

Вирусные гепатиты



Вирусные гепатиты

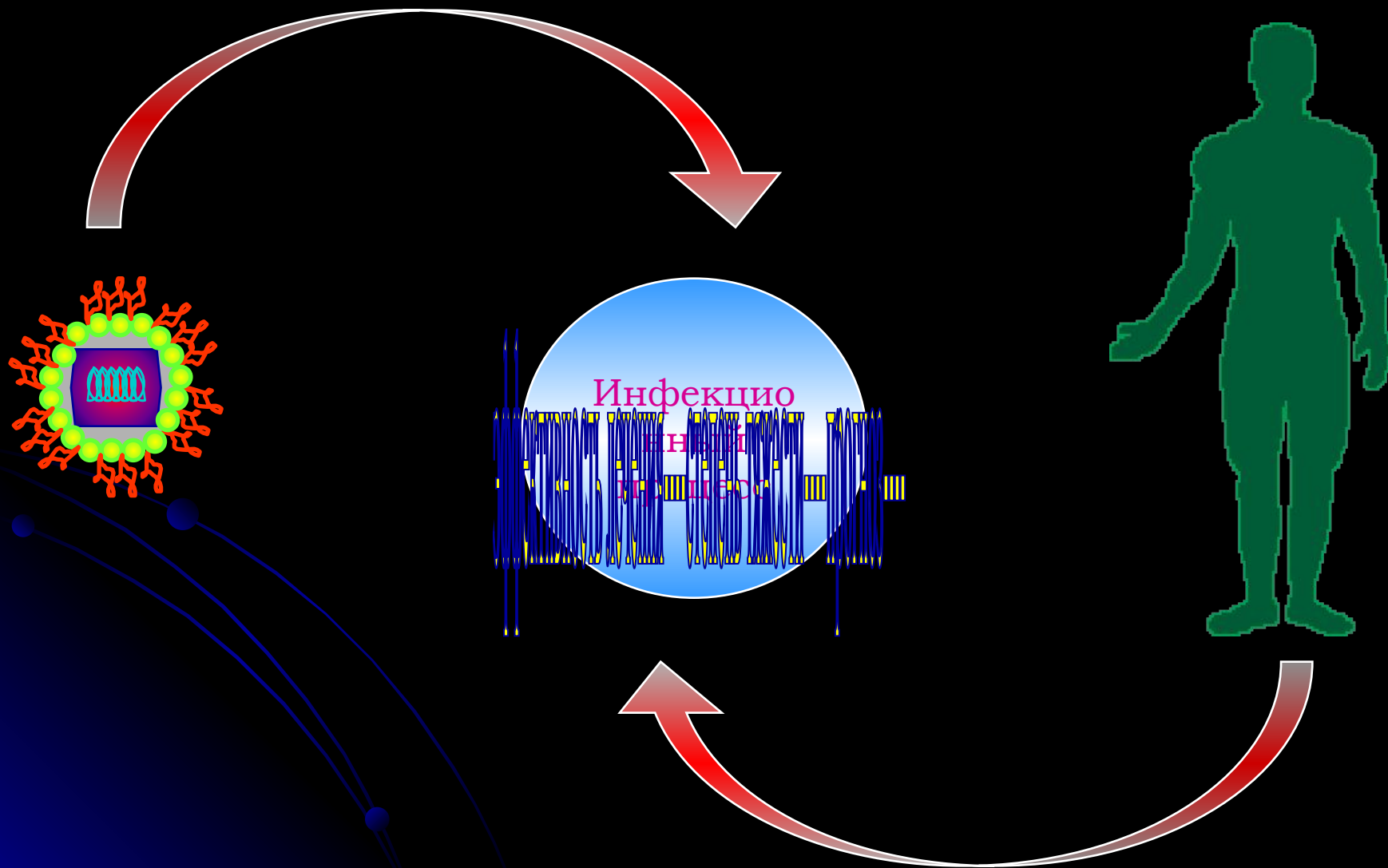
Группа антропонозных вирусных заболеваний, объединенных преимущественной гепатотропностью возбудителей и ведущими клиническими проявлениями – гепатоспленомегалией, желтухой, интоксикацией.

Это острое заболевание, которое характеризуется дискретным симптомокомплексом и желтухой или вызывает повышение уровня сывороточных aminотрансфераз (более чем в 2.5 раза по сравнению с верхней границей нормы).

Гепатотропные вирусы

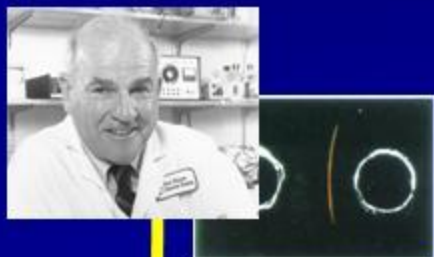
Название вируса	Патогенность	Хронизация
HAV	+	-
HBV	+	+
HCV	+	+
HDV	+	+
HEV	+	-
HFV	+	-/+?
HGV	-/+?	-/+?
TTV	-/+?	-/+?
SEN	-/+?	-/+?
NV-F	-/+?	-/+?

