Національний фармацевтичний університет
Кафедра мікробіології, вірусології та імунології

ВІРУСИ ГЕПАТИТУ

Навчальна дисципліна
«Мікробіологія, вірусологія та імунологія з мікробіологічною діагностикою»
Спеціальність
«Лабораторна діагностика», 4 курс
Викладач
доцент Шаповалова Ольга Вікторівна

План

1. Класифікація вірусних гепатитів.
2. Біологічні властивості вирусів – збудників ентеральних гепатитів (HAV, HEV)
3. Біологічні властивості вирусів – збудників парентеральних гепатитів (HBV, HDV, HCV, HGV)
4. Віруси TT та групи SEN вірусів (SENA – SENH)
5. Лабораторна діагностика.

Питання для самостійного вивчення

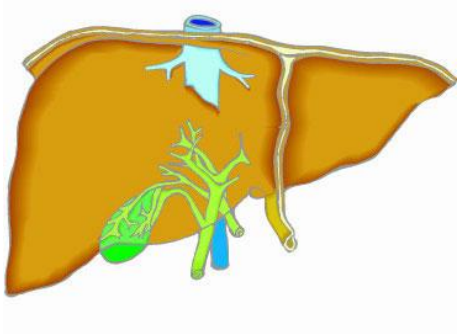
1. Структура геному ВГА, ВГС, ВГВ, ВГD та інших гепатопропних вірусів. Генетична і антигенна мінливість.
2. Особливості репродукції збудників вірусних гепатитів.
3. Епідеміологія, патогенез, клінічні прояви вірусних гепатитів.
4. Лікування і профілактика вірусних гепатитів.

Рекомендована література

- Мікробіологія: Підр. для студ. / І. Л.Дикий, І. Ю.Холупяк, Н. Ю. Шевельова, та ін. 2-е вид.– Х. : Вид-во НФаУ, 2006. – 432 с.
- Микробиология: Руководство к лабораторным занятиям. Учеб. пособие для студентов высших учебных заведений / И.Л. Дикий, И.И Сидорчук, И.Ю. Холупяк и др. – Х.: Изд-во НфаУ; Золотые страницы, 2002.- 444 с.
- Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищ. мед. навч. заклад. / За редакцією В.П. Широбокова/ Видання 2-е. - Вінниця: Нова Книга. 2011. – 952 с.
- Донецкая Э.Г. – А. Клиническая микробиология: Руководство для специалистов клинической лабораторной диагностики. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. – 480 с.
- Устінов О.В. Алгоритм дії лікаря при наданні медичної допомоги хворим на вірусний гепатит С/ Медичний часопис, 2014.- № 4 (102). Електронний ресурс. Режим доступу - https://www.umj.com.ua/article/77617/algoritm-dii-likarya-pri-nadanni-medichnoi-dopomogi-xvorim-na-virusnij-gepatit-s
- О мерах по снижению заболеваемости вирусными гепатитами в стране Приказ Минздрава СССР от 12 июля 1989 г. № 408 .

Рекомендована література

- Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів. Наказ МОЗ України від 16.09.2011 № 595 , зареєстрований в Міністерстві юстиції України 10 жовтня 2011 р. за N 1159/19897.
- Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей. Наказ МОЗ України від 09.07.2004 №354.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги вірусний гепатит в у дорослих // Затв. Наказ МОЗУ від 21.06.2016 № 613. Режим доступу http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_613_VirysGep_B/2016_613_YKPMD_vgB_dor.pdf
- Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при вірусному гепатиті С/ Наказ МОЗУ від 18.07.2016 N 729 http://consultant.parus.ua/?doc=0A87O689FB&abz=IKDIO
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги /вірусний гепатит С у дітей /Затв. Наказ МОЗУ від 18.07.2016 № 729



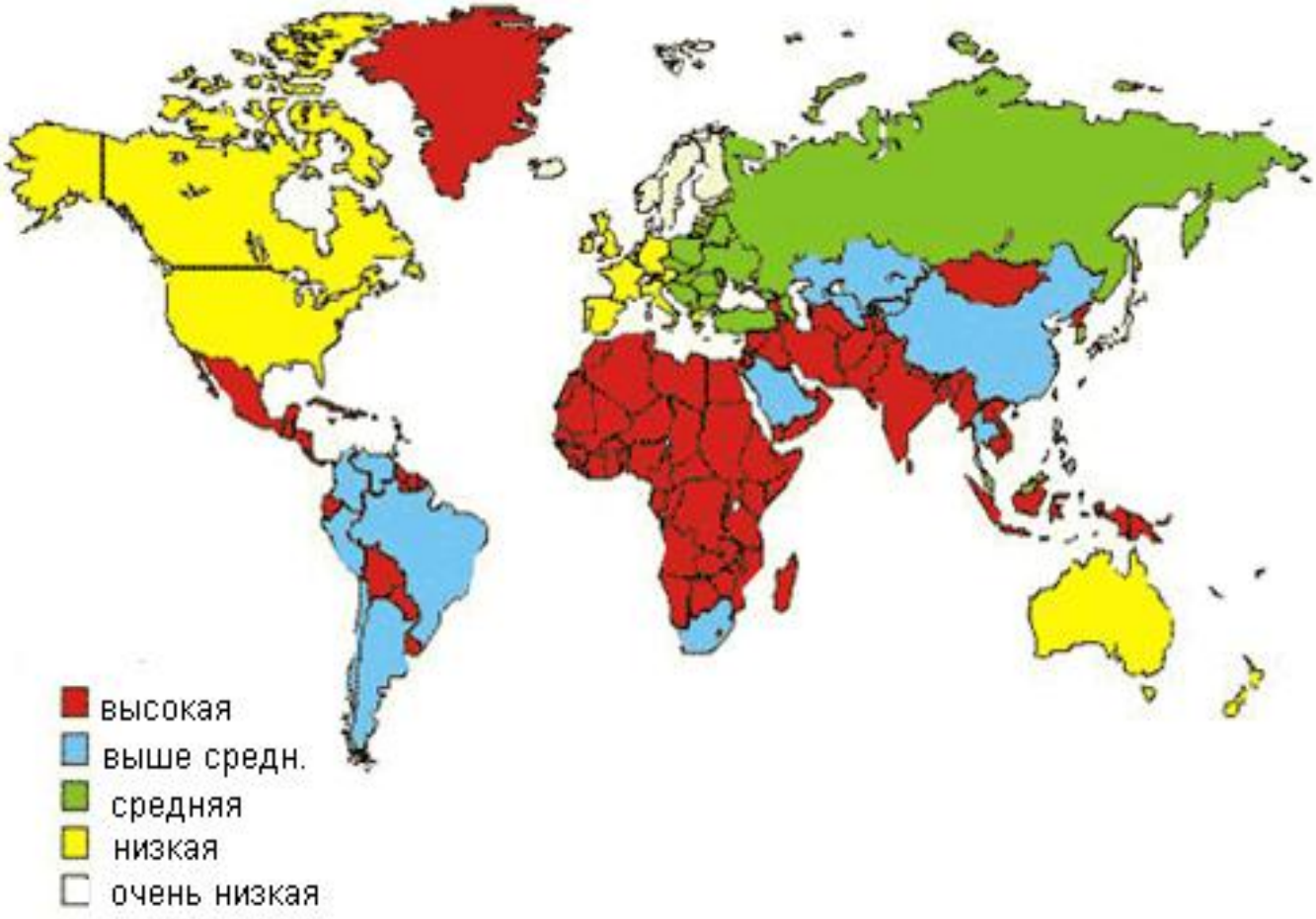
Вірусні гепатити

- група поліетиологічних антропонозних вірусних уражень печінки з різними механізмами виникнення і шляхами передачі, що характеризуються переважно дифузним запальним процесом у печінковій тканині з розвитком інтоксикаційного, астеновегетативного та жовтяничного синдромів.

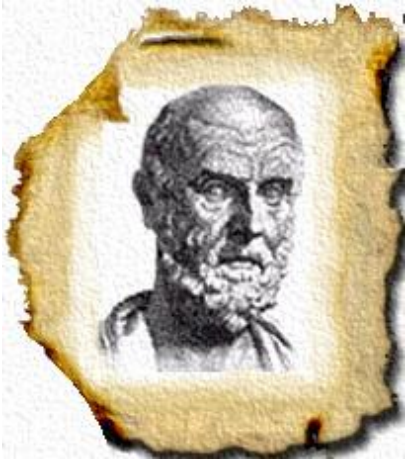
Деякі віруси (герпесвіруси, аденовіруси та інш.) мають факультативну тропність до гепатоцитів.
Віруси гепатитів A, B, C, D, E, G, TT, SEN мають облігатну тропність до гепатоцитів

За ступенем негативного впливу на здоров'я населення та масштабами захворюваності вірусні гепатити в Україні займають домінуюче місце в структурі інфекційної патології разом із грипом та гострими інфекційними захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

Вірусні гепатити є у 50 – 100 разів більш заразними, ніж ВІЛ.

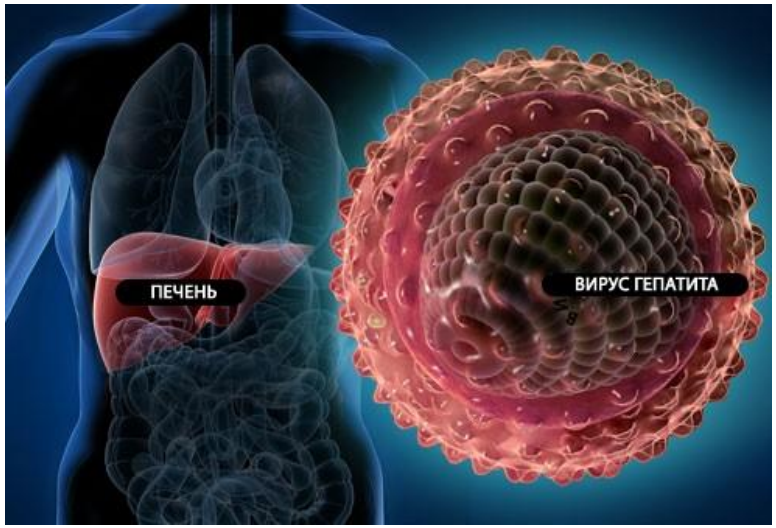


- Опис «жовтухи» - Гіппократом, пізніше - Авіценной



- в 1888 р. С.П. Боткін висловив припущення про її інфекційну природу, назвавши її «катаральної жовтяницею» (з 1989 р - «хвороба Боткіна»).

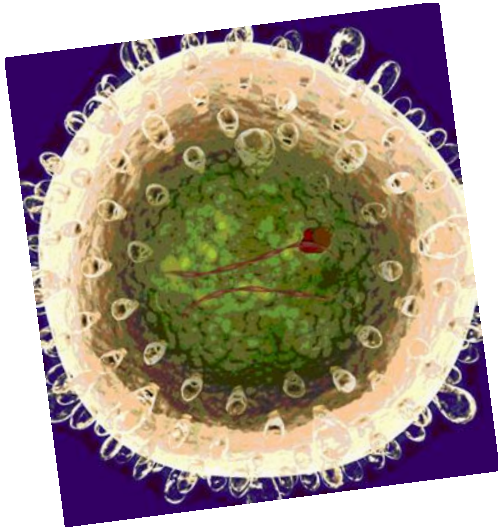
- Починаючи з 30 років XX століття, розрізняють 2 етіологічні і епідеміологічні різні форми вірусного гепатиту:
  1 Інфекційний (фекально-оральний)
  2 Сироватковий (парентеральний)
  У 1947 році Мак-Калум запропонував назвати інфекційний гепатит - А, сироватковий - В.

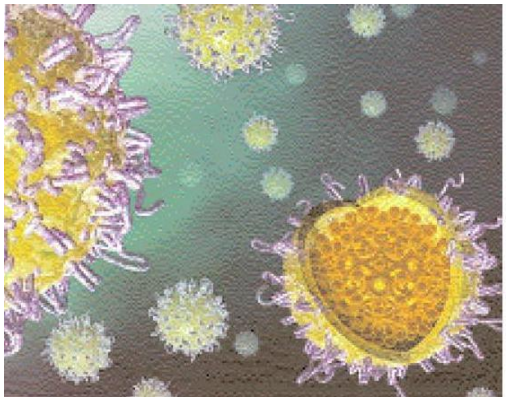


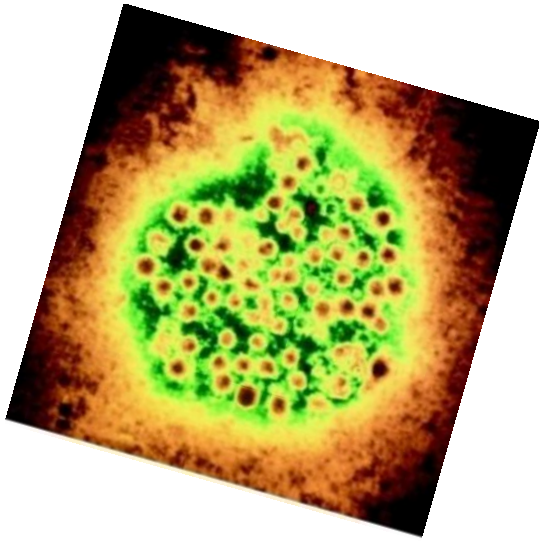
Однак, це було узаконено ВООЗ тільки в 1973 р.
У 1974 році - виділена нова форма ні А, ні В.
У 1977 році був виявлений Дельта-гепатит.

