

Хепатитни вируси: епидемиология, диагностика, профилактика

Д-р Жанина Йорданова Иванова дм,

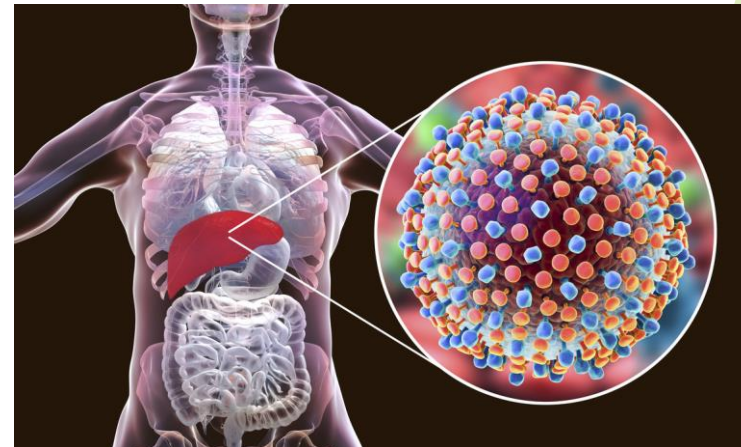


С кръвта и кръвните съставки могат да се пренасят различни вируси. Едни от тях причиняват тежки заболявания и усложнения у всички контаминирани с тях лица, други причиняват заболявания само у реципиенти, които са с имунен дефицит, а трети могат да се пренасят с кръвните продукти, но ролята им като патогени все още не е изяснена

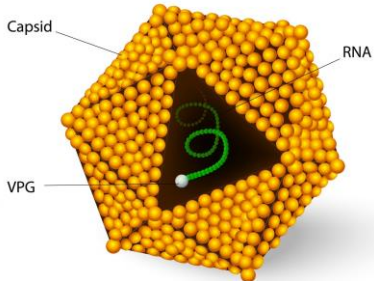
Вирусни хепатити

Голям брой вируси могат да инфектират черния дроб; хепатитните вируси А, В, С, D, G, херпес вирусите, CMV, EBV.

Най-често остри хепатити причиняват следните вируси:

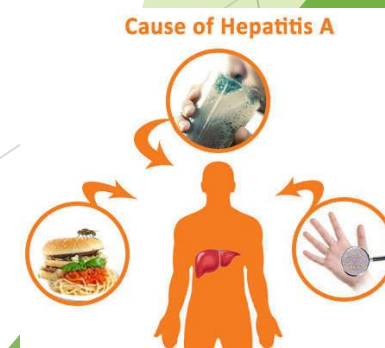


Hepatitis A virus



Вирус на хепатит А (HAV)

Вирусът е от групата на Picornaviridae, малък по размери, не съдържа липидна обвивка, а геномът му съдържа РНК. Инфекцията се пренася по фекално-орален път. Причинява относително леко протичащ хепатит с относително ниска смъртност. Инфекцията не хронифицира, тъй като в организма на преболедевалите се образуват протективни антитела, които гарантират доживотен имунитет. Възможността за инфектиране чрез кръвни продукти е много ниска поради краткия срок на вiremия у заразения - **от 7 до 10 дни.**



Епидемиология

Хепатит А се среща спорадично или под формата на епидемични взривове по целия свят, с циклична тенденция. Епидемиите, свързани със заразена храна или вода, могат да избухнат експлозивно, като засягат стотици хиляди хора. Също така епидемиите могат да бъдат и продължителни, като засягат общности в продължение на месеци чрез предаване на инфекцията от човек на човек. Вирусите на хепатит А се задържат в околната среда и могат да издържат на процесите на производство на храни, които рутинно се използват за инактивиране или контрол на бактериалните патогени.