Факторы, определяющие течение инфекционного процесса

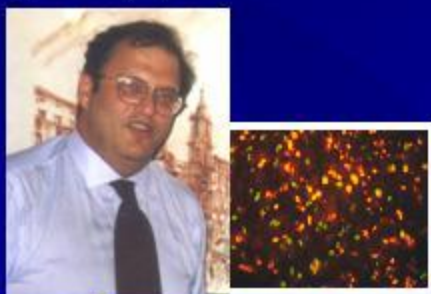


История открытия вирусов гепатита

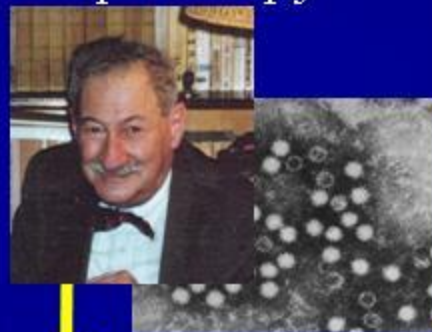
Открыт HBsAg



Открыт Дельта-антиген



Открыт вирус гепатита E



1964

1973

1977

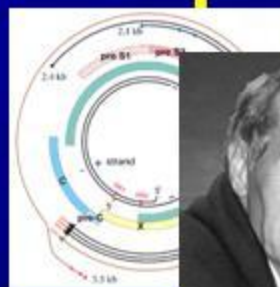
1979

1983

1989



Открыт вирус гепатита A



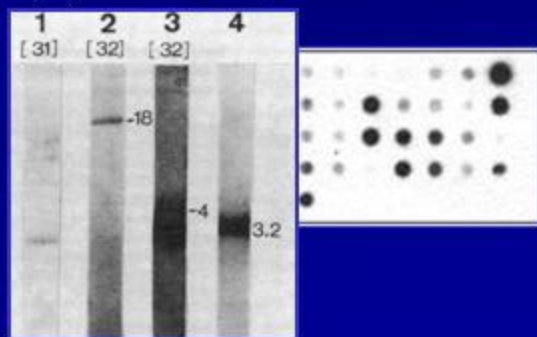
Секвенирован геном HBV



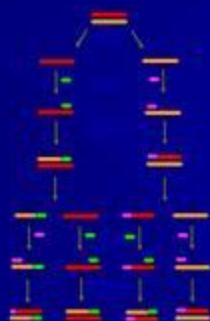
Открыт HCV

История развития молекулярных методов диагностики вирусных гепатитов

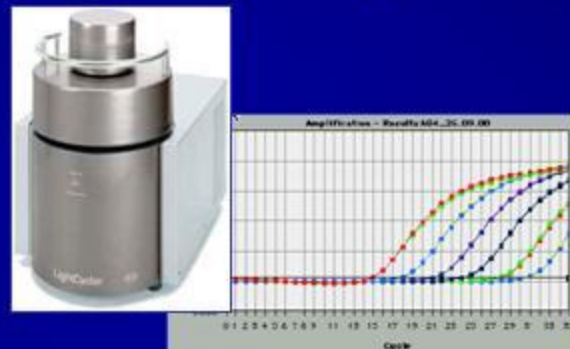
ДНК-гибридизация



Kary B. Mullis



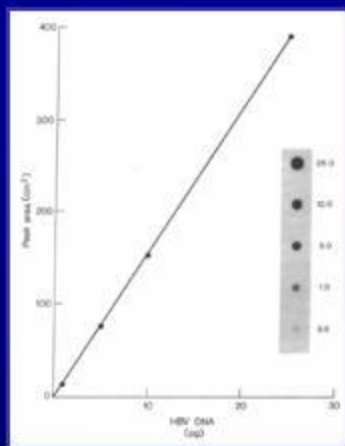
ПЦР в реальном времени



1970-1985

1985-1995

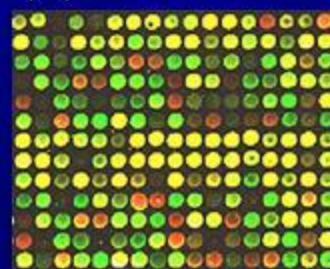
1995-2005



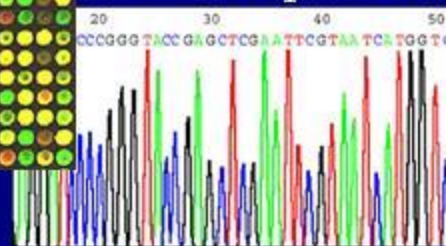
ПЦР



ДНК-чипы



Автоматическое секвенирование



Уровни генетической гетерогенности

Термин	Определение	генетические различия, %
Генотип	Изоляты с высоким уровнем генетических различий	31-35
Субтип	Близкородственные изоляты в пределах одного генотипа	20-25
Квазивид	Совокупность генетически близких вариантов вируса в пределах индивидуума	1-10

Механизмы передачи ВГ

Парентеральные (B, C, D, F (?), G, TTV, Sen V)

- Гемоконтактный (кровь и ее препараты, медицинский инструментарий, трансплантаты, «ритуалы»: татуаж, пирсинг)
- Половой
- Вертикальный

Энтеральные (A, E)

- Водный
- Пищевой
- Контактный

Особенности преджелтушного периода при ОГ

Энтеральные

- Гриппоподобный (катаральный)
- Диспепсический

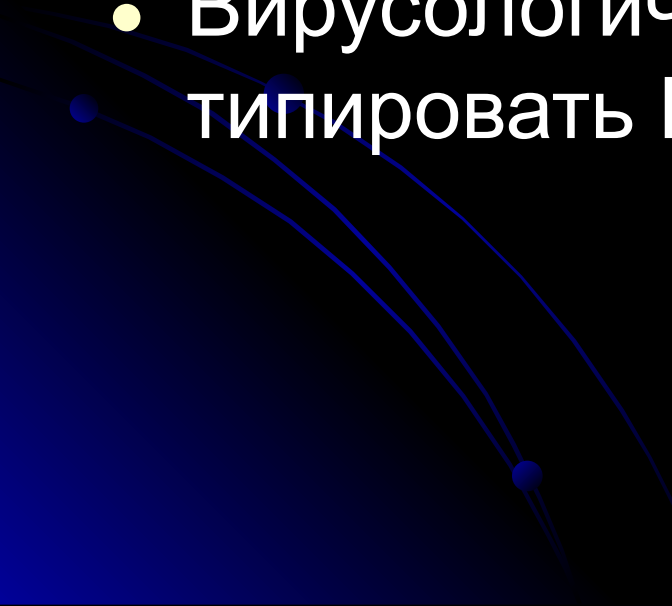
Парентеральные

- Артралгический
- Астеновегетативный
- По типу лекарственной болезни
- Смешанный