Виділяють вірусні гепатити :

A, B, C, D, E, F, G, TTV, SENV

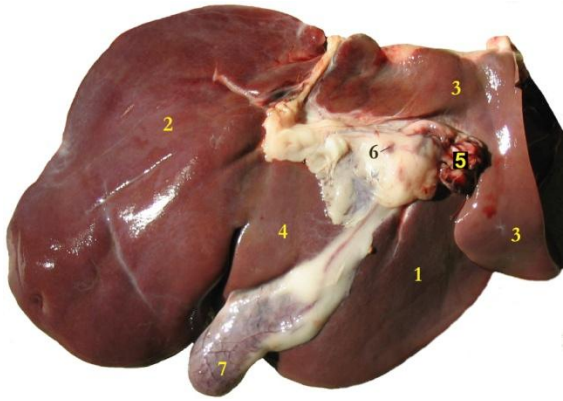




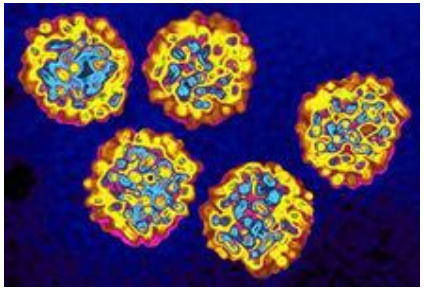


Ознаки, що об'єднують вірусні гепатити:

1. ВГ - всі **антропонози**
2. Два основні шляхи зараження - **парентеральний** і **фекально-оральний**
3. Всі збудники - **досить стійкі в навколишньому середовищі**
4. **Гепатотропність** збудників
5. В основі ураження печінки лежить **цитоліз гепатоцитів**



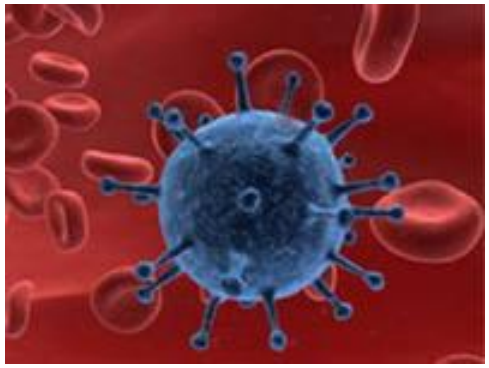
6. Схожість провідних клінічних симптомів



7. Циклічність перебігу типових випадків зі зміною таких періодів хвороби:
інкубаційного, переджовтяничного, жовтяничного, реконвалесценції, залишкових явищ

8. Однотипність змін біохімічних показників

9. Схожість основних принципів лікування



Віруси - збудники гепатитів людини

РНК- віруси						ДНК- віруси		
Родина Picornaviridae	Рід Hepevirus	Родина Paramyxoviridae	Родина Flaviviridae		Рід Deltavirus	Родина Hepadnoviridae	Родина Circinoviridae	Родина Parvoviridae
ВГА (HAV)	ВГЕ (HEV)	ВГF (HFV)	ВГС (HCV)	ВГG (HGV)	ВГD (HDV)	ВГВ (HBV)	ВГTTV (transfusion transmitted virus)	ВГ SENV
Група патогенності								
III	III		II		II	II		
Фекально-оральний механізм зараження			Парентеральний механізм зараження					
Антигенна структура для ідентифікації								
HA-Ag	HE-Ag	Не встановлена.	HC-Ag	Не встановлена	HD-Ag HBs-Ag	HBs-Ag HBc-Ag HBe-Ag HBx-Ag	Не встановлена	Не встановлена

Ентеральні гепатити А, Е

Фекально-оральний механізм зараження

- ***Водний***
- ***Харчовий***
- ***Контактно-побутовий***

Вірусний гепатит «А» (хвороба Боткіна) —

гостре захворювання вірусної етіології, з переважно фекально-оральним механізмом передачі, яке може перебігати в різних клінічних формах і характеризується симптомами загальної інтоксикації, збільшенням печінки і селезінки, часто жовтяницею.

***За оцінками ВООЗ**, **у світі** щорічно реєструється 1,4 мільйона випадків захворювання на гепатит А.*

***У країнах Східної Європи** захворюваність на гепатит А становить 250 на 100000 населення в рік.*

***В Україні** реєструється від 2 до 3-х тисяч випадків захворювання.*

Вірус гепатиту А (HAV) - таксономія

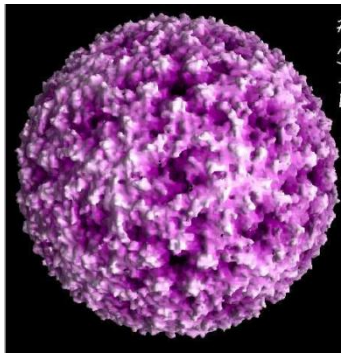
Родина *Picornaviridae* (пікорнавіруси)

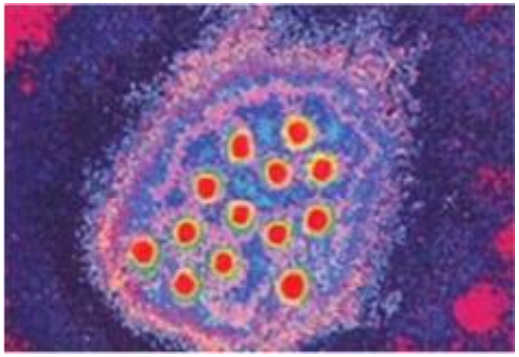
Рід – *Hepatovirus* (Enterovirus)

Тип – *HAV = Hepatitis A virus* (тип 72)

Історичні відомості

- ***1888 р.:*** ***С.П. Боткін*** **описав захворювання.**
- ***1973 р.:*** ***С. Фейстоун*** **– виділив вірус з фекалій хворих за допомогою імунної електронної мікроскопії (IEM).**





Епідеміологія гепатиту А

Антропонозна інфекція

Джерело інфекції **- *хвора людина* (єдине джерело вірусу в природі)**

Механізм передачі **- *фекально-оральний***

***Шляхи* зараження - *водний, аліментарний, контактно-побутовий,* у рідких випадках *парентеральний* (при переливанні донорської крові)**

Заразитися гепатитом А з великою вірогідністю можна в країнах з жарким кліматом, у тому числі тих, де розташовані традиційні місця туризму й відпочинку - країни Африки (включаючи Єгипет і Туніс), Азії (Туреччина, Середня Азія, Індія і Південно-Східна Азія, включаючи острови), деякі країни Південної Америки і Карибського басейну.

Не виключена також можливість зараження при вживанні овочів і фруктів без належної обробки, привезених з цих країн.

Сезонність* - *осінь-зима.

У високо ендемічних регіонах частіше хворіють діти від 3 до 10 років.

Під дією ВГА руйнування гепатоцитів відбувається не за рахунок цитопатичної дії віруса, а внаслідок імунопатологічних процесів за участі Т-лімфоцитів

репродукується в епітелії слизової оболонки тонкої кишки і регіонарних лімфоїдних тканинах

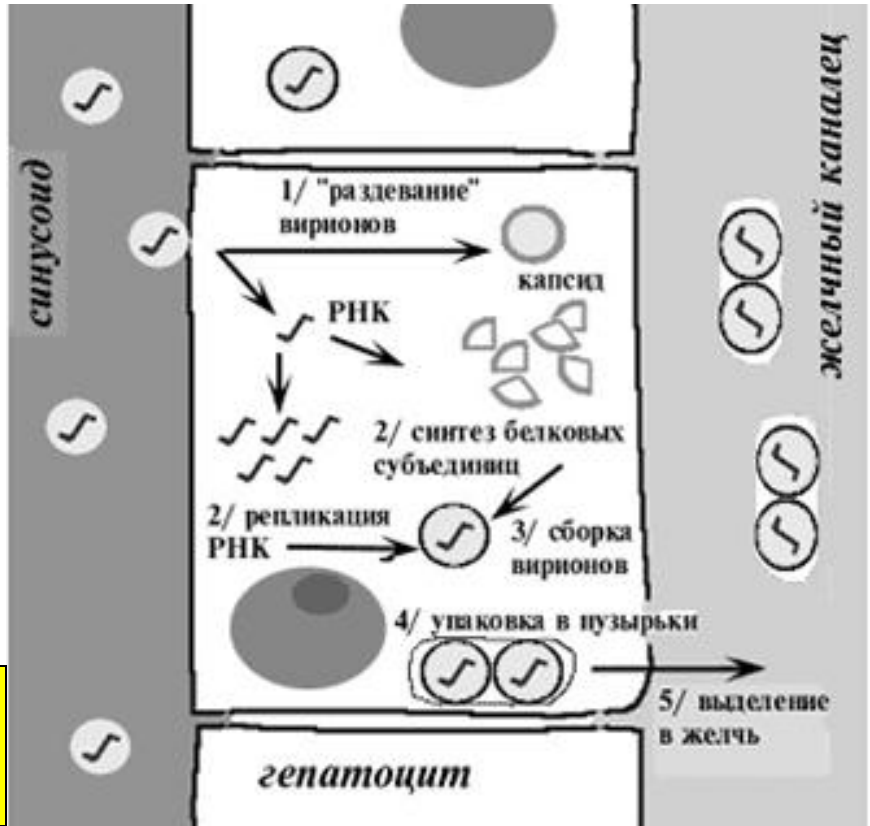
вірусемія

репродукція в гепатоцитах

Некроз гепатоцитів, порушення всіх видів обміну, особливо билирубинового

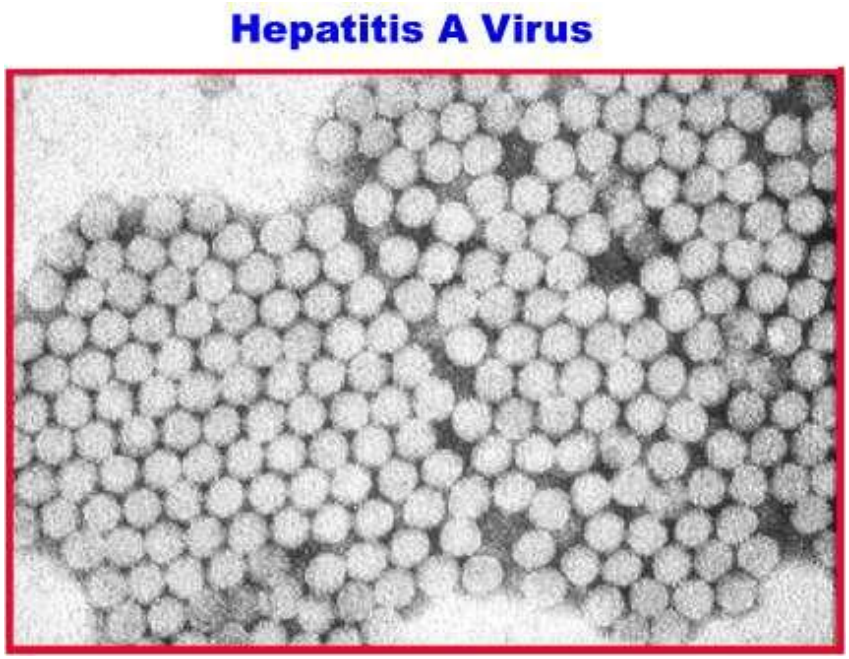
жовтяничне забарвлення шкіри, склер

Вторинна вірусемія і генералізація інфекції



Імунітет

Вірус гепатиту А відрізняється високою імуногенністю, після перенесеного захворювання формується стійкий довічний гуморальний імунітет, зумовлений антитілами класу IgG



Морфологія ВГА

- Форма – ікосаедрична;
- Розмір – 27-32 нм;
- Простий вирус: РНК, білки – протеази і
- полімераза вірусу.

Геном

- Лінійна несегмена однониткова (+) РНК.
- Тип симетрії нуклеокапсида – кубічний

(32 капсомера).