Симптоматика

- ▶ Инкубационният период на хепатит А обикновено е между **14 до 28 дни**.
- ▶ **Симптомите** на хепатит А варират от леки до тежки и могат да включват треска, отпадналост, загуба на апетит, диария, гадене, дискомфорт в корема, тъмно оцветена урина и жълтеница (пожълтяване на склерите на очите и кожата). Не всеки заразен има всички симптоми.
- ▶ Възрастните проявяват признаци и симптоми на заболяване по-често от децата. Тежестта на заболяването и фаталните последици са по-високи при по-възрастните хора. Заразените деца на възраст под 6 години обикновено нямат забележими симптоми и само 10% развиват жълтеница. Хепатит А **понякога рецидивира**, което означава, че човек, който току-що се е възстановил, се разболява отново с друг остър епизод. Обикновено това е последвано от възстановяване.

Кой е изложен на риск от заразяване с вируса на хепатит А?

Всеки, който не е бил ваксиниран или не е бил инфектиран преди това, може да се зарази с вируса на хепатит А. В районите, където вирусът е широко разпространен (висока ендемичност), повечето инфекции с хепатит А се случват в ранна детска възраст. **Рисковите фактори за заразяване включват:**

- ▶ лоши санитарно-хигиенни условия;
- ▶ липса на чиста вода за пиене и битови нужди;
- ▶ наличие в домакинството на заразен човек;
- ▶ сексуален партньор на лице с остър хепатит А;
- ▶ употреба на наркотици за развлечение;
- ▶ пътуване до райони с висока ендемичност без имунизация.

Диагностика

Серологични изследвания - те търсят специфични защитни белтъци в кръвта на болния (антитела), насочени срещу точно определен вирус; обикновено при съмнение за вирусен хепатит при иначе здрав човек се изследват антитела срещу вирусите на хепатит А, В и С. Откриването на антитела от клас **IgM** срещу вируса на хепатит А свидетелства за **прясна инфекция** с този вирус и в съчетание с останалите резултати от прегледа и изследванията потвърждават диагнозата "остър вирусен хепатит А". Откриването на антитела срещу HAV от клас **IgG** свидетелства за **прекарана в миналото** симптомна или безсимптомна инфекция или направена ваксинация срещу вируса на хепатит

Профилактика срещу хепатит А

Препоръчва се лица, които са били в контакт с болни от хепатит, да отпаднат като кръводарители за период от 1 година.

Най-ефективните мерки за борба с хепатит А са добрата **хигиена**, безопасността на храните и **имунизацията**. Разпространението на хепатит А може да се намали чрез:

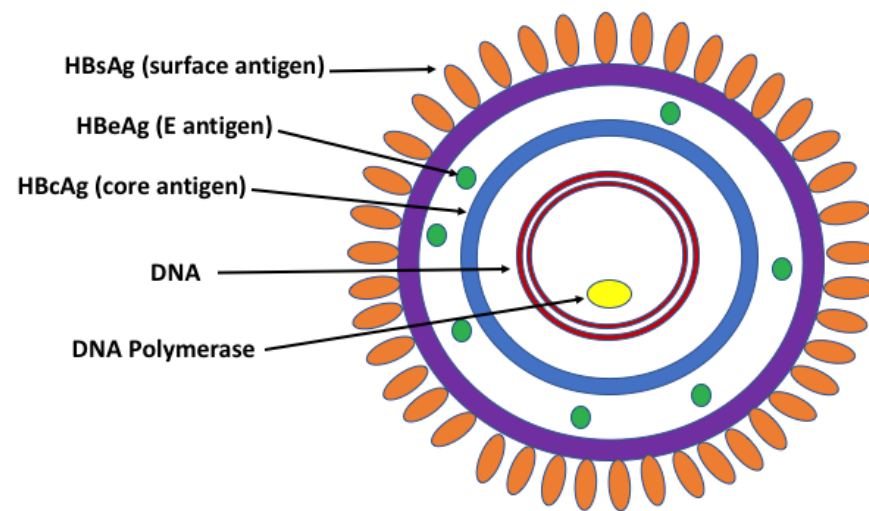
- ▶ адекватно снабдяване с безопасна питейна вода;
- ▶ правилно изхвърляне на отпадните води;
- ▶ адекватни практики за лична хигиена, като редовно миене на ръцете преди хранене и след ходене до тоалетна.