Клинико – патогенетические синдромы при ВГ

- **Цитолиз** (общая слабость, снижение аппетита, тошнота, рвота, тяжесть в эпигастрии, головокружение, геморрагический синдром, психоэмоциональные расстройства);
- **Желтухи и холестаза** (желтушное окрашивание склер и кожи, темный цвет мочи, кожный зуд);
- **Мезенхимального воспаления** (увеличение размеров печени и селезенки, лихорадка).

Диагностика ВГ

- Клинико – эпидемиологическая (позволяет диагностировать ВГ)
 - Биохимическая (позволяет диагностировать ВГ)
 - Вирусологическая (позволяет типировать ВГ)
- 

Вирусологическая диагностика ВГ

Для первичной диагностики

- HAV-IgM
- HBsAg
- HCV-Ig (M+G)

Выделение одного из маркеров позволяет установить только факт инфицированности, но не форму заболевания!

VHB

- DNA
- HBe-Ag
- HBc-IgM
- HBe-IgG
- HBs-IgG
- HBs-Ag

VHC

- RNA
- HCV-Ig (core\NS)
- HCV-IgM

VHA

- HAV-Ig (M, G)
- RNA

VHD

- HDV-Ig (M, G)
- RNA

Эпидемиология парентеральных ВГ

- **Источник инфекции** – больной ВГ, носитель HBV и HCV. Больной наиболее заразен в последние недели инкубационного периода и первые 2-3 нед болезни, в стадию активной вирусной репликации.
- **Механизм заражения** — парентеральный. Все биологические жидкости больного и вирусоносителя содержат вирус, хотя концентрация различна. Наибольшее количество вируса содержится в крови. Заразиться можно при переливании инфицированной крови, при различных парентеральных манипуляциях.
- **Группы риска по ВГ** составляют медицинские работники хирургических специальностей, манипуляционные сестры, больные и врачи отделений гемодиализа, а также наркоманы, гомосексуалисты.
- **Факторы передачи HBV** – кровь, плазма, человеческие иммуноглобулины (при современных технологиях – в меньшей степени). Вирус может содержаться в материнском молоке. Плохо простерилизованные иглы, системы для переливания крови могут привести к заражению ВГ.

Потенциальные источники инфекции

- *Доноры и реципиенты крови, гемопрепаратов, органов, спермы.*
- *Медицинские работники - хирурги, стоматологи, лаборанты и др.*
- *Больные и персонал отделений гемодиализа, реанимации, болезней крови, онко- и туберкулезных диспансеров.*
- *Наркоманы с внутривенным введением наркотических средств.*
- *Больные хроническими заболеваниями печени неустановленной этиологии.*
- *Гомосексуалисты.*
- *Лица, ведущие неупорядоченную половую жизнь.*
- *Дети, рожденные от инфицированных матерей.*
- *ВИЧ/СПИД-инфицированные лица.*

Пути инфицирования ВГ

Искусственные:

медицинские - лечебные и диагностические манипуляции;

немедицинские - внутривенное введение наркотиков, косметологические процедуры

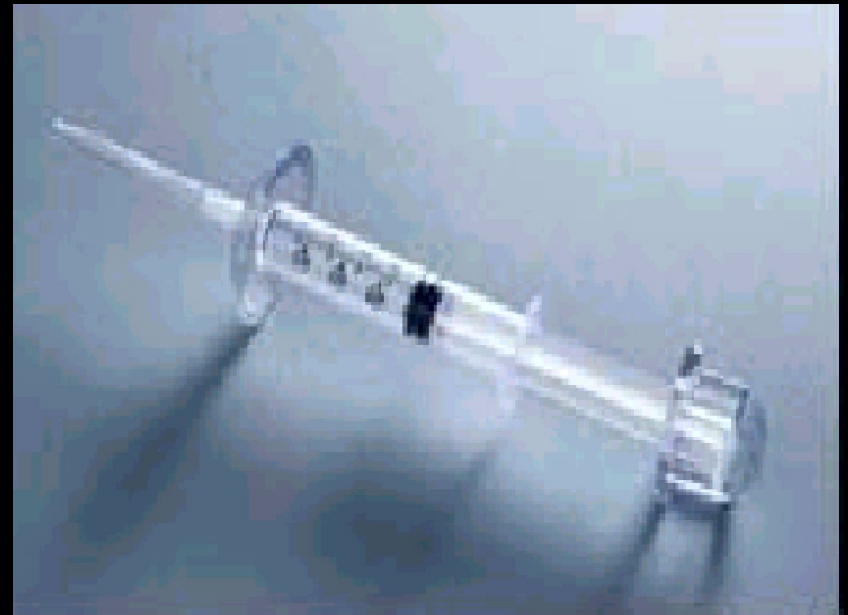
Естественные:

перинатальное заражение;

половой путь;

гемоперкутанные контакты (порезы, ссадины, трещины на губах, кровоточивость десен и др.).