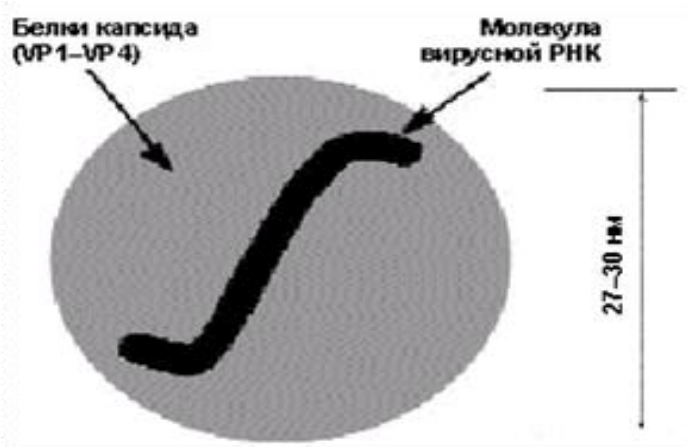
7500 нуклеотидів

Антигенна структура

- *Головний антиген - HA-Ag* –

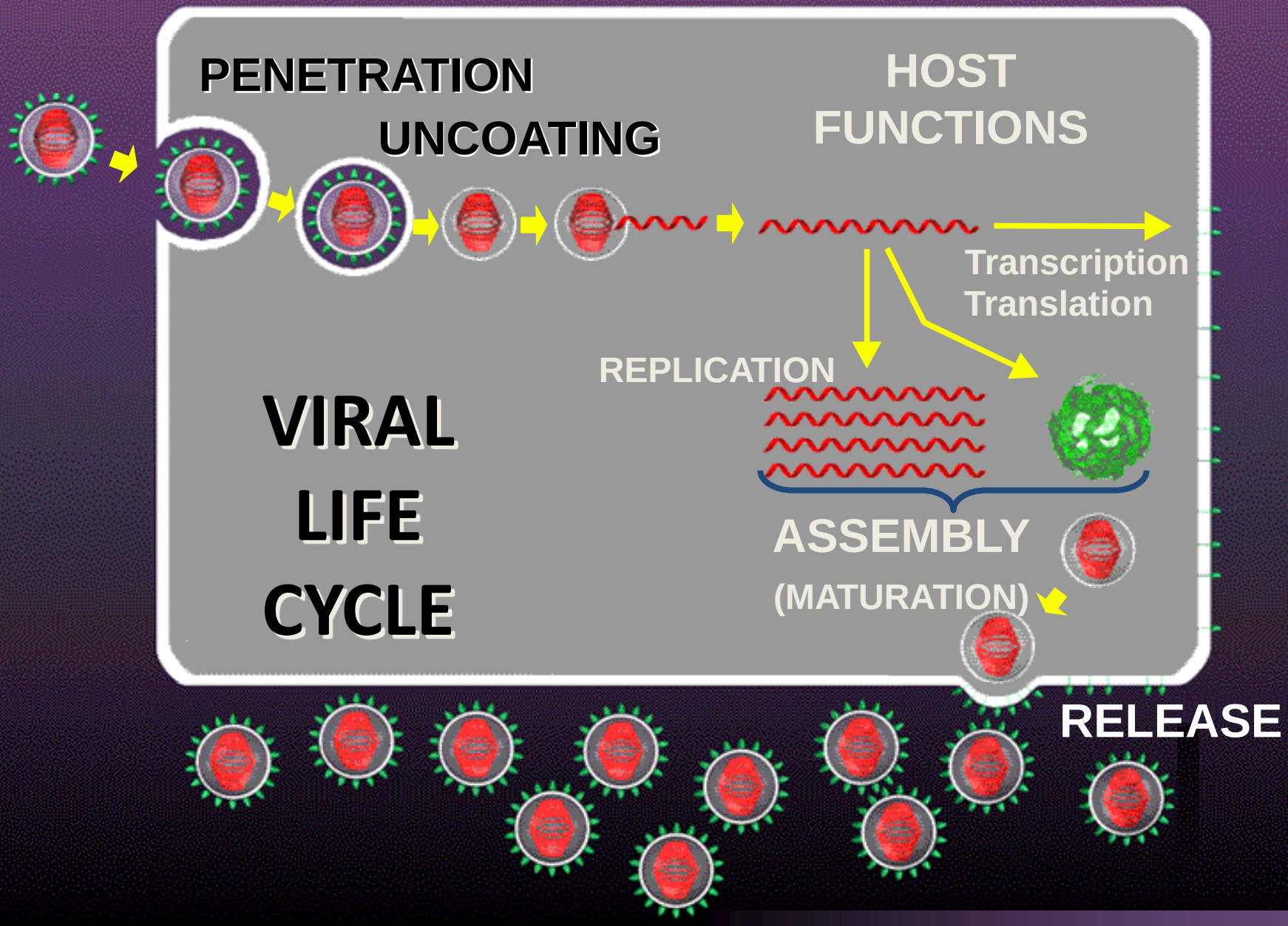
видоспецифічний,

пов'язаний з капсидними білками

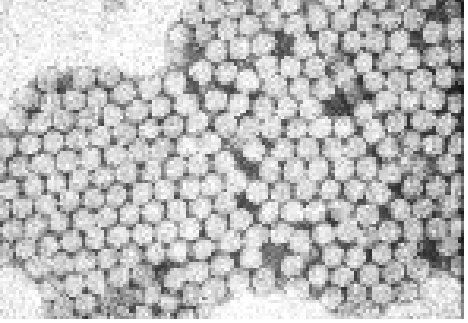


ATTACHMENT

Click after each step to view process



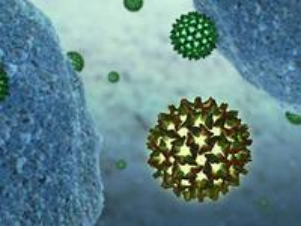
MULTIPLICATION



Культивування ВГА

- В організмі мавп шимпанзе, мармозети після імуносупресивної терапії;
- У перещеплюваних культурах клітин нирки ембріона макаки-резус (FRhK 4), зеленої мавпи (4647), культурах MRS-5, клітинах гепатоми PLC/PRF-5, Hela, Hep-2
- У первинних культурах - фібробласти ембріона людини, нирок африканської зеленої мавпи

В курячих ембріонах і лабораторних тваринах не культивується



Резистентність ВГА

Один з найстійкіших вірусів

Стійкий у зовнішньому середовищі *:*

- **При низькій температурі (-20, - 70^{0}С) - роками,**
- **при кімнатній температурі (21^{0}С) - кілька тижнів,**
- **60^{0}С - 12 годин,**
- **100^{0}С (кип'ятіння)- 5 хвилин;**
- **Виживання у воді (20^{0}С) - 3 дні**
- **Виживання у фекаліях – 30 діб**
- **Виживає у стравах з м'яса й молюсків (темп. 80^{0}С) - 20 хв.**
- **Стійкий до дії кислот, лугів, ефіру;**
- **не інактивується - 20% етиловий спирт**
- **не інактивується - кисле середовище (рН 3.0).**
- **Виживає у розчині формаліну – 3 дні,**
- **Виживає у розчині хлораміну – 30 хв; Часткова загибель вірусу у воді відбувається при концентрації залишкового хлору 0,5-1,5 мг / літр протягом 1 години, повна інактивація – при 2,0 - 2,5 мг / літр протягом 15 хв.,**

Чутливий *до* УФО - гине при ультрафіолетовому опроміненні (1,1 ват) - за 60 секунд.

Чутливий до висушування

Лабораторна діагностика

МАТЕРІАЛ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ – фекалії, сироватка крові, слина, сеча.

1. **СЕРОЛОГІЧНИЙ МЕТОД (основний) – ІФА, РІА, ІЕМ, ІХА (швидкі тести):**

- **специфічні антитіла анти-НА класу IgM**

(**анти-HAV IgM)**. Виявляються протягом перших 3-6 тижнів. Синтезуються у всіх хворих ВГА незалежно від клінічної форми захворювання. Ці антитіла досягають високого титру в перші дні хвороби, поступово знижуючись в титрах. Дозволяють виявити приховані випадки інфекції.

анти-HAV-IgM в сироватці крові з кінця інкубаційного періоду - **маркер гострої інфекції**;

Лабораторна діагностика

- **специфічні антитіла анти-НА класу IgG**

анти-HAV-IgG в сироватці крові з 2-3 тижні хвороби і довічно – **маркер перенесеного гепатиту.**

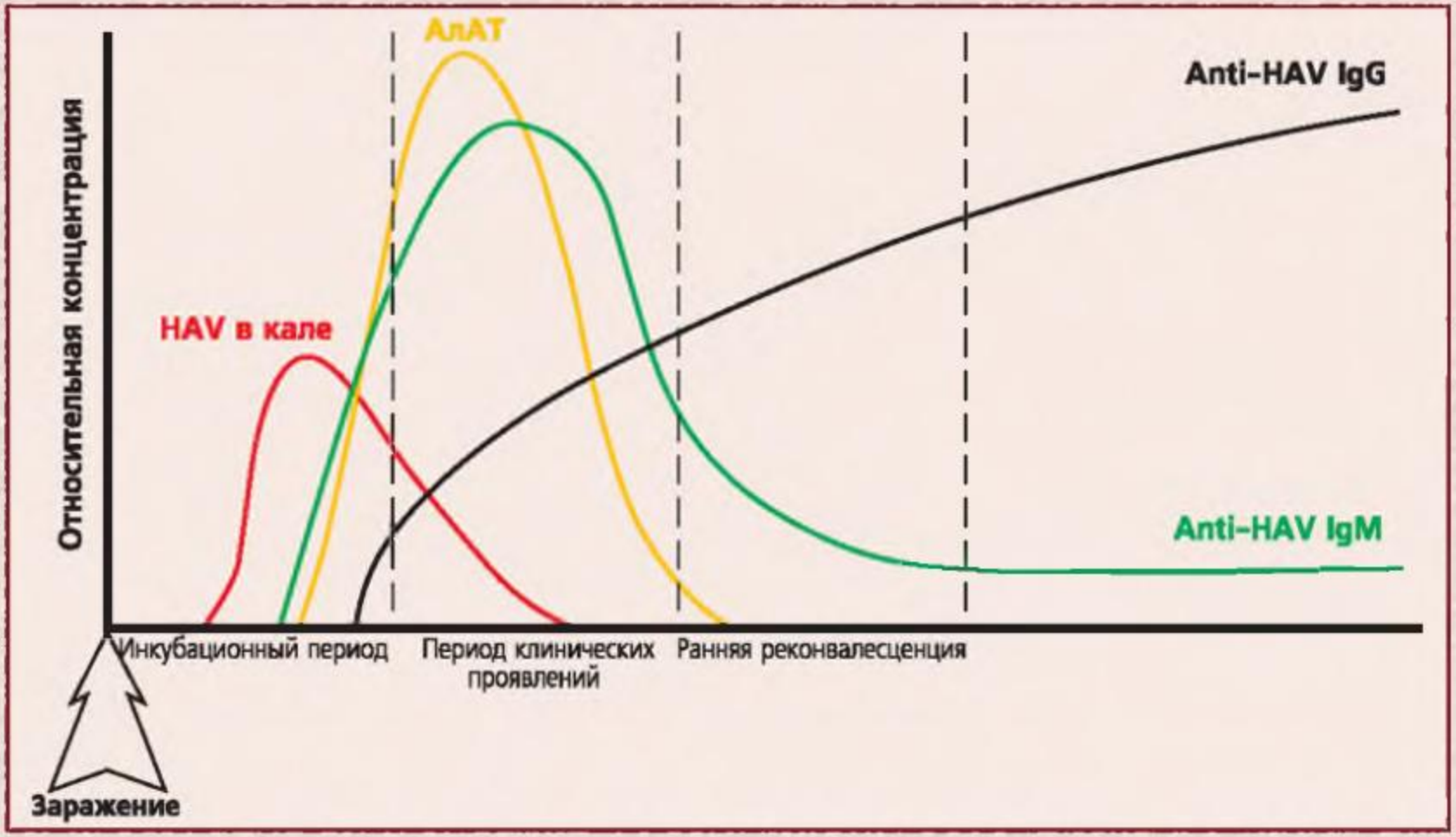
- **Антиген ВГА**

HAV-Ag в фекаліях і в сироватці крові в кінці інкубаційного і переджовтяничному періоді - **маркер гострої інфекції**;

Можлива діагностика імунохроматографічним методом (швидкий тест) на виявлення **HAV-Ag**

2. МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНИЙ МЕТОД – ПЛР:

HAV-РНК в сироватці крові **- маркер гострої інфекції.** Можливе застосування для ранньої діагностики у пацієнтів з імунодефіцитом



Динамика специфических маркеров ВГА (*А. Блюгер, И. Новицкий, 1988*)

Лабораторні маркери при гострому вірусному гепатиті А

Серологические маркеры	Периоды болезни				Период выздоровления	Серологический статус после выздоровления
	Начало инкубационного периода	Конец инкубационного периода	Острая фаза заболевания			
			Активная репликация вирусов	Конец фазы репликации вирусов		
	Сроки выявления маркеров					
	1-2 нед	1-2 нед	2 нед – 3 мес		3-6 мес	Годы
РНК-HAV	–	+	+	–	–	–
Анти-HAV IgM	–	–	+	+	+/–	–
Анти-HAV IgG	–	–	–/+	+	+	+

Профілактика гепатиту А

Неспецифічна профілактика

Покращення санітарно-гігієнічних умов довкілля, безпека харчових продуктів та води, дотримання правил особистої гігієни

Специфічна профілактика

Пасивна - **за епідпоказаннями:** при контакті з хворим – донорський γ-глобулін;

Активна - **вакцина проти гепатиту А культуральна концентрована очищена інактивована адсорбована рідка** (**ГЕП-А-ін-ВАК**): інактивовані формаліном віруси, отримані в культурі перещеплюваних клітин і адсорбовані на гідроокису алюмінію. Вакцина вводиться двократно з інтервалом 6-12 місяців. Щеплення від ГА показані дітям і дорослим, які раніше не хворіли на гепатит А, а також людям з підвищеним ризиком інфікування.

Для того, щоб вирішити питання про необхідність вакцинації, проводиться дослідження крові на наявність anti - HAV IgG. Якщо ці антитіла виявляються в крові, то це означає наявність імунітету до вірусу, тобто ризик інфікування дорівнює нулю і вакцинація від гепатиту А не потрібна. Якщо антитіл немає, то ризик є.

Специфічне лікування **не розроблено.**

Вірусний гепатит Е

антропонозна інфекція з фекально-оральним механізмом передачі збудника і переважним ураженням печінки.

Збудник ВГЕ (HEV) – РНК-вірус простої будови.

Вперше описаний М.С. Балаяном у 1983 р.

Гострий гепатит Е *- гостра інфекційна хвороба, яка за клінічними проявами подібна до гепатиту А, звичайно має доброякісний перебіг, однак* ***у вагітних та породіль характеризується важким перебігом*** *з частим розвитком печінкової енцефалопатії і високою летальністю. Небезпечний для плода.*

Джерело інфекції – хворий на гепатит Е (можливо, свині).

Основні фактори передачі – ВОДА,

продукти харчування.

Інкубаційний період 2-6 тижнів.

Захворювання супроводжується

помірним ураженням печінки,

інтоксикацією і, рідше, жовтяницею.

На відміну від ВГА, **ВГЕ руйнує гепатоцити при репродукції (цитопатогенна дія)**

Характерною ознакою хвороби, на відміну від інших гепатитів, є **холестаз**.

Холестаз - припинення відтоку жовчі

Хворіють частіше люди молодого і середнього віку, **14-40 років.**

HEV-гепатит широко поширений в країнах з теплим кліматом (Південно-Східна і Центральна Азія, Центральна Америка).
В Європі гепатит Е реєструються рідко, зазвичай серед осіб, які прибули з ендемічних районів.
Випадків вирусоносительства і хронізації при гепатиті Е не встановлено.

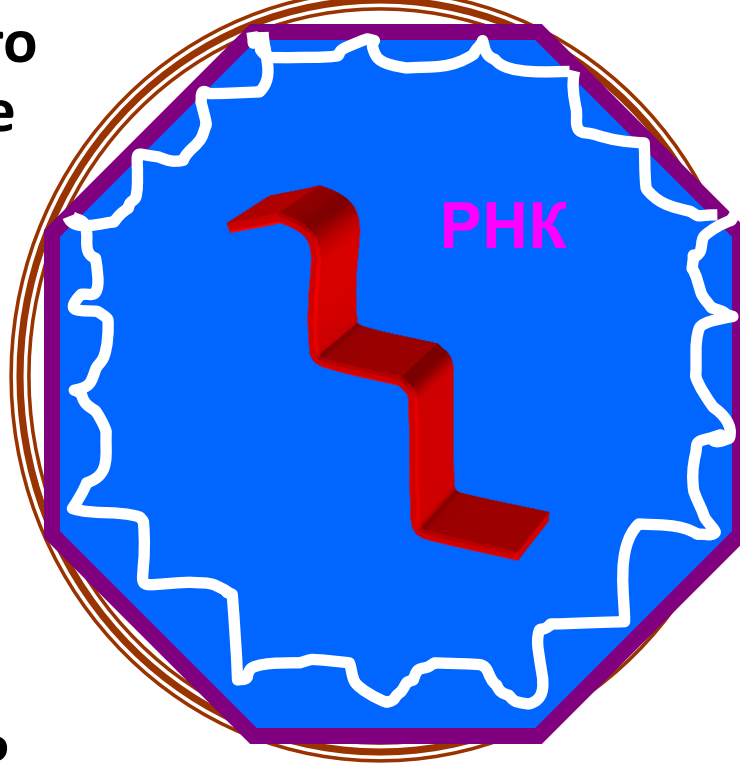
Після перенесеного захворювання залишається стійкий, довічнний ІМУНІТЕТ, який обумовлений вірусонейтралізуючими антитілами і Т-клітинами пам'яті.
Перехресний імунітет між гепатитом Е і гепатитом А не виникає.