В международен план се предлагат няколко инжекционни инактивирани ваксини срещу хепатит А. Всички те осигуряват сходна защита от вируса и имат сравними странични ефекти. Нито една ваксина не е лицензирана за деца на възраст под 1 година.

Вирус на хепатит Б (HBV)

Счита се, че повече от 50 милиона се инфектират ежегодно и в света има над 300 милиона хронични носители, потенциален източник на инфекция. Повече от 2 милиона загиват ежегодно, акто 1 от 5 хронични носители загива от цирроза, а 1 от 20 - от първичен карцином на черния дроб. HBV се приема за втори по честота карциноген в света след тютюнопушенето

Hepatitis B Virus Structure

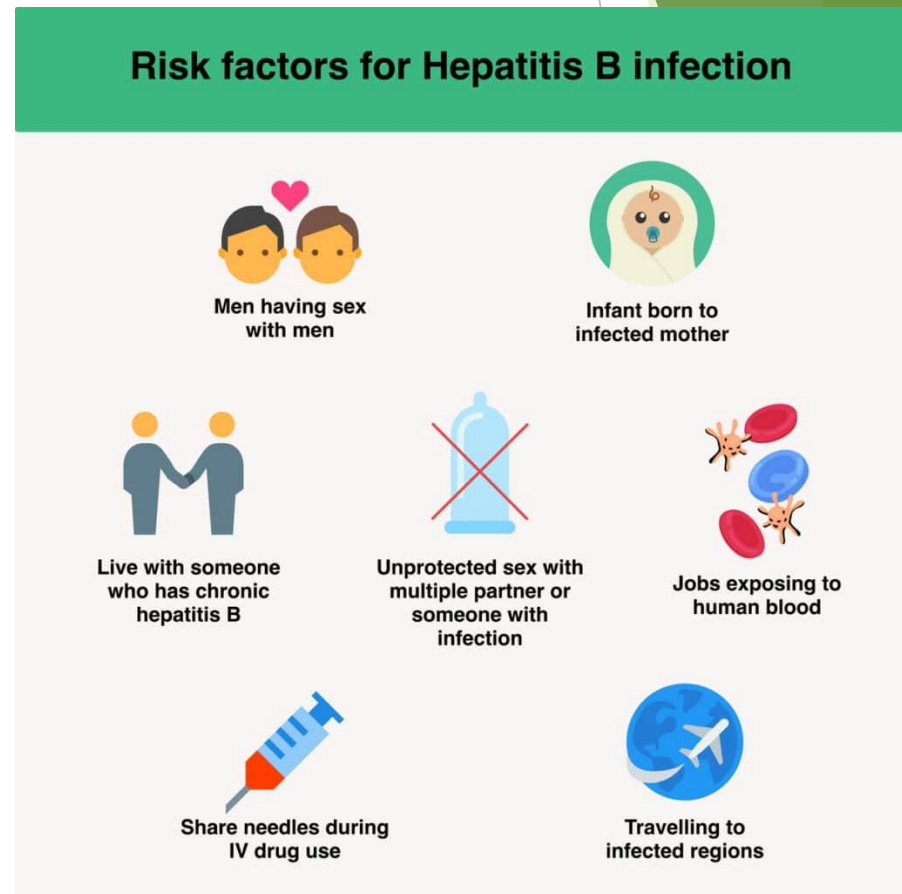


Структура

Вирусът на хепатит В е с размери от 40-42nm и притежава сферична форма. Вирионът, наречен частица на Dane, се състои от външна липидна обвивка, съдържаща вирусният антиген - HBsAg. Външната обвивка съдържа вградени протеини, които участват във вирусното свързване и навлизане в чувствителните за него клетки. Липидната обвивка обгражда нуклеокапсида, наречен core антиген (HBcAg). Вирусният геном е представен от двойноверижна ДНК. При разрушаване на вириона с детергент се отделя разтворимият антиген - HBeAg. Трите антигена предизвикват образуването на антитела в организма на гостоприемника, това са анти-HBs, анти-HBc и анти-HBe. Вирусът не е патогенен за опитни животни (с изключение на шимпанзета) и клетъчни култури