Основные немедицинские пути передачи ВГ



Инъекции наркотических веществ

Основные немедицинские пути передачи ВГ



Косметические процедуры (таттуаж)

Основные немедицинские пути инфицирования



Косметологические процедуры

- пирсинг
- маникюр
- педикюр
- аппаратная косметология

Основные естественные пути передачи ВГ



- беспорядочные половые контакты
- гомосексуализм
- совместное проживание с человеком, зараженным гепатитом **В**

Основные естественные пути инфицирования



- перинатальное заражение новорожденных от инфицированных матерей от матери к ребенку при рождении и во время беременности;
- предварительное пережевывание пищи для ребенка;
- укус

Вирусный гепатит А



Этиология

Вирус гепатита А (ВГА) – энтеровирус тип 72, относится к роду энтеровирусов, семейству Picornaviridae, диаметр около 28 нм.

РНК находится внутри белковой оболочки.

Имеет большое количество неспецифических рецепторов, поэтому репликация ВГА может происходить не только в клетках печени, но и в энтероцитах и клетках желчевыводящих путей.

Структура вируса ГА

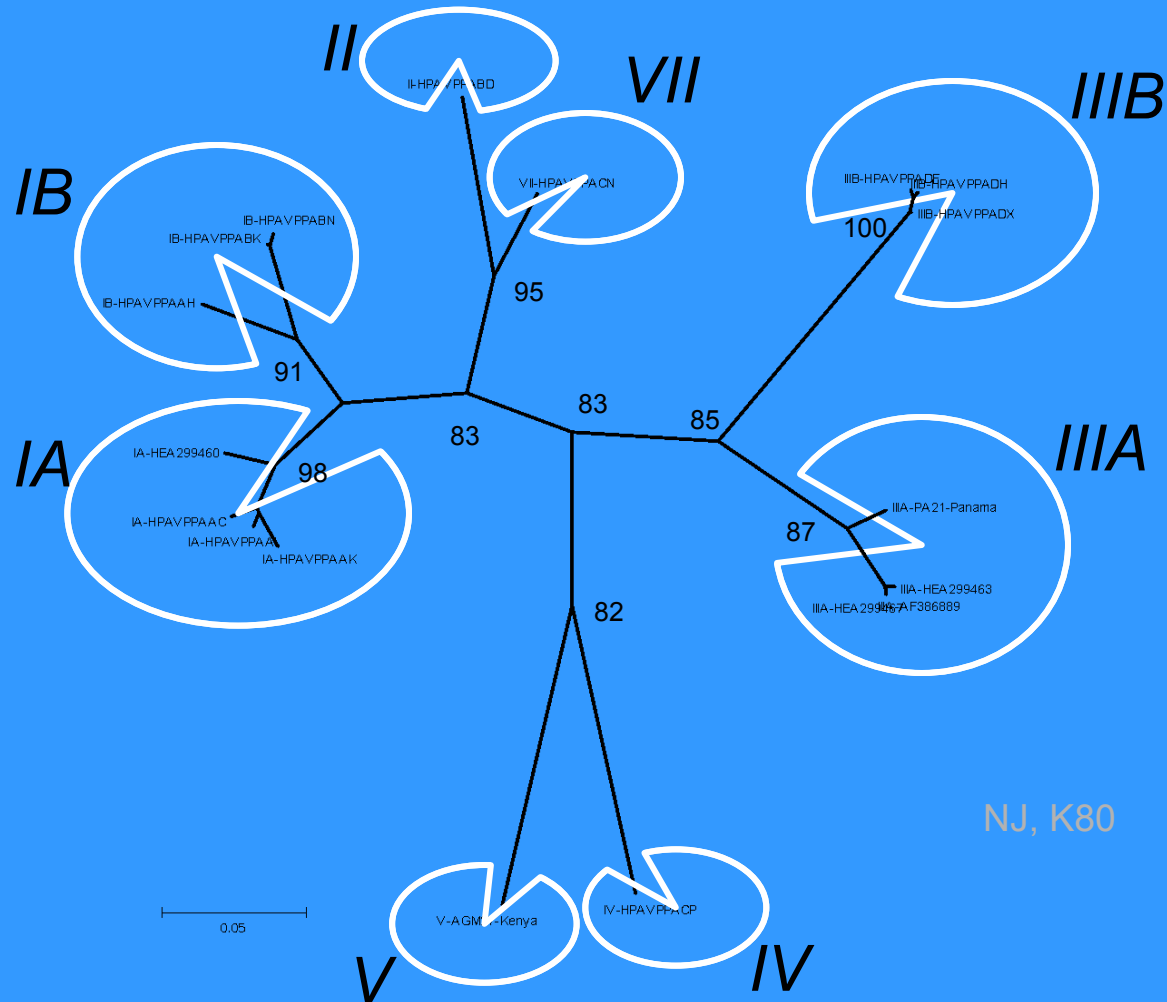


Способен образовывать вирусы-мутанты, обладающие слабой иммуногенностью. Свойства ВГА, их вирулентность определяется комбинацией генов.

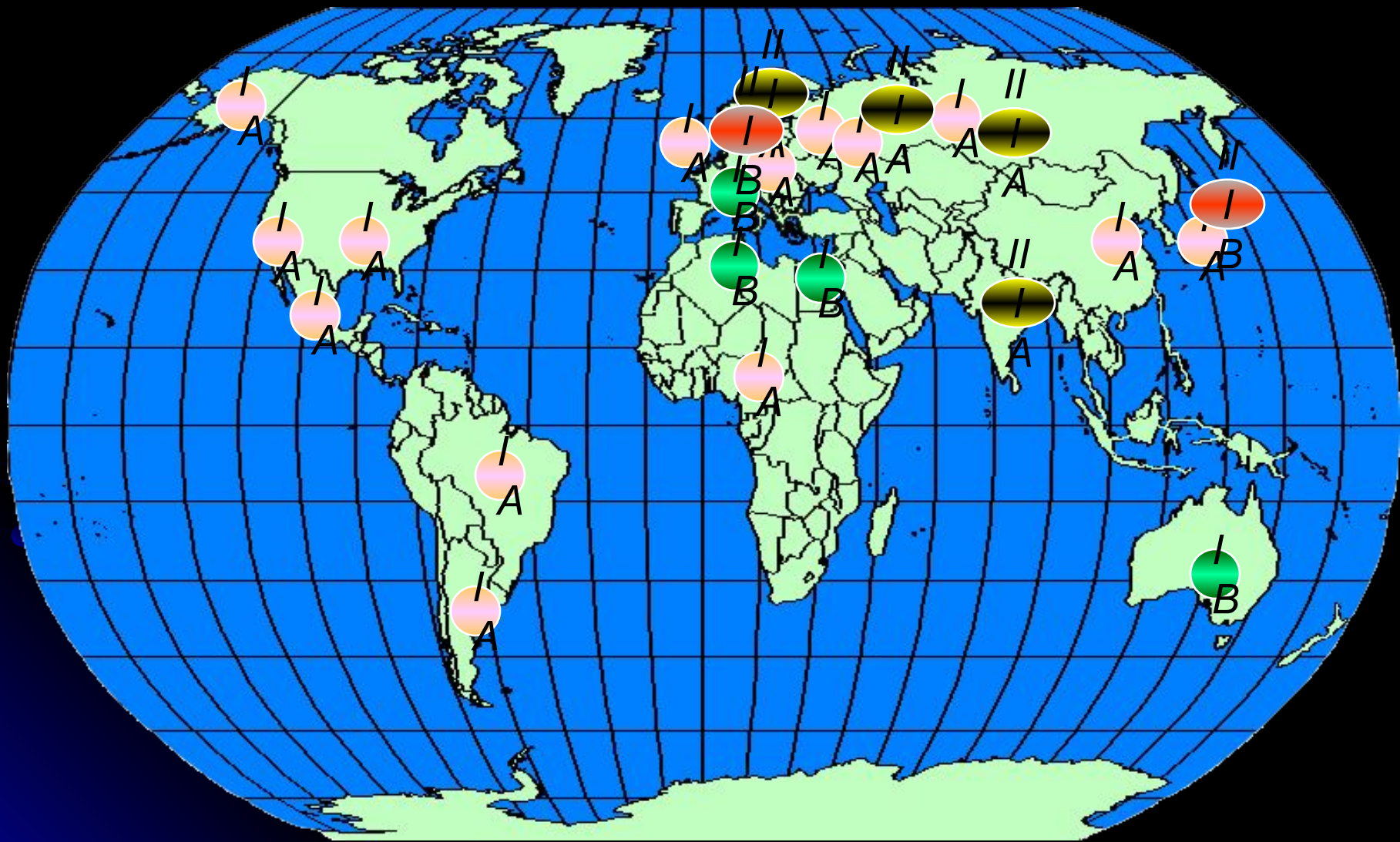
ВГА представлен одним серотипом, который имеет несколько штаммов. Эти штаммы отличаются по чувствительности к ним лабораторных животных.

Вирус удается культивировать в различных линиях эпителиальных клеток.

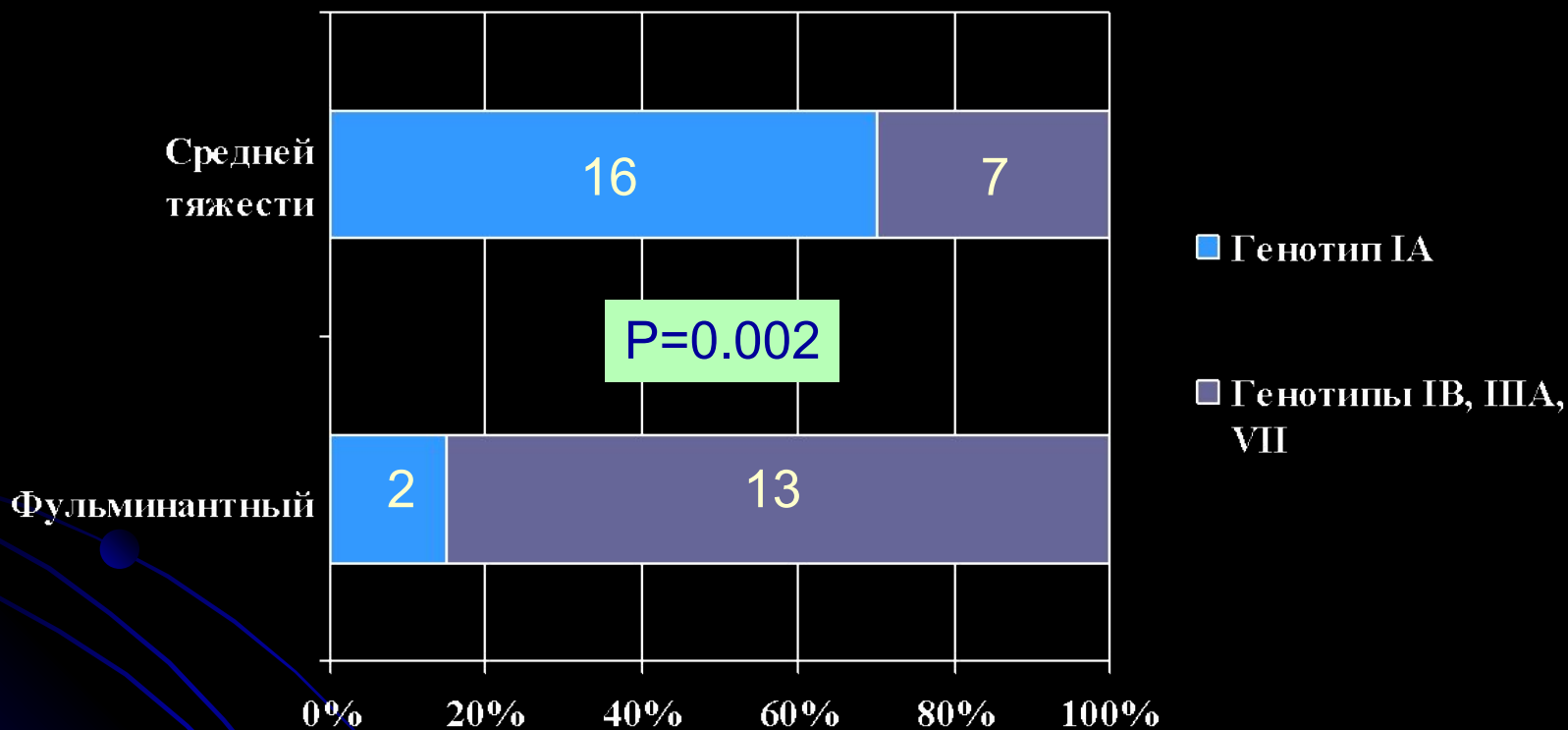
Генотипы вируса гепатита А



Распространенность генотипов HAV



Связь генотипов HAV с развитием фульминантного гепатита



Rezende G., Roque-Afonso A-M., Samuel D. *Hepatology*, 38:613-618, 2003

- Вирус ГА 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 4°С – несколько месяцев при -20°С сохраняется несколько лет.
- ВГА инактивируется при кипячении в течение 5 мин; чувствителен к формалину и ультрафиолетовому облучению, относительно устойчив к хлору и действию кислот.

Эпидемиология

Антропонозная кишечная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи инфекции.

Источником возбудителей являются больные, находящиеся в конце периода инкубации, продроме и начальной фазе периода разгара болезни, в фекалиях которых обнаруживают ВГА и его антигены.

- Фекально-оральный механизм реализуется **водным, алиментарным и контактно-бытовыми** путями передачи возбудителя.
- Особое значение имеет водный путь передачи ВГА, обеспечивающий возникновение эпидемических вспышек заболевания.
- Возможен парентеральный путь инфицирования, но он реализуется крайне редко.

В испражнениях больного вирус в большом количестве появляется за 10-14 дней до начала желтухи и обнаруживается в фекалиях еще не менее 2 недель на фоне желтушного периода. В этом периоде больные наиболее заразны.

С мочой вирус выделяется в незначительных количествах.

Трансплантационный путь передачи инфекции не доказан.

- Восприимчивость людей к инфекции всеобщая. Иммунитет после перенесенного заболевания – длительный, возможно, пожизненный.
- ГА свойственно повышение заболеваемости в летне-осенний период. Наиболее часто болеют дети в возрасте старше 1 года (особенно 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, подтвержденный обнаружением в сыворотке крови антител к ВГА (Ig G – анти-НАV), которые имеют протективное значение.
- Носительства ВГА не доказано.

Патогенез

- **ВГА** – относят к острым циклическим инфекциям.
 - *Первая фаза* — внедрение, когда с пищей или водой возбудитель попадает в тонкую кишку.
 - *Вторая фаза* — энтеральная.
- Полагают, что изменения в энтероцитах обусловлены как действием Т-лимфоцитов так и вирусом.

- *Третья фаза* — регионарный лимфаденит.

Есть данные, свидетельствующие о том, что в энтероцитах и клетках лимфатических узлов идет первичное накопление вируса.

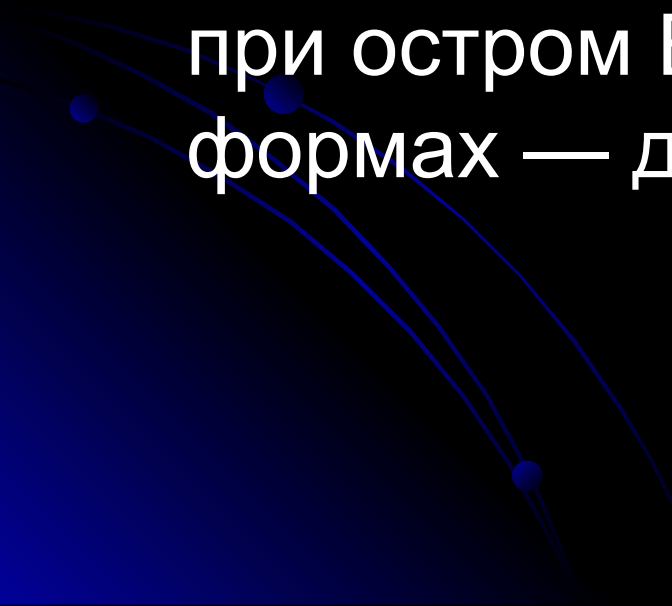
- *Четвертая фаза* — первичная генерализация.

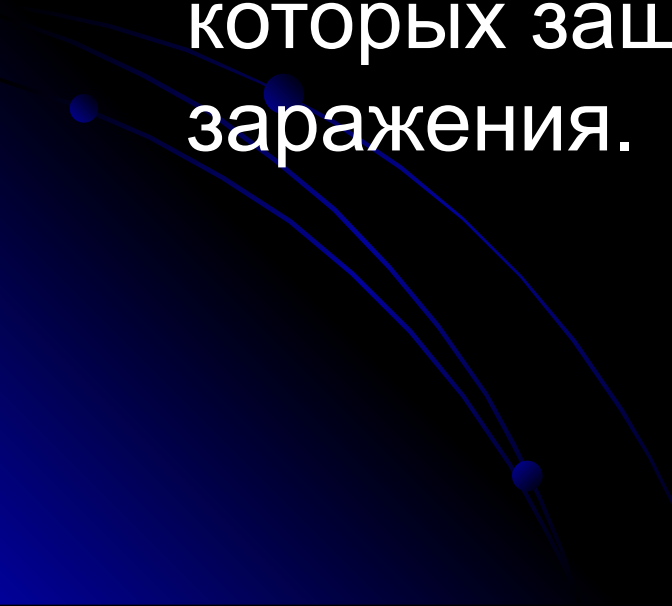
В крови возбудитель можно обнаружить за 1-2 нед до появления клинических симптомов и в течение первой недели болезни.

- *Пятая фаза* — гепатогенная. Вирус из крови попадает на печеночную клетку, связывается с ее рецепторами, а затем проникает в цитоплазму клетки, где активно размножается. Новые вирусы выходят из клетки в желчные каналцы и в кровь, их выход сопровождается разрушением печеночной клетки.

О механизме разрушения печеночной клетки при ВГА существует две точки зрения:

- а) размножение вируса приводит к гибели клетки в результате нарушения метаболических процессов в гепатоцитах;
- б) при размножении вируса в гепатоцитах возникает местная защитная реакция с накоплением Т-лимфоцитов и интерферона. Инфицированная клетка становится мишенью для цитотоксических Т-лимфоцитов и в результате их действия погибает.

- При ВГА в крови появляются специфические противовирусные антитела класса **Ig M** (уже в фазе первичной генерализации), которые способствуют постепенному очищению организма от вируса.
 - Такие **Ig M** можно обнаруживать в крови при остром ВГА до 3 мес, при затяжных формах — до 6 мес от начала болезни.
- 

- Поддерживает высокий уровень анти-HAV IgM поступление вируса в кровь в результате цитолиза клеток (вторичная вирусемия).
 - Одновременно идет нарастание в крови анти-HAV Ig G, высокий уровень которых защищает от повторного заражения.
- 

Клиника

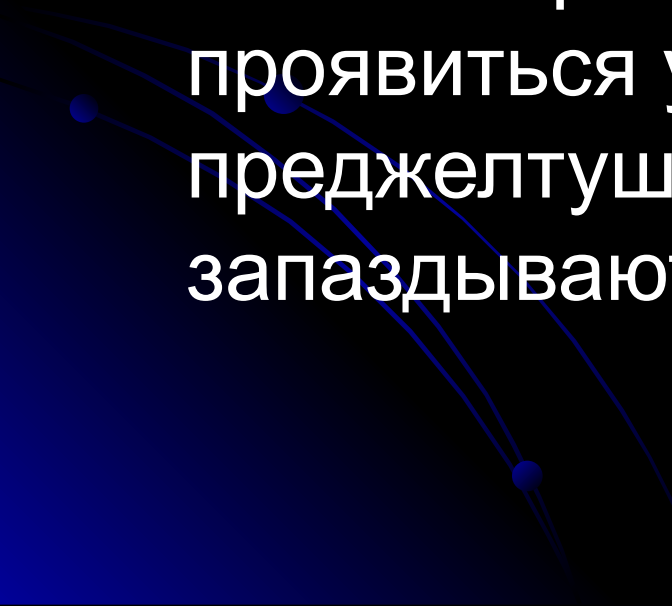
ГА характеризуется полиморфностью клинических проявлений. Различают следующие формы болезни:

- по степени выраженности симптомов – субклиническая (инапарантная), стертая, безжелтушная, желтушная;
- 2) течению – острая, затяжная;
- по степени тяжести – легкая, средней тяжести, тяжелая.

- В манифестных случаях болезни выделяют:

инкубационный, продромальный (преджелтушный) период, разгара болезни (желтушный) и реконвалесценции.

- Инкубационный период в среднем составляет от 21-28 дней (1-7 нед).

- Наиболее частым вариантом преджелтушного периода является псевдогриппозный.
 - Отсутствие аппетита, тошнота, тяжесть в эпигастральной области могут проявиться уже в первые дни преджелтушного периода, но иногда и запаздывают.
- 

Клинические проявления желтушного периода:



Желтушность 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. Желтуха также проявляется потемнением мочи (до цвета относительно темного пива) и обесцвечиванием (до белого цвета) кала.

- Длительность преджелтушного периода составляет 3-6 дней, высокая температура может держаться 1-4 дня, затем снижается критически. Увеличение печени можно обнаружить уже с первых дней преджелтушного периода: обычно она умеренно увеличена, эластична, безболезненна при пальпации. Селезенку в преджелтушный период пропальпировать почти никогда не удастся.

- Нередко желтуха появляется сразу после снижения температуры.
- В последние дни преджелтушного периода наиболее отчетливо выявляются симптомы, свидетельствующие о нарушении функции печени – отсутствие аппетита, тяжесть в эпигастрии, тошнота.

Особенности ГА:

- сезонность (лето-осень);
- возможность групповых вспышек;
- преимущественно молодой возраст больных;
- острое начало заболевания;
- кратковременная лихорадка (1-3 дня) в преджелтушный период;
- улучшение самочувствия больных после появления желтухи;
- у большинства больных – легкое течение заболевания;
- отсутствие хронизации;
- повышенная тимоловая проба;
- наличие в крови анти-HAV Ig M.

Диагностика ОВГ по клинико-лабораторным показателям

Форма гепатита	Клинические признаки		Лабораторные показатели	
	Желтуха	Другие симптомы	Биохимические нарушения	Специфические маркеры инфекции
желтушная	+	+	+	+
безжелтушная	-	+	+	+
бессимптомная	-	-	+	+
инаппарантная	-	-	-	+

Осложнения

- Фульминантные формы, ОПЭ возникают редко.
- После перенесенного ВГА или на его фоне возможно обострение или возникновение таких воспалительных заболеваний, как холецистит, холангит, панкреатит, гастрит, язвенная болезнь и др. возможна манифестация синдрома Жильбера. На фоне обострений ГА возможны артриты, криоглобулинемия, васкулиты (в основе – аутоиммунные процессы). Описаны случаи нефротического синдрома.

Исходы

У 90% больных реконвалесценция идет нормально, без обострений

У 10% - затяжная реконвалесценция.

Летальность – менее 0,05%. Возможно кратковременное носительство вируса после перенесенного заболевания, при этом вирус ГА появляется в кале непостоянно.

Диагностика

1) антитела класса Ig M (анти-HAV Ig M)

Появляются в крови еще в инкубационный период и сохраняются 3-6 мес (длительнее при затяжных формах).

У взрослых Ig M сохраняются дольше, чем у детей.

Анти-HAV IgM - показатель остроты процесса и его активности.

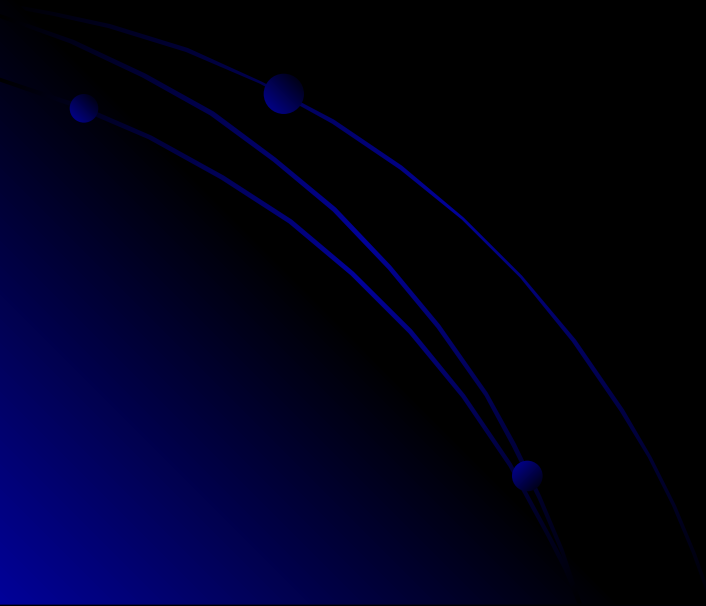
Отсутствие антител этого класса исключает недавнее инфицирование.

- Позже появляются **Ig G**.
- Они сохраняются длительное время, создавая противовирусный иммунитет.
- Методом **ПЦР** можно определять вирусную **РНК** в крови (в конце инкубационного периода и в первые 2-3 недели клинических проявлений) и в фекалиях (за 1-2 нед до начала болезни и 1-2 нед желтухи). Но в крови вирусная РНК обнаруживается не у всех больных.

Принципы лечения ОГВ

- Режим и диета;
- Антигистаминные препараты (диазолин, тавегил);
- Дезинтоксикационная терапия (при среднетяжелом и тяжелом течении);
- Энтеросорбенты;
- Витаминотерапия;
- Метаболическая терапия;
- Гепатопротекторы (в периоде ранней реконвалесценции);
- Спазмолитические препараты (в случае холестатических форм);
- Низкие дозы гормонов (при среднетяжелом и тяжелом течении);
- Этиотропные препараты (интерфероны, индукторы эндогенного интерферона, нуклеозидные аналоги) – в случае затяжного или прогрессирующего течения, хронических форм.

Гепатит Е



ГЕ - 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.

Этиология

- GE - сходен с кальцивирусами, содержит РНК. Размер 27-30 нм. Предполагается существование нескольких вариантов вируса.



Эпидемиология

- 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. Значительно реже, чем при ГА, наблюдается спорадическая заболеваемость, обусловленная алиментарным и контактно-бытовым путями передачи возбудителя.
- Восприимчивость к ГЕ 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. ГЕ широко распространен в Азии и Африке. Известны эндемичные районы в Узбекистане, Киргизии и др.
- Заболевание может протекать исключительно в виде мощных водных эпидемий, охватывающих в течение сравнительно короткого периода времени многие тысячи людей. Исключительной особенностью ГЕ является избирательная и высокая летальность среди беременных во второй половине беременности.
- После перенесенного заболевания формируется напряженный иммунитет.

Клиника

Инкубационный период от 14-50 дней. Заболевание начинается постепенно. Продромальный период протекает от 1-10 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 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 не характерно хроническое течение и вирусоносительство.

- Отличительной особенностью является тяжелое течение у беременных во второй половине беременности и высокая частота у них неблагоприятных исходов заболевания.
- Обычно резкое ухудшение состояния наблюдается накануне родов (выкидыша) или сразу после них. Как правило, происходит антенатальная гибель плода. Нарастание заболевания начинается быстро в течение первой недели желтушного периода. Характерно бурное развитие ОПЭ со стремительной сменой прекоматозных стадий с исходом в глубокую кому. Заболевание сопровождается выраженным геморрагическим синдромом с повышенной кровопотерей в родах.
- Выраженный печеночно-почечный синдром отличает тяжелую форму ГЕ от других ВГ. При ГЕ чаще регистрируются среднетяжелые и тяжелые формы заболевания.

- **Прогноз.** В большинстве случаев благоприятный. Исключения составляют беременные во второй половине беременности, у которых летальность составляет 9-44%.
- **Диагностика.** Основана на результатах анализа комплекса эпид. и клин. данных, исключающих ГА, ГВ, ГС., инфекцию, вызванную вирусами Эпштейна-Барр, цитомегалии.
- **Лечение и профилактика** как при ГА.



Благодарю за внимание!