ВГЕ (HEV) натепер віднесений до окремого роду гепевірусів Hepevirus (hepatitis E-like viruses)

До 1997 р. HEV відносили до

родини Caliciviridae

роду Calicivirus



діаметр віріону - 27-38 нм.

Тип симетрії капсиду – ікосаедр.

2 структурні білки – капсидний протеїн СР 72 кДа та

маленький імунореактивний білок 1,5 кДа

ГЕНОМ - однониткова лінійна нефрагментована РНК+

7500 нуклеотидів.

Визначено 4 генотипи ВГЕ

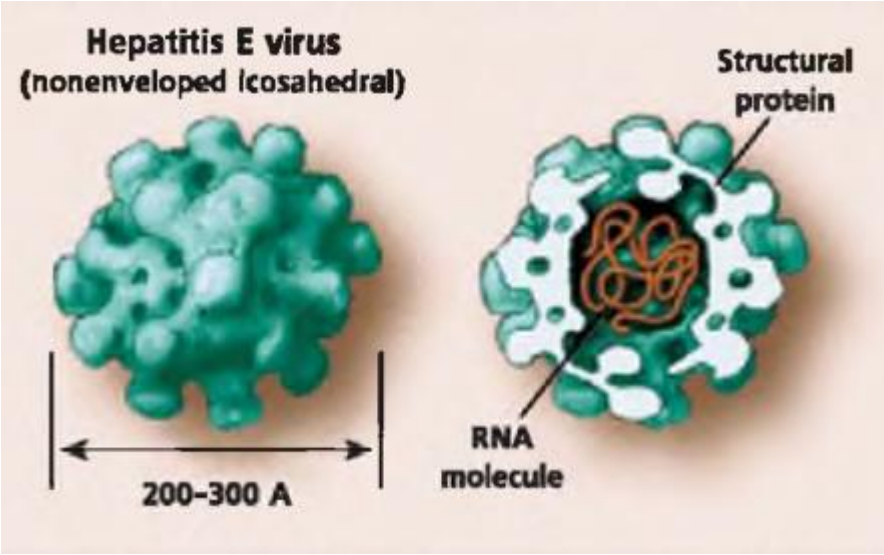
Вірус гепатиту Е (HEV) – таксономія і будова

Культивування ВГЕ

Не культивується в клітинних культурах

Резистентність ВГЕ

здатний тривалий час зберігатися при низьких температурах (мінус 20^0C).
При 0°C і вище швидко руйнується, не вітрімує повторного заморожування-відтавання;
чутливий до хлор- і йодвмістких дезинфікуючих речовин.



Лабораторна діагностика гепатиту Е

МАТЕРІАЛ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ – фекалії, сироватка крові.

1. **Серологічна діагностика – виявлення в сироватці крові специфічних антитіл анти-HEVIgM та анти-HEVIgG методом ІФА . Можливо застосування імуноблотингу з рекомбінантними антигенами ВГЕ**
2. **Виявлення АГ ВГЕ у фекаліях хворого**
3. **Індикація РНК ВГЕ в гострому періоді захворювання методами ПЛР та молекулярної гібридизації**

Лабораторні маркери при гострому вірусному гепатиті Е

Серологические маркеры	Периоды болезни				Период выздоровления	Серологический статус после выздоровления
	Начало инкубационного периода	Конец инкубационного периода	Острая фаза заболевания			
			Активная репликация вирусов	Конец фазы репликации вирусов		
	Сроки выявления маркеров					
	1–2 нед	1–2 нед	2 нед – 3 мес		3–6 мес	Годы
РНК–HEV	–	+	+	–	–	–
Анти–HEV IgM	–	–	+	+	+/–	–
Анти–HEV IgG	–	–	–/+	+	+	+

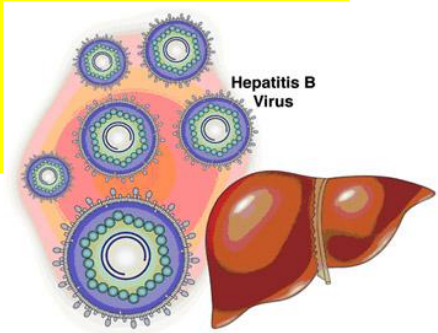
Парентеральні гепатити

B, C, D, F, G, TTV, SEN

- **парентеральний**
- **статевий**
- **анте-, пери-, постнатальний**
- **Гемоперкутанний** (кровоконтактний)

Гепатит В (*раніше сироватковий гепатит*) – **інфекційне вірусне захворювання з парентеральним механізмом передачі, що характеризується ураженням печінки з розвитком симптомокомплексу гострого і хронічного гепатиту.**

Вважається, що в усьому світі 2 мільярди людей мають ознаки інфекції ВГВ в минулому або сьогодні і 240 млн є постійним носіями поверхневого антигену (HBsAg) вірусу гепатиту В.
Майже половина світового населення живе в районах з високою ендемічністю ВГВ.
У світі близько 650 000 осіб помирають щороку від ускладнень ХГВ.



ВІРУС ГЕПАТИТУ В - таксономія

Родина – *Hepadnoviridae* (лат. *hepa* – печінка, англ. *dna* – ДНК)

Рід – *Orthohepadnovirus*

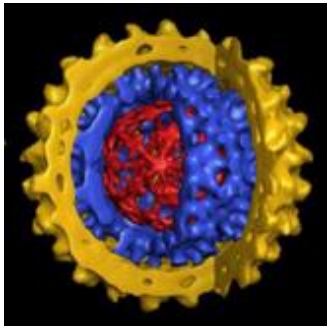
Тип – HBV *(Hepatitis B virus)*

Історична справка

1965 г.: ***Б. Блюмберг*** **–** з крові австралійського аборигена виділив **HBs-Ag** («**австралійський антиген**»).

1970 г.: ***Д. Дейн*** **–**
вірус гепатиту В
у крові хворих
(«частки Дейна»).

1973 р. – офіційна назва
Гепатит В,
збудник - HDV



Епідеміологія

Джерело інфекції – хворі і вірусоносії.

Механізми передачі вірусу : черезшкірний і слизово-

контактний (контакт з інфікованою кров'ю, слиною, менструальними і вагінальними виділеннями, спермою та іншими рідинами організму).

Низька інфікуюча доза.

ВГВ є висококонтагіозною інфекцією.
Поширенню хвороби сприяє те, що в частині випадків вона має безсимптомний перебіг.

Групи ризику

1. Реципієнти крові/тканин.
2. Пацієнти на гемодіалізі.
3. Медичні працівники, діяльність яких передбачає проведення процедур, що становлять ризик інфікування (хірурги, травматологи, акушер-гінекологи, лаборанти, маніпуляційні медсестри та ін.), а також працівники служб надзвичайних ситуацій в разі поранення гострими інструментами або попадання на слизові оболонки крові, що інфікована ВГВ.
4. Пацієнти з підвищеним рівнем активності АЛТ нез’ясованої етіології.
5. Особи, які споживали/споживають ін’єкційні наркотики.
6. Особи, які є ВІЛ-позитивними.

Групи ризику

7. Особи, які перебували в закладах позбавлення волі впродовж останніх 6 міс; в’язні.
8. Особи, які отримали медичну чи стоматологічну допомогу в країнах, де ВГВ є поширеним, а інфекційний контроль є низьким.
9. Особи, у яких є татуювання або пірсинг.
10. Особи, які мали статевого партнера/побутові контакти з особою, яка інфікована ВГВ.
11. Чоловіки, які мають сексуальні стосунки з чоловіками.
12. Працівники комерційного сексу.
13. Транссексуали.

Патогенез ГВ:

вірус реплікується в регіонарних л / в

в кишечник через портальну вену

в кров

клітини печінки

гострий дифузний гепатит

ураження гепатоцитів і ретикулоендотеліальних елементів печінки

зниження дезінтоксикаційної і бар'єрної функції печінки

Пошкодження гепатоцитів за рахунок імунопатологічних механізмів, а не за рахунок ЦПД.

порушення білкового, вуглеводного і пігментного обміну

Морфологія ВГВ

Форма віріона – сферична;

Діаметр – 42-45 нм;

тип симетрії- кубічний,

180 капсомерів

Складна будова:

Серцевина (нуклеокапсид=core) – ікосаедр;

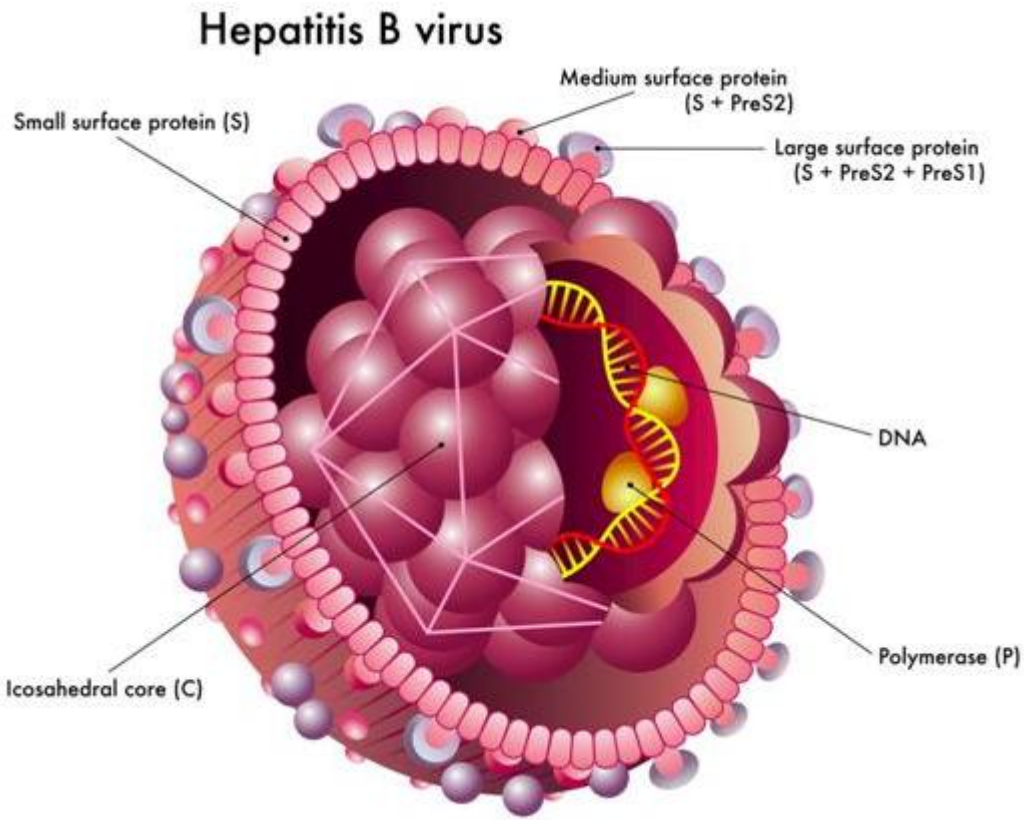
Вміщує вірусні білки-антигени –

HBcAg та **HBeAg**,

ДНК, білки - Р протеїн, ДНК-полімераза

Морфологія ВГВ

Складна будова:
Суперкапсид завтовшки 7 нм.
Це ліпопротеїн, 2 шари – фосфоліпіди та поверхневий антиген HBsAg - поверхневий протеїн , який складається з 3 білків –
головного SHBs,
середнього MHBs
довгого LHBs



Геном ВГВ

Кільцьова дволанцюгова молекула ДНК

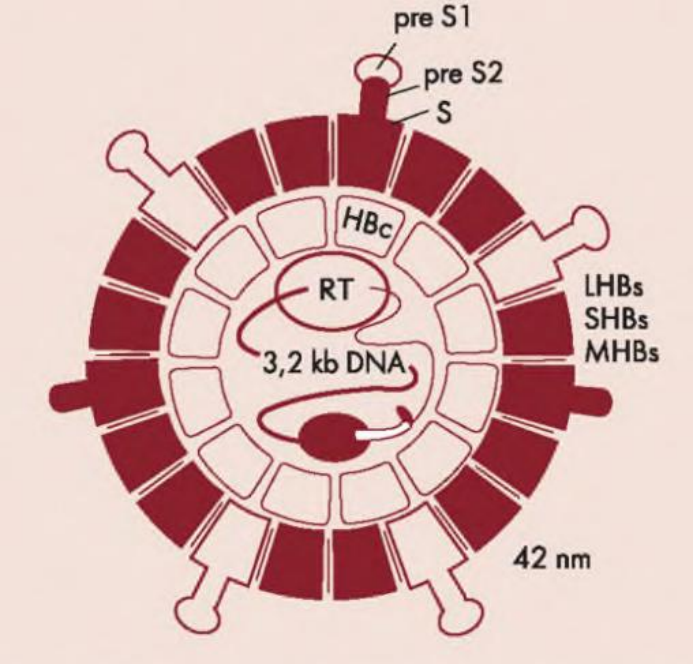
(«+ ланцюг» на 30% коротший за «-ланцюг»);

3200 пар нуклеотидів,

4 гена (S, C, P, X),

регуляторні послідовності, які забезпечують синтез білків та реплікацію вірусу,

9 генотипів (від A до I)



Відомі геноми HBV чотирьох основних субтипов, названі по поєднанню антигенних епітопів HBsAg: adw, ayw, adr, ayr. Субтипи вірусу мають різне розповсюдження в регіонах світу.

Резистентність вірусу гепатиту В

<u>відрізняється високою стійкістю до низьких і високих температур, багатьох дезінфектантів.</u>

- **витримує температуру - 20 °С протягом 10 років і більше.**
- **стійкий до тривалого (18 год) впливу кислого середовища (pH 2,3),**
- **зберігає антигенну активність протягом**

30 хв при впливі 70% спирту,

7 днів при впливі 1,5 % розчину формаліну,

24 год при впливі 2 % розчину фенолу

5 год - ефіру й хлороформу.

- **Інактивується при**

кип'ятінні через 10 хв,

автоклавуванні протягом 30 хв, при впливі бета-пропіолактона.

Антигенна структура

1. *HBs-Ag (superficiales – поверхневий, австралійський антиген)* – білок зовнішньої оболонки.

ОСНОВНИЙ АНТИГЕННИЙ МАРКЕР ВГВ.

Включає 2 фрагмента: preS1 - імуногенний, preS2 - рецепторний. Розрізняють 4 субтипа: adw, adr, ayw, ayr.

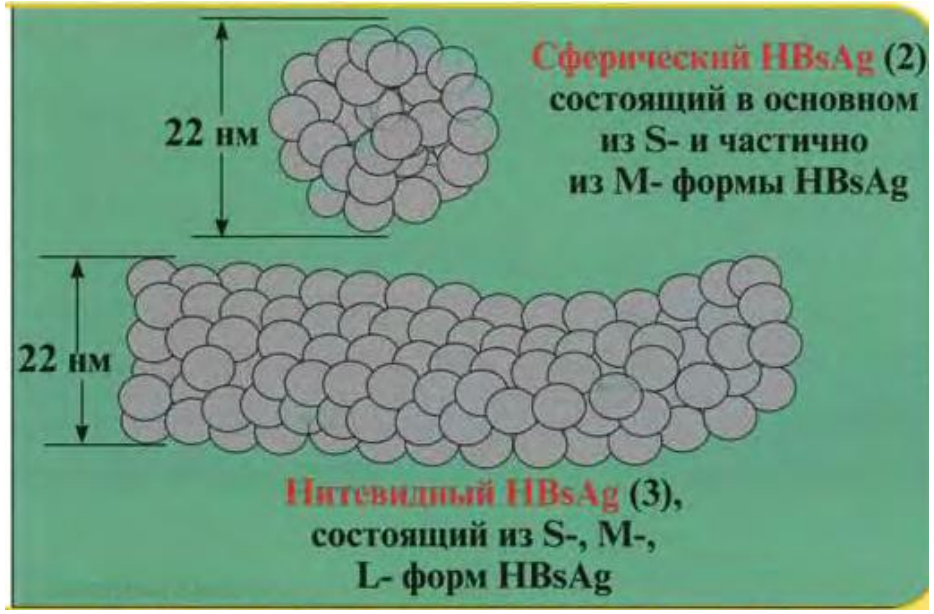
Поліпептид preS1 володіє імуногенними властивостями і використовується для приготування вакцини.

Поліпептид preS2 грає важливу роль в прикріпленні вірусу до гепатоцитів, обумовлює хронізацію хвороби і аутоімунні ускладнення.

HBs-Ag з'являється в крові через 1,5 місяці після інфікування. Може виявлятися в цитоплазмі гепатоцитів, у складі віріонів та у вільному стані у сироватці крові.

Висока частота мутацій в геномі ВГВ призводить до великої кількості субтипів австралійського антигену (14)

В сироватці , поруч з частками Дейна, HBs-Ag утворює сферичні та ниткоподібні форми.
Дрібні сферичні частинки діаметром 22 нм та тубулярні форми розміром 22 × 50-230 нм – частки вільної оболонки HBs-Ag.
Ці частки не містять вірусної ДНК і є неінфекціними.



Антигенна структура

2. *HBcAg (cor –* серцевина) - серцевинний антиген білкової природи.

В крові у вільному вигляді не визначається, тільки в ядрах або цитоплазмі гепатоцитів як маркер реплікації вірусу в клітинах печінки.

Антиген HBcAg у вільній формі локалізований в ядрі гепатоцитів, експресується і виявляється на поверхні заражених гепатоцитів.

HBcAg не виявляється в сироватці крові хворого у вільній формі

При попаданні в кров HBcAg трансформується в HBeAg.
Це свідчить про високу інфекційну небезпеку хворого.

Антигенна структура

3 HBeAg (антиген інфекціозності) **- конформаційно змінена форма HBcAg. Асоційований з ДНК-полімеразою вірусу.**

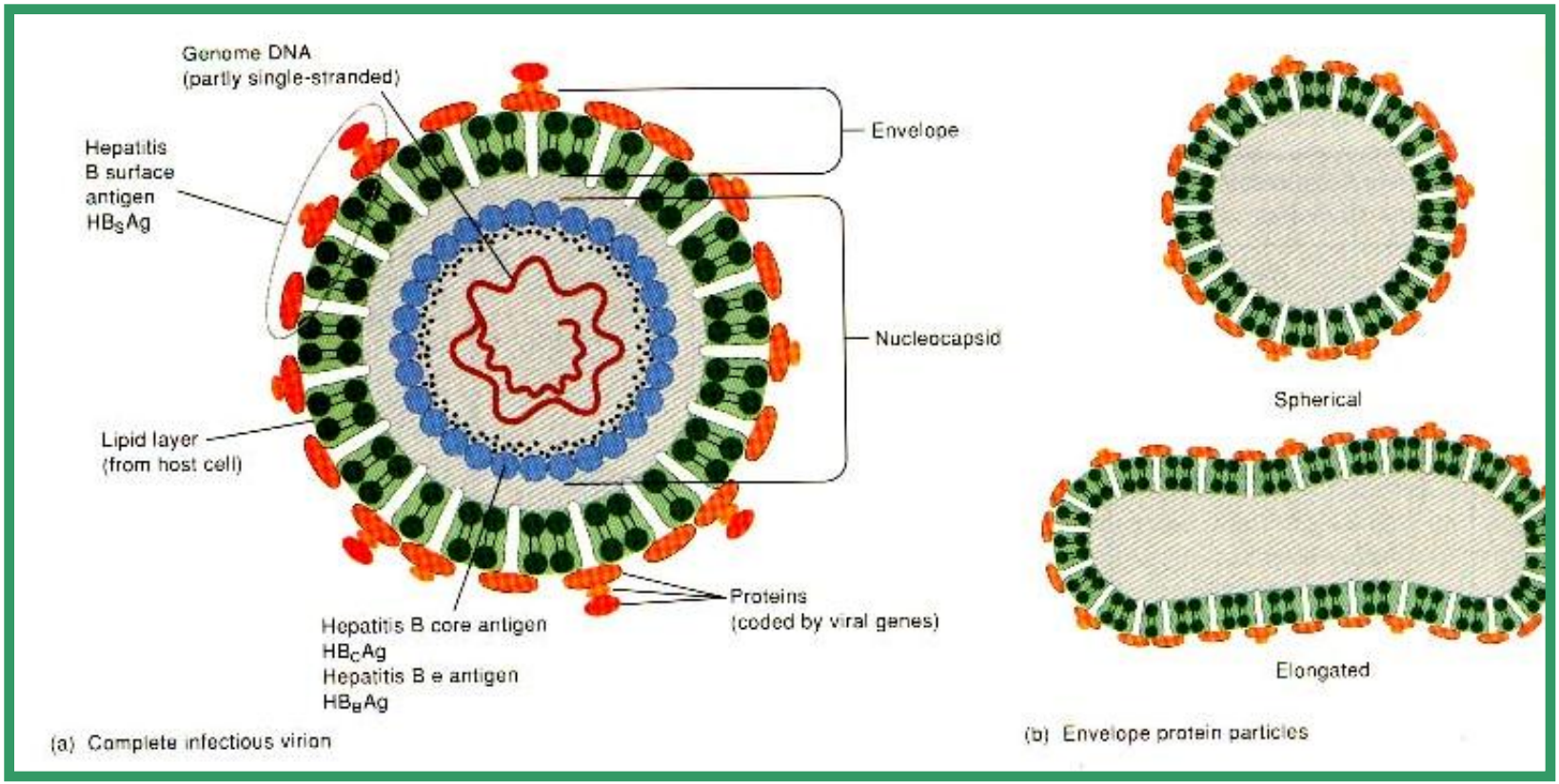
Виявляється у вірионах і сироватці крові.

Індикація HBeAg в крові підтверджує наявність HBcAg в гепатоцитах (показник активної інфекції).

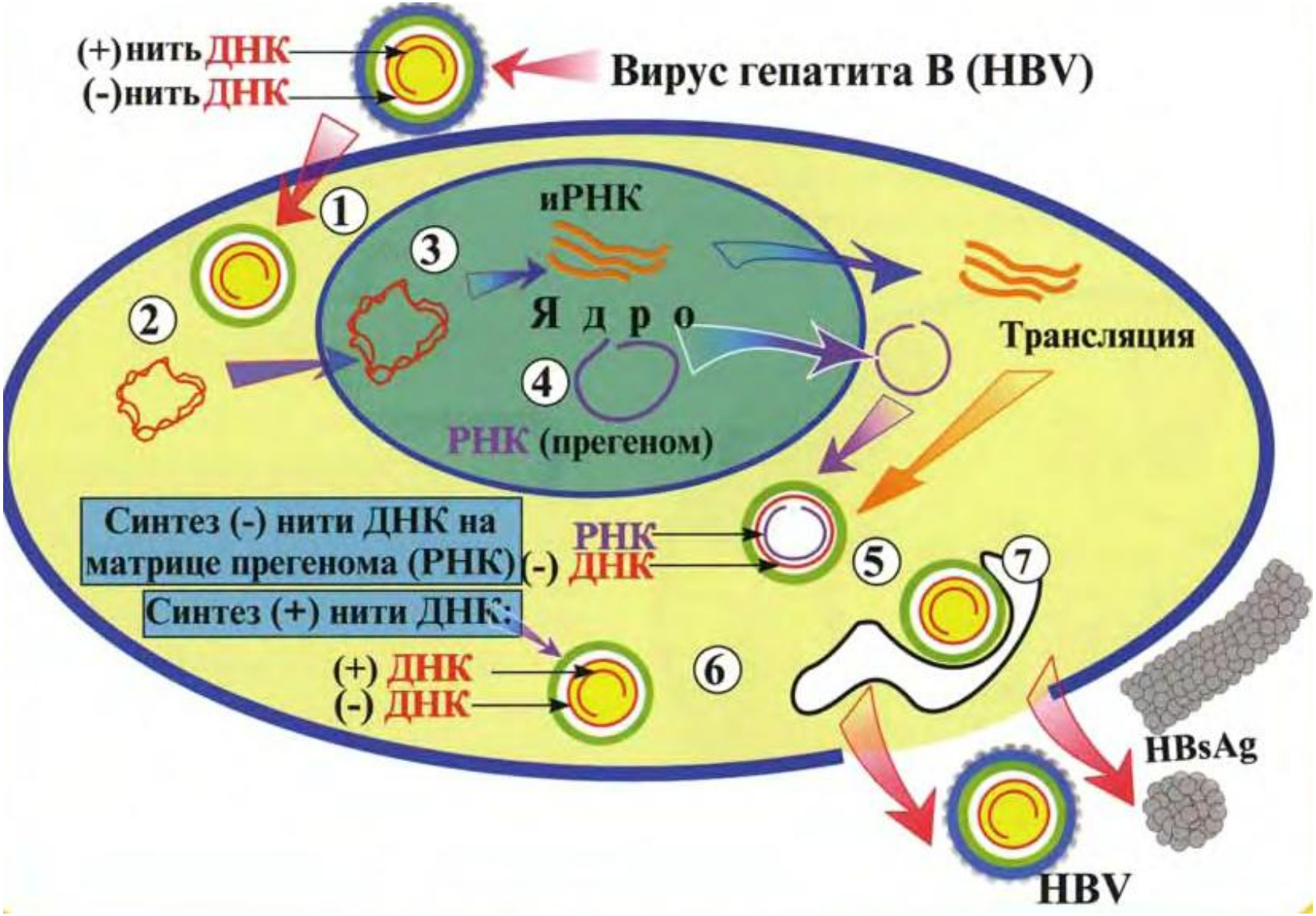
Поява в крові HBe-Ag - маркер реплікації вірусу.

4 HBxAg - білковий серцевинний антиген, маловивчений, опосередковує злоякісну трансформацію гепатоцитів.

Антігени ВГВ забезпечують формування загального перехресного імунітету до всіх субтипу вірусу.

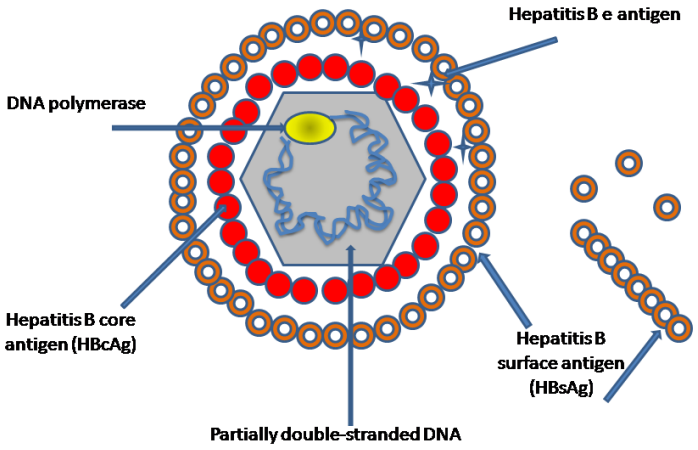

Genome DNA
(partly single-stranded)
Envelope
Hepatitis
B surface
antigen
HB_SAg
Nucleocapsid
Lipid layer
(from host cell)
Proteins
(coded by viral genes)
Hepatitis B core antigen
HB_CAg
Hepatitis B e antigen
HB_EAg
(a) Complete infectious virion
Spherical
Elongated
(b) Envelope protein particles

Особливості репродукції ВГВ



Особливістю продуктивної вірусної інфекції є те, що ВГВ сам не володіє цитопатичним ефектом і не руйнує гепатоцит.

Пошкодження опосередковується CD8 Т-лімфоцитами, які взаємодіють з HBc-Ag, який накопичився на поверхні заражених гепатоцитів, що викликає цитопатичну реакцію.



Імунітет

Постінфекційний імунітет - клітинний, слабонапружений, нетривалий.

Культивування ВГВ

- Не культивується в курячих ембріонах, лабораторних тваринах і клітинних культурах
- Розмножується тільки в організмі людини та людиноподібних мавп
- Можна відтворити інфекцію ВГВ на шимпанзе (за винятком симптому жовтяниці)

Резистентність

Стійкий до низьких і високих температур, хімічних і фізичних дій:
Кімнатна температура - 3 місяці,
в холодильнику - 6 місяців,

в замороженому вигляді (-20^{0}С) - 15-20 років,

при кип'ятінні - 30 хвилин,

автоклавуванні (120^{0}С) - 5 хвилин,
в сухожіровій шафі (180^{0}С) - 1 години;

2% розчин хлораміну - 2 години,

1,5% розчині формаліну - 7 днів.
У висушеній плазмі - 25 років.

Вірус гине при обробці 3% H_2O_2,

5% хлораміном,

при УФ-опроміненні,

при обробці сухим жаром при 180 С протягом 60 хвилин.

Лабораторна діагностика ВГВ

МАТЕРІАЛ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ – сироватка крові, слина, сеча, сперма, секрет вагіни, синовіальна рідина, спинномозкова рідина, грудне молоко.

Специфічна діагностика базується на виявленні в гострому періоді методом ІФА

1. **анти-HBsAg-IgM, анти-HBeAg-IgM, анти- HBcAg-IgM.**

Наявність тільки **анти-HBsAg-IgG** може бути результатом попередньої вакцинації або раніше перенесеної інфекції.

2 HBeAg

Методом ПЛР в сироватці крові

3 ДНК HBV . Це особливо важливо при обстеженні безсимптомних носіїв антигену **HBsAg**

Маркери гострого ГВ:

- **ДНК віруса, ДНК-pol;**
- **Анти-HBcIgM;**
- **HBe-Ag;**
- **HBs-Ag.**

Лабораторні маркери при гострому вірусному гепатиті В

Серологические маркеры	Периоды болезни				Период выздоровления	Серологический статус после выздоровления
	Начало инкубационного периода	Конец инкубационного периода	Острая фаза заболевания			
			Активная репликация вирусов	Конец фазы репликации вирусов		
	Сроки выявления маркеров					
	4–8 нед	1–2 нед	2 нед – 3 мес		3–6 мес	Годы
ДНК–HBV	–	+	+	–/+	–	–
HBsAg	–	+	+	+	+/–	–
HBeAg	–	+	+	–	–	–
Анти–HBc IgM	–	–	+	+	+/–	–
Анти–HBc (суммарные)	–	–	+	+	+	+
Анти–HBe (суммарные)	–	–	–	+	+	+/–
Анти–HBs (суммарные)	–	–	–	–	–/+	+

Специфічна профілактика

Пасивна **для екстреної профілактики - НВ-імуноглобулін;**

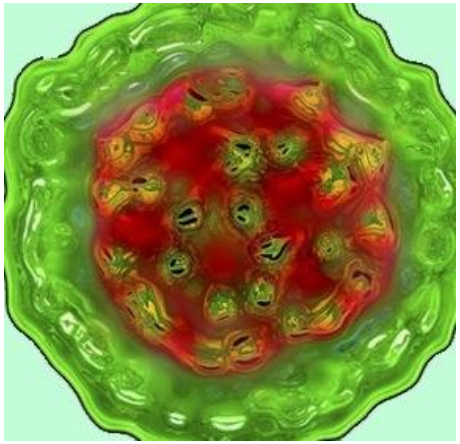
Активна **- для планової профілактики – рекомбінантна вакцина (генно-інженерна вакцина, вироблена шляхом вбудовування гена, що кодує HBsAg, в дріжджові клітини; сорбирована на ад'юванті) для в / м введення.**

Вірус гепатиту D (HDV) - таксономія

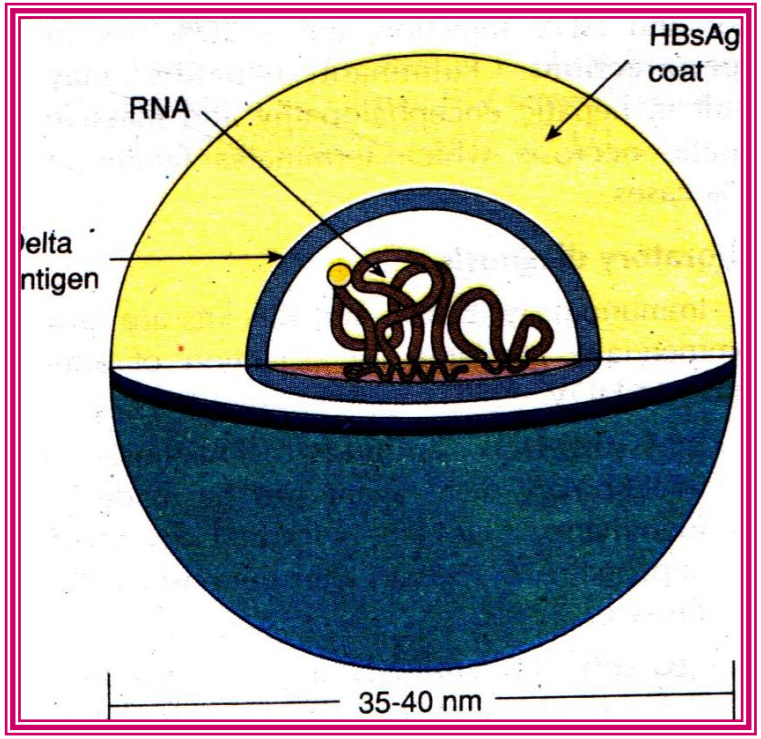
HDV - РНК-вірус роду Deltavirus, не належить до жодної родини.

Його виділяють тільки від пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В.

Вірус гепатиту D вперше був виявлений в 1977 р. Різетто в ядрах гепатоцитів під час незвично важкого спалаху сироваткового гепатиту в Південній Європі.



HDV – це сферичні частки (d = 28-39 нм).
Віріон вкритий зовнішньою оболонкою, яка включає значну кількість HBs-Ag HBV.
Геном вірусу - однониткова кільцева молекула РНК. 1700 нуклеотидів.
Антигени HDV - білки оболонки (дельта-антиген HDAg) та HBs-Ag

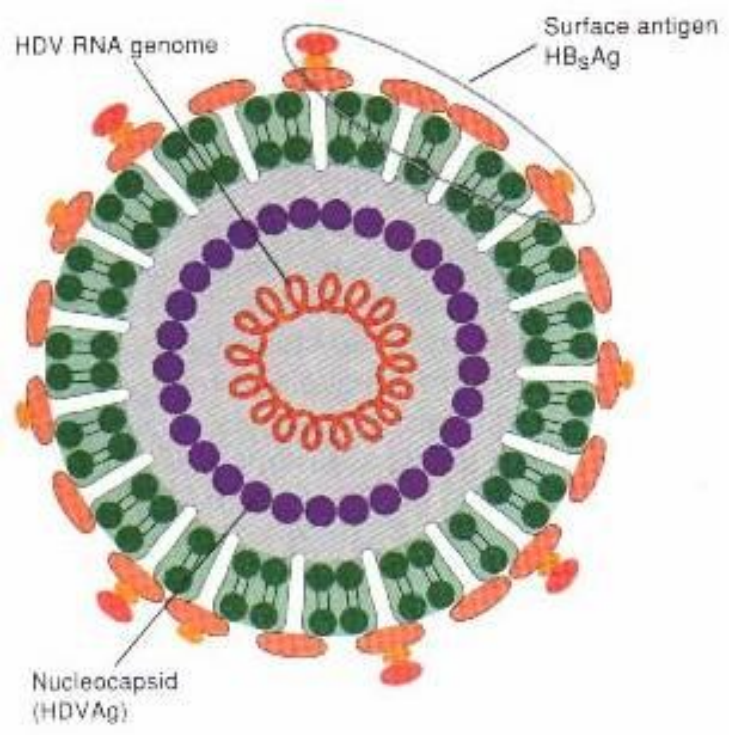


ВГD є сателітом ВГВ, дефектним РНК-вірусом, схожим на віроіди.

Високопатогенний агент, проявляє пряму цитопатичну дію на гепатоцити

Дефектність вірусу гепатиту D проявляється в повній залежності від наявності вірусу гепатиту В. Відповідно, моноінфекція вірусом гепатиту D неможлива. **Гепатит D розвивається тільки при одночасному інфікуванні ВГВ + ВГD і може перебігати у вигляді ко-інфекції або суперінфекції**

Коінфекція - одномоментне інфікування HBV і HDV, суперінфекція - зараження HDV носія HBV. Наявність дельта-інфекції ускладнює перебіг HBV-гепатиту і погіршує прогноз.



Епідеміологія

Гепатит D – антропонозна інфекція. Природного резервуару серед тварин не виявлено.

Джерело ВГD - хворі на гостру або хронічну форму HDV-HBV інфекції і вірусоносії.

Фактори передачі вірусу - через кров, сперму.

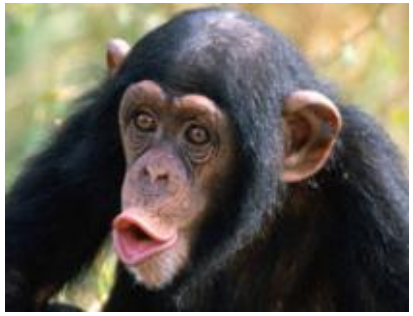
Шляхи передачі - можлива при медичних маніпуляціях, статевих, побутових контактах і вертикально; можливо, трансмісивно.

Але доза інфікування HDV значно вище в порівнянні з HBV.

ВГD розповсюджений повсюдно. Біля 5% носіїв ВГВ у світі інфіковані **ВГD.** Найбільш інфіковано населення Південної Америки, Екваторіальної Африки, деяких островів Тихого океану, а також Південної Італії, Румунії.

Інкубаційний період: приблизно 8-10 тижнів.

Імунітет: довічний



Культивування ВГD

Не культивується в культурах клітин самостійно, але з’явились повідомлення про можливе культивування на

клітинах гепатоми людини (HUH-7) і клітинах нирок мавпи (COS-7).

Вірус можна культивувати на людиноподібних мавпах - носіях HBsAg та лісних бабаках - носіях власного вірусу гепатиту WHV.

Резистентність

Дельта-антиген відносно стійкий до впливу фізико-хімічних чинників, аналогічно ВГВ.
Стійкий до дії кислот, нуклеаз, сечовини, нагрівання.
Чутливий до дії лугів та протеаз

Специфічна профілактика

Пасивна **- для екстреної профілактики – НВ-імуноглобулін;**
Активна **– генно-інженерна вакцина (Инфанрикс) проти ВГВ захищає і проти ВГD.**

Лабораторна діагностика гепатита D

МАТЕРИАЛ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ – кров.

1. ***Серологічна*** **(основна) – ІФА:**

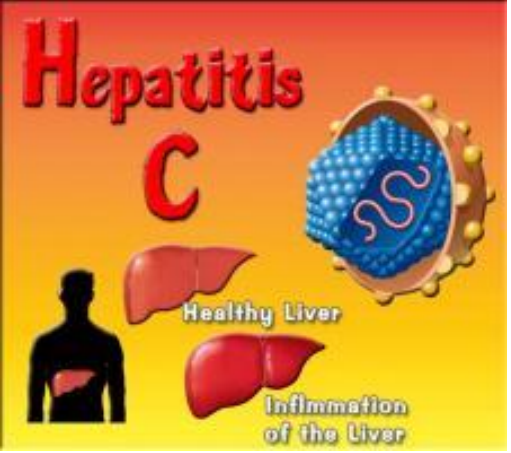
Визначення антитіл анти-HDV IgM та анти-HDV IgG в сироватці крові;

2. Визначення дельта-антигену HDV Ag в біопсійному мареріалі гепатоцитів методом РІФ

3. Молекулярно-генетична **– ПЦР або молекулярна гібридизація: HDV-РНК в гепатоцитах**

Лабораторні маркери при ВГВ – ВГD коінфекції

Серологические маркеры	Периоды болезни				Период выздоровления	Серологический статус после выздоровления
	Начало инкубационного периода	Конец инкубационного периода	Острая фаза заболевания			
			Активная репликация вирусов	Конец фазы репликации вирусов		
	Сроки выявления маркеров					
	2–8 нед	1–2 нед	2 нед – 3 мес		3–6 мес	Годы
ДНК–HBV	–	+	+	–	–	–
HBsAg	–	+	+	+	+/–	–
HBeAg	–	+	+	–	–	–
Анти–HBc IgM	–	–	+	+	+/–	–
Анти–HBc (суммарные)	–	–	+	+	+	+
Анти–HBe (суммарные)	–	–	–	+	+	+/–
Анти-HBs (суммарные)	–	–	–	–	–/+	+
РНК–HDV	–	–/+	+/–	–	–	–
HDVAg	–	+	+/–	–	–	–
Анти–HDV IgM	–	–	+	+/–	–	–
Анти–HDV (суммарные)	–	–	+	+	+	+/–



Вірусний гепатит С (ГС)

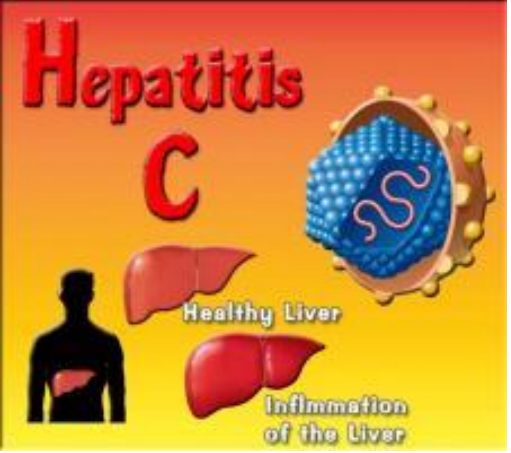
одна з найнебезпечніших вірусних хвороб печінки.

- **За оцінками експертів ВООЗ в світі на хронічний гепатит С страждає біля 150 млн. осіб, а 350 тис. щорічно помирає.**
- **В Україні ГС офіційно почали реєструвати лише в 2003 р.**
- **Поширення ГС в Україні на середньому рівні – інфіковано приблизно 3% громадян, що складає ~**

1 170 000 осіб

Гепатит С – убіквітарна інфекційна хвороба. Раніш його називали «гепатитом ні А, ні В» з парентеральним механізмом передачі

50% випадків – хронічна форма з подальшим цирозом печінки та гепатокарциномою



Вірус гепатиту С (ВГС, HCV)

- Родина Flaviviridae
- рід Hepacivirus.

Морфологія:

- Складний вірус
- Віріон сферичної форми (d 55-65 нм).

ВГС був виділений в **1989 р.** групою американських вчених

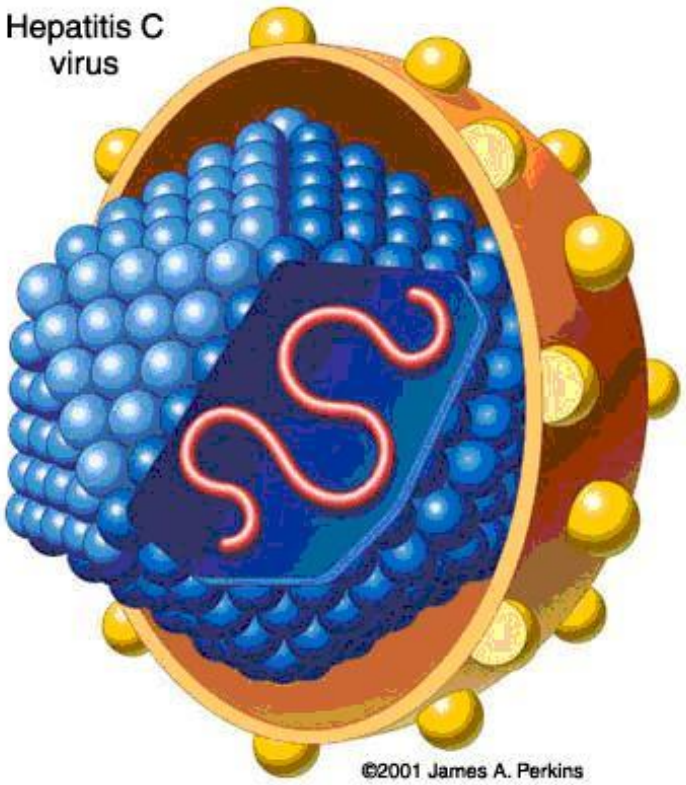
Серцевина ВГС - нуклеокапсид ікосаедричної форми.

Суперкапсид – ліпідна облонка, в яку вбудовані поверхневі білки вірусу.

ГЕНОМ:
однониткова линійна
+РНК. 9400 нуклеотидів.

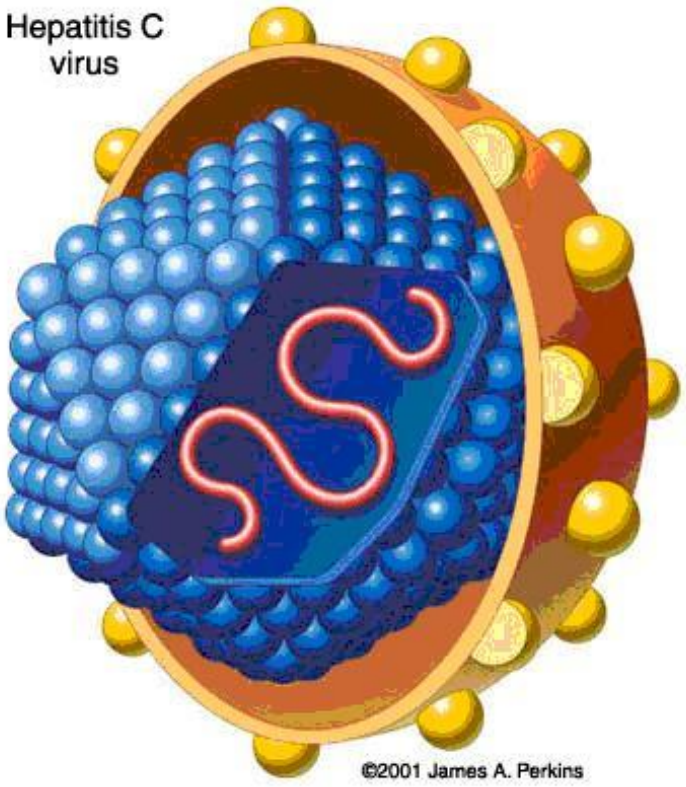
ВГС має високу генетичну мінливість, тому існує багато генотипів (6-14), субгенотипів (50-100) та їх квазіваріантів. Останні відіграють основну роль у формуванні стійких до лікування штамів вірусу.
Це обумовлює гіперваріабельність білків вірусу.

В Україні та інших країнах колишнього СНД відмічається переважання генотипів 1b (біля 70%) та 3a



Генотип не впливає на наслідок хвороби, але дозволяє спрогнозувати ефективність та тривалість лікування

Основні білки віруса:
2 оболонкових глікопротеїна (E1, E2 / N3),
дві вірусні протеази (NS2 і NS3),
хеліказа (NS4),
РНК-полімераза (NS5).

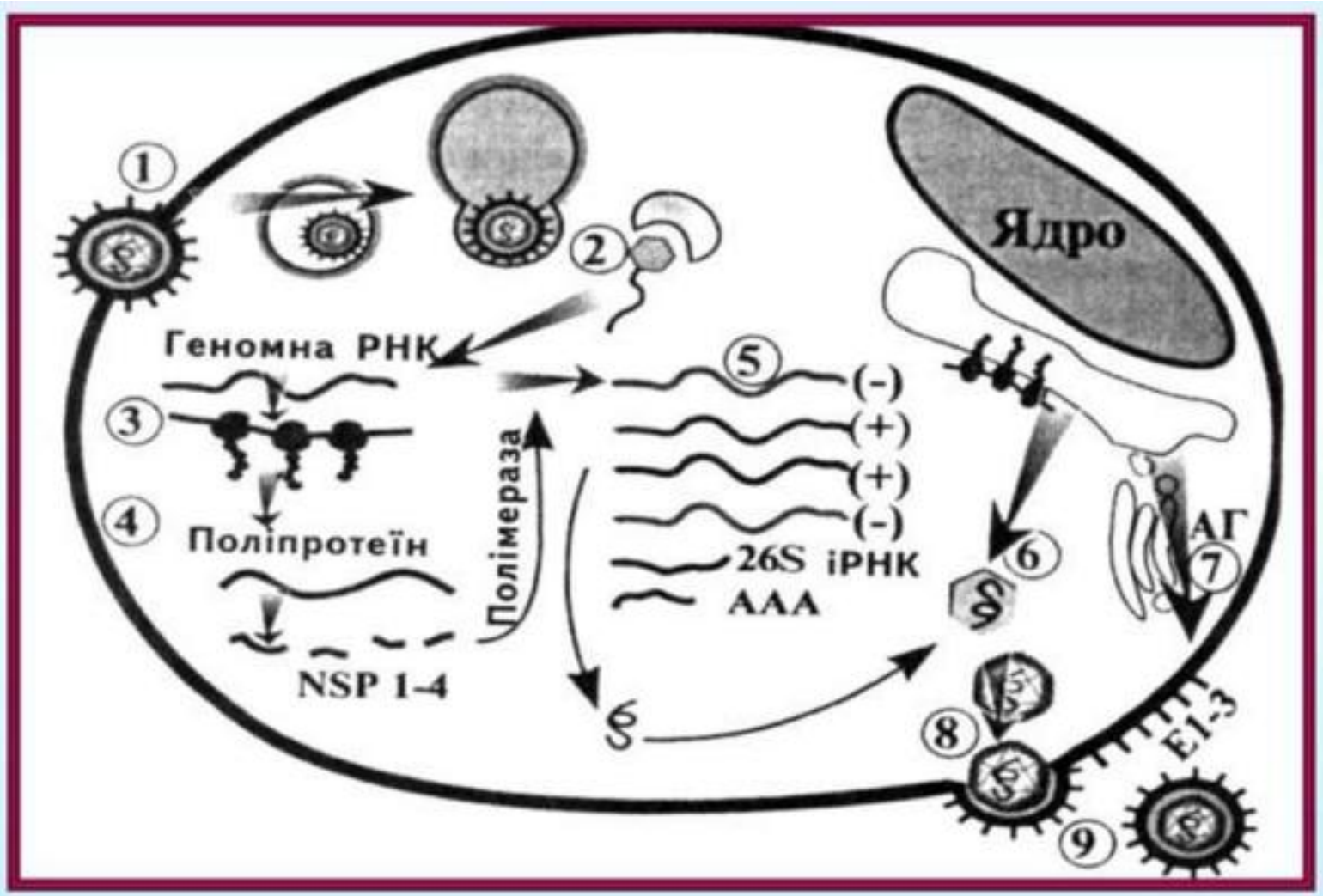


АНТИГЕННА СТРУКТУРА:

- **глікопротеїни оболонки - E1 та E2** (envelope – оболонка)
- **серцевинний антиген - HCcAg (core Ag);**
- **Неструктурні білки - NS2 - NS5**

У зв'язку з високою мінливістю ВГС, ефективної вакцини до нього до теперішнього часу не існує.

Особливості репродукції ВГС



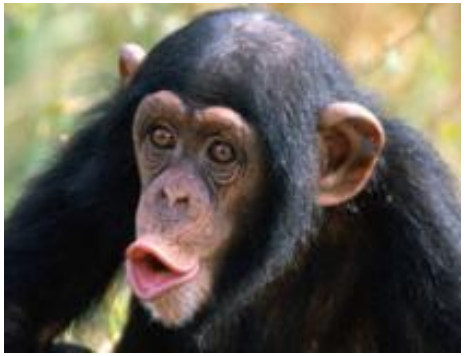
Культивування ВГС

Не культивується в умовах in vitro

Є спроби культивувати HCV в культурах клітин головного мозку новонароджених мишей та нирок ембріона свиней.

Створена культура клітин гепатоми людини HepG2, яка підтримує реплікацію генома і навіть збирання віріонів

Класична лабораторна модель ВГС-інфекції - шимпанзе



Резистентність

Вірус ГС менш стійкий в навколишньому середовищі, ніж ВГА і ВГВ

HCV інактивується
при 60 С протягом 30 хв,
100С – протягом 2 хв,
Чутливий до дії
УФО,
багатьох відомих дезінфектантів.
Нестійкий до дії
хлороформу та інших ліпідорозчинників.

Епідеміологія

ГС - антропонозна інфекція.
Джерело збудника – хворі і безсимптомні носії.
В крові вірус з'являється через 1–3 тижні після інфікування.

Механізм передачі – переважно гемоконтактний; може відбуватися статевий та вертикальний.
Важне значення має штучний парентеральний (всі інвазійні процедури медичного чи немедичного характеру)

На відміну від ВГВ, забруднення навколишніх предметів кров'ю не є вагомим фактором ризику передачі інфекції, за виключенням відділень гемодіалізу

Групи ризику, що підлягають обстеженню на ВГС

1. Реципієнти крові/тканин.
2. Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.
3. МЕДИЧНІ ПРАЦІВНИКИ, діяльність яких передбачає проведення процедур, що становлять ризик інфікування (хірурги, травматологи, акушери-гінекологи, лаборанти, маніпуляційні медсестри та ін.), працівники служб надзвичайних ситуацій в разі поранення гострими інструментами або потрапляння на слизову оболонку крові, інфікованої вірусом гепатиту С.
4. Пацієнти з підвищеною активністю аланінамінотрансферази (АлАТ) нез’ясованої етіології.
5. Особи, які споживали/споживають ін’єкційні наркотики.
6. Особи, які є ВІЛ-позитивними.
7. Особи, які перебували в закладах позбавлення волі.
8. Діти, мати яких інфікована ВГС.
9. Особи, які отримали медичну чи стоматологічну допомогу в країнах, де ВГС є поширеним, а інфекційний контроль низький.
10. Особи, у яких є татуювання або пірсинг.
11. Особи, які мали статевого партнера/побутові контакти з особою, інфікованою ВГС

!! !! !! !!! !! !!

Кожного пацієнта необхідно розглядати як потенційно інфікованого вірусом гепатиту С:

- **користуватися засобами індивідуального захисту при безпосередньому контакті з пацієнтом, біологічними тканинами чи рідинами,**
- **не допускати потрапляння біологічних тканин та/чи рідин у навколишнє середовище**

Лабораторна діагностика гепатита С

МАТЕРИАЛ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ – кров.

1. ***Серологічна*** **(основна) – швидкі тести ІХА, ІФА:**

Первинна - визначення специфічних антитіл класів IgM (анти-HCV IgM) та IgG (анти-HCV IgG) до антигенів HCV

Для спостережень за наявністю і співвідношенням антитіл в динаміці - імуноблотинг, ІФА

Верифікація – антитіла до окремих структурних та неструктурних білків вірусу (C, NS3, NS4, NS5) - імуноблотинг, ІФА

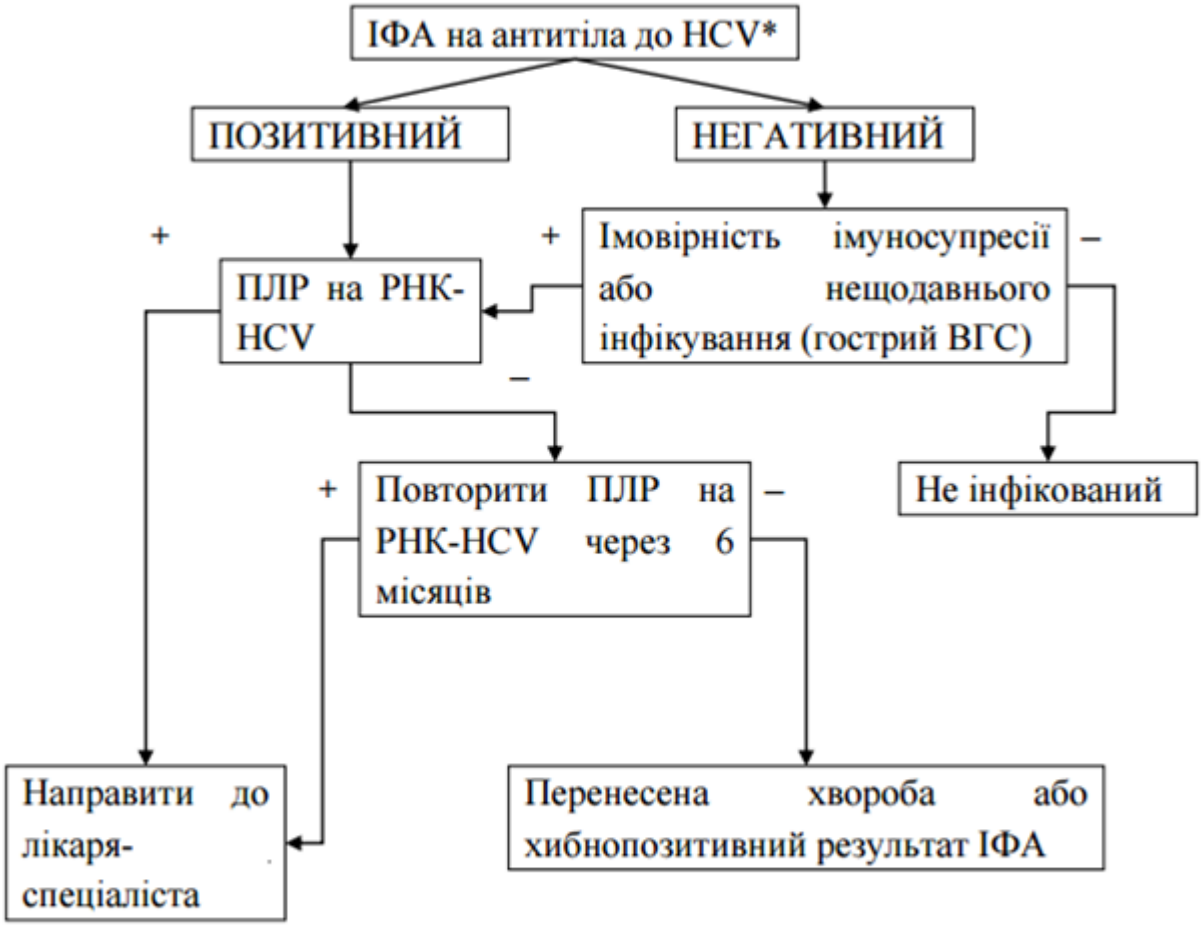
2. Молекулярно-генетична **–**

детекція РНК методом ПЛР (кількісна ПЛР в режимі реального часу),

Визначення генотипу або субгенотипу вірусу

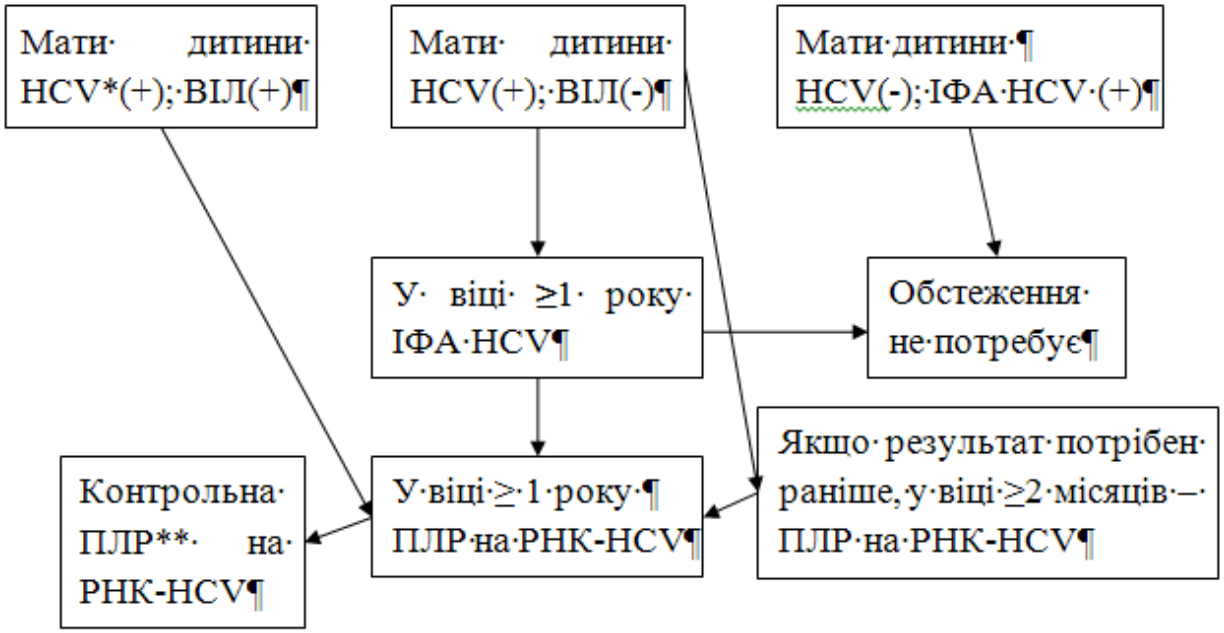
Генотипування проводять при призначенні противірусної терапії.

Алгоритм попередньої діагностики ВГС



Додаток 3 до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дорослих»

Алгоритм обстеження немовлят



*HCV – вірус гепатиту С

**ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

Додаток 4 до уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит С у дітей»

Лабораторні маркери при гострому вірусному гепатиті С

Серологические маркеры	Периоды болезни				Период выздоровления	Серологический статус после выздоровления
	Начало инкубационного периода	Конец инкубационного периода	Острая фаза заболевания			
			Активная репликация вирусов	Конец фазы репликации вирусов		
	Сроки выявления маркеров					
	1–4 нед	1–2 нед	2 нед – 3 мес		3–6 мес	Годы
РНК-HCV	–	+	+	–	–	–
Анти-HCV IgM	–	–/+	+/–	–/+	–	–
Анти-HCV IgG	–	–	–/+	+	+	–/+

Профілактика і лікування

Специфічна профілактика не розроблена.

Для лікування застосовують рекомбінантний α-ІФН та пегілований ІФН у комбінації з рибовірином.

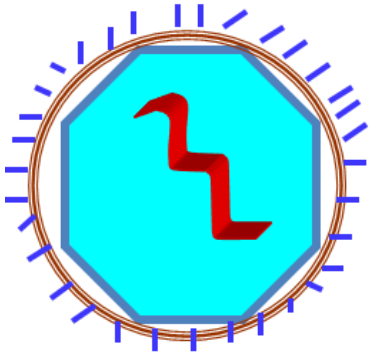
Термінові заходи профілактики зараження HCV медичних працівників

1. При потраплянні крові та іншої біологічної рідини пацієнта на відкриті ділянки шкіри їх необхідно ретельно промити проточною водою з милом, потім обробити антисептиком.

2. У разі порізу чи проколу шкіри гострим інструментом необхідно негайно здоровою рукою передавити ділянку шкіри вище травмованого місця, видавити декілька краплин крові, потім рану ретельно промити проточною водою з милом і обробити антисептиком.

3. При потраплянні крові в очі їх необхідно ретельно вимити проточною водою, потім закапати 1-2% розчином борної кислоти або альбуциду натрію

Вірус гепатиту G - HGV



Родина Flaviviridae

рід Hepacivirus

Форма сферична,

діаметр - 40-50 нм, Тип симетрії - ікосаедричний

Суперкапсид, покритий шипиками.

Геном + РНК

Вірус не культивується на культурах клітин, курячих ембріонах, в організмі лабораторних тварин.

Шимпанзе не сприйнятливі до HGV

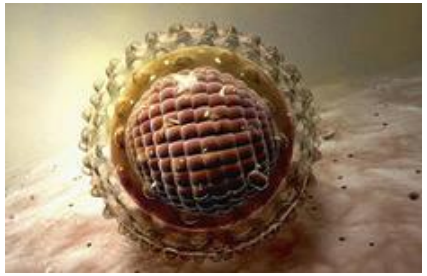
Матеріал для дослідження – сироватка і плазма крові, мононуклеари крові, слина, сперма

Визначення РНК HGV методом ПЛР

Гепатит G – антропонозна інфекція.
Джерело інфекції - хворі на гострий або хронічний гепатит і здорові вірусоносії.
Основний шлях передачі - парентеральний.
Основні фактори передачі вірусу - КРОВ І ЇЇ ПРЕПАРАТИ.

ВіРУС TTV

У 1997 р. японські вчені за допомогою реакції ампліфікації генів виділили раніше невідомий вірус від людей з посттрансфузійним гепатитом –



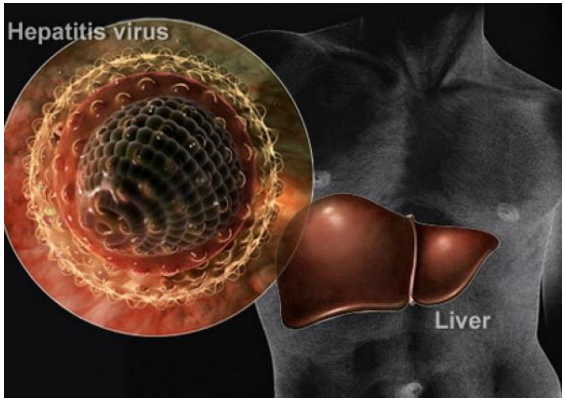
позначили як TTV (transfusion - transmited virus),

- встановлено, що він містить кільцеву одноланцюгову ДНК
- Родина Circinoviridae

ВІРУС SENV

- **У 1999 р. Данилом Пері в Італії були проведені молекулярно-вірусологічні дослідження вірусу SENV (*названий за ініціалами хворого*) і встановлено, що це невеликий без оболончатий вірус, який містить кільцеву одноланцюгову ДНК.**
- **Родина Parvoviridae**

Гепатити TTV та SENV



Епідеміологічні дані свідчать про різноманітність механізмів і шляхів передачі TTV і SENV.

Головний шлях передачі вірусів здоровим реципієнтам - гемотрансфузія.

Можлива передача при введенні наркотиків, а також перинатально - від інфікованої матері до дитини.

Можливий і фекально-оральний механізм передачі.

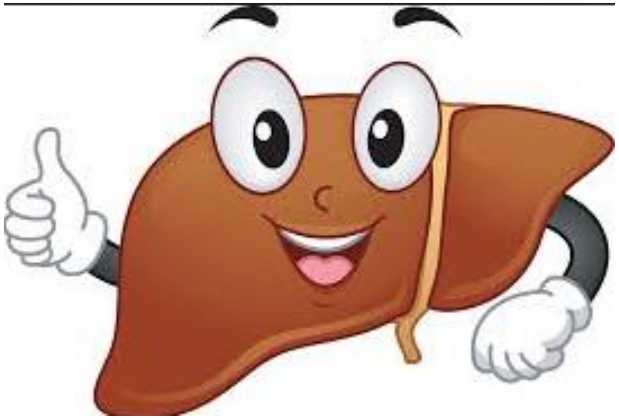
Вірус, родина	Механізм передачі	Діагностичні маркери	
		ІФА	ПЛР
HAV, Picornaviridae	Фекально-оральний	HAAg, анти-HAV IgM, анти-HAV IgG	РНК
HBV, Hepadnaviridae	Парентеральний	HBsAg, анти-HBs HBcAg, анти-HBc IgM, анти-HBC IgG, HBeAg, анти-HBe	ДНК
HCV, Flaviviridae	Парентеральний	Анти-HCV IgM, анти-HCV IgG	РНК
HDV, Deltavirus	Парентеральний	HDAg, анти-HDV IgM, анти-HDV IgG	РНК
HEV, Hepevirus	Фекально-оральний	HEAg, анти-HEV IgM, анти-HEV IgG	РНК
HGV, Flaviviridae	Парентеральний	Анти-HGV E2	РНК
TTV, Circinoviridae	Фекально-оральний, парентеральний	—	ДНК
SENV, Circoviridae	Парентеральний	—	ДНК

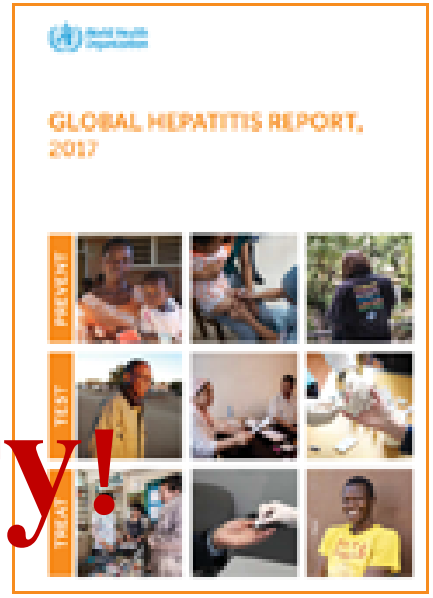
Висновки

1. **Вірусні гепатити**, особливо з парентеральним механізмом передачі збудників, **є важливою проблемою** сучасної медичної науки і практичної охорони здоров`я усіх країн світу.
2. **Причина** - широке розповсюдження, високий рівень захворюваності, виражений поліморфізм клінічних проявів, численність шляхів та факторів передачі збудника, надзвичайно несприятливі наслідки гепатиту – формування всього спектру хронічних уражень печінки, в тому числі цирозу і гепатоцелюлярної карциноми.
3. На сьогодні **загальна кількість хворих на гепатити** у світі в 14-15 разів перевищує кількість ВІЛ-інфікованих. Вірусні гепатити у 50-100 разів є більш контагіозні, ніж ВІЛ.

Висновки

4. За ступенем негативного впливу на здоров’я населення та масштабами захворюваності вірусні **гепатити в Україні** займають домінуюче місце в структурі інфекційної патології разом із грипом та гострими інфекційними захворюваннями верхніх дихальних шляхів.
5. Велике значення у боротьбі з вірусними гепатитами має **своєчасна та ефективна лабораторна діагностика**



Щорічно 28 липня ВООЗ відзначає Всесвітній день боротьби з гепатитом для підвищення обізнаності про вірусні гепатити і розуміння цієї хвороби.
http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a

Дякую за увагу!