящее время осуществляется с использованием рекомбинантных вакцин (“Энжерикс В”, “Рекомбивакс В” и др.), полученных методами генной инженерии на культурах дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*.

Рекомбинантный клон дрожжей вырабатывает поверхностный антиген HBV. Эффективность - 95% , продолжительность - не менее 5 - 6 лет.

Предусмотрена трехкратная иммунизация - сразу после рождения, через 1 - 2 месяца, до конца первого года жизни ребенка. Для экстренной профилактики контактным может применяться донорский иммуноглобулин, содержащий антитела к HBV.