HBV се пренася чрез **сексуални контакти и по кръвен път** - чрез преливане на кръв и кръвни продукти, при инвазивни процедури с недобре обработени материали и инструменти, чрез използване на общи игли и спринцовки при венозни наркомани. Може да настъпи и перинатално заразяване на новородени, родени от HBsAg положителни майки.

Контаминиранияте с HBV чрез кръвни продукти представляват **10%** от посттрансфузионните хепатити.



Инкубационният период на инфекцията е от 30 до 180 дни, средно 60.

От получените инфекциозна кръв пациенти $1/3$ развиват тежко протичащ остър хепатит, $1/3$ - хепатит с леки клинични прояви и $1/3$ - безсимптомно протичаща инфекция

От 1 до 3% от заразените развиват фулминантно протичащ хепатит с най-често летален изход. Около 50% от хроничните носители развиват хроничен персистиращ или хроничен агресивен хепатит, водещ до бързо развитие на цирроза. А интегрирането на вирусната ДНК в генома на хепатоцитите може да предизвика развитие на хепатоцелуларен карцином (ХЦК).

Диагностика

- ▶ **HBs Ag (HBs антиген)** се изследва, за да се докаже наличие или липса на инфекция с хепатит Б вирус. Т. нар. „австралийски антиген“ се появява от няколко дни до няколко седмици след заразяването. Наличието на HBs Ag за повече от 6 месеца е показател за хронична HBV инфекция. Тестът е качествен и се извършва от апарат чрез ензимно-свързан флуоресцентен анализ. Резултатът се анализира автоматично, получава се до 48 часа и се интерпретира от лекар със специалност Вирусология. При положителен резултат за HBs Ag е препоръчително изследване за вирусен товар чрез PCR тест.

HBc IgM антителата са индиректен показател за активна вирусна репликация. Поставянето на диагноза остър хепатит Б се основава на едновременното доказване на HBs Ag и анти-HBc IgM. При остър хепатит нивата на анти-HBc IgM са високи (>100 PEIU/ml), след което намаляват в рамките на 6-8 месеца, когато инфекцията се развива към оздравяване или хронифициране. В случаите на хроничен хепатит, само определянето на нивата на анти-HBc IgM може да покаже активна фаза на заболяването. **Също така, проследяването на нивата на анти-HBc IgM служи и за мониториране на антивирусното лечение.**

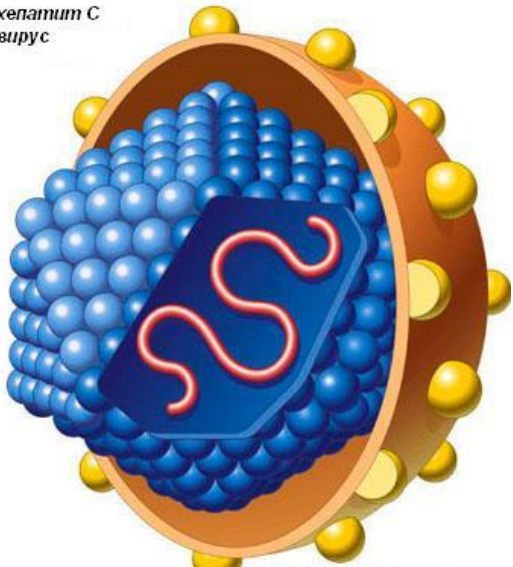
- ▶ **Анти-НВs** са антитела, които се появяват след изчезването на НВsAg и са показател за възстановяване. Изследване на анти-НВs антителата се прилага както за проследяване на инфектирани пациенти (лекувани, оздравяващи), така и за проверка на ефективността на ваксинацията срещу хепатит В вирус. След ваксиниране е препоръчително изследването на НВs Ab да се направи от 1 до 3 месеца след поставяне на последната доза
- ▶ **Анти-НВс Total** е тест за доказване на общи антитела (IgM и IgG) срещу core-антигена на Хепатит В вирус (НВс Ag). Тези антитела се откриват в серума на пациенти с остър или хроничен хепатит В, или при излекувани, т.е. те са индикатор за настояща или минала инфекция. Докато анти-НВс IgM са временни и прогресивно намаляват при оздравяване или хронифициране на инфекцията, високи нива на анти-НВс IgG се откриват и по време на инфекция, и след излекуване. Анти-НВс IgG могат да присъстват няколко години и дори през целия живот на пациента. За разлика от анти-НВs, анти-НВс антителата не осигуряват защита (имунитет).

- ▶ **HBe Ag (HBe антиген)** се открива в серума на пациенти, заразени с хепатит В вирус, по време на активната вирусна репликация. Появява се рано при остра HBV инфекция, а при оздравяване изчезва след няколко седмици. При хроничен хепатит Б, HBe Ag може да присъства от няколко месеца до няколко години и е индикатор за активна инфекция. Също така, наличието на този антиген в серума (положителен резултат) показва, че пациентът е силно инфекциозен (заразен).
- ▶ **Анти-HBe Total** е тест за доказване на антитела срещу HBe антигена на хепатит В вирус. Те се появяват след изчезването на HBe Ag при остра инфекция. Положителен резултат за анти-HBe при оздравяващи пациенти, е показател за нормално възстановяване, особено ако повече не се откриват HBs Ag и HBe Ag.

Превенция



Мерките, които се вземат срещу разпространението на хепатит В инфекцията чрез кръв и кръвни продукти, включва освен добрия подбор на кръводарителите и маркерната диагностика, също и задължителната вирусна инактивация на плазмените продукти и имунизация със специфична ваксина на хроничните реципиенти на кръвни продукти.



Вирус на хепатит С (НСV)

Вирусът на хепатит С (НСV) принадлежи към род *Hepacivirus* , сем. *Flaviviridae*. Вирусът съдържа **РНК-ов геном** и е с висока генетична вариабилност. Съществуват множество субтипни варианти с различно географско разпространение. У нас преобладава субтипът НCV 1b. НCV е много издържлив в околната среда.

Източник на инфекцията са болните хора и заразоносителите. Вирусът се предава по няколко начина:

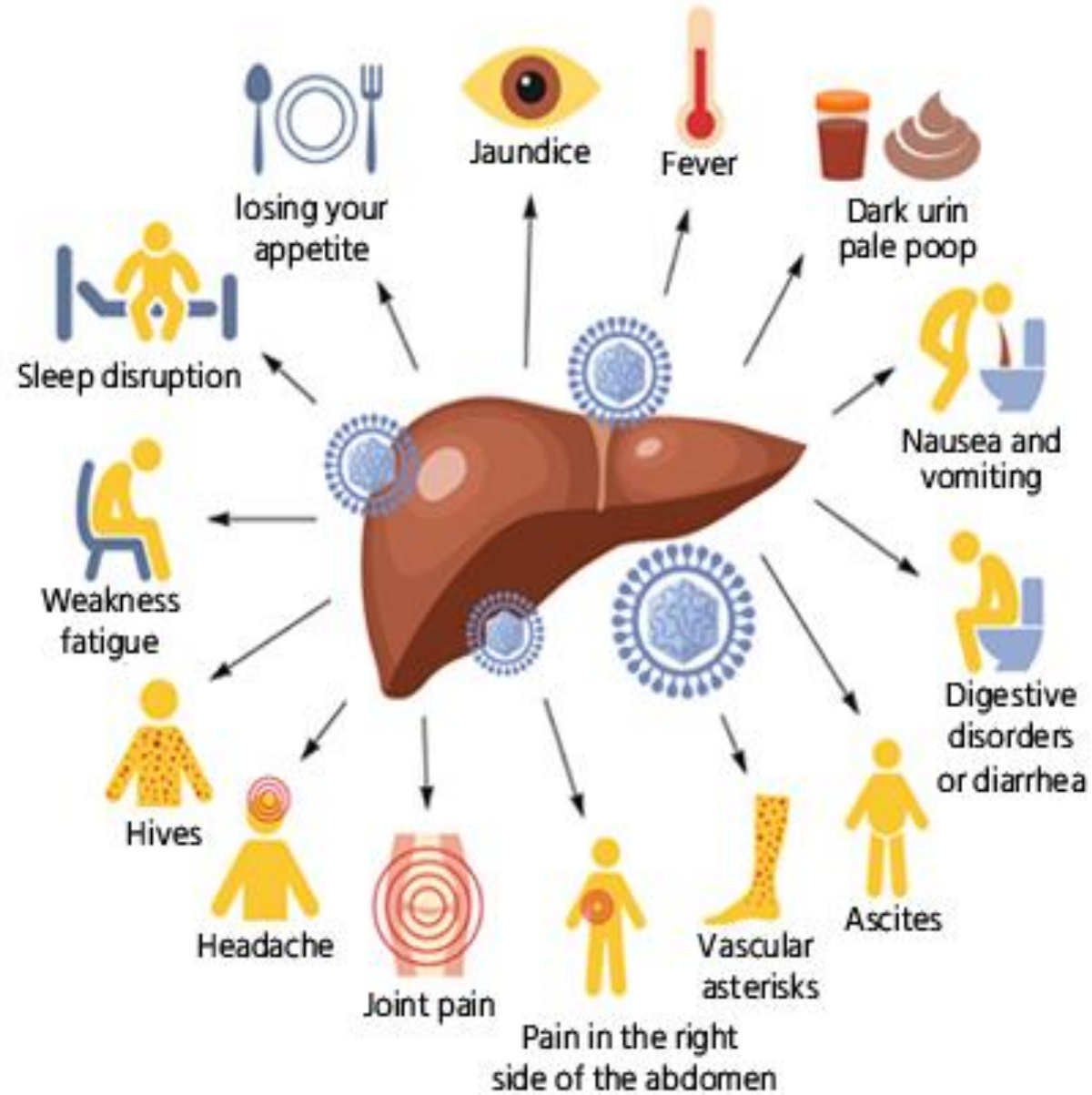
- ▶ **Трансмисивен** - чрез кръвопреливане, медицински манипулации, използване на общи игли при наркомани, хемодиализа, както и при органна и клетъчна трансплантация;
- ▶ Сексуалното предаване и предаването от майка на плода се счита за **рядкост**.

Не са изяснени точните механизми на чернодробно увреждане от хепатитния С вирус. Счита се, че вирусът **няма директен цитопатичен ефект**, т.е не води до лизиране и деструкция на чернодробните клетки. Най-вероятно имунния отговор към вируса в първите няколко седмици на заболяването определя клиничния изход.

Симптоматика

Клиничните симптоми не се различават от тези при другите вирусни хепатити и разграничаването на острия вирусен хепатит С става с помощта на серологични маркери. Клиничната картина при вирусните хепатити варира от безсимптомни форми или слабо изразен астено-динамичен синдром (изразяващ се в обща слабост, лесна уморяемост) до тежко протичане с фатален край. Инкубационния период при различните видове остър хепатит варира, но е характерен дългия инкубационен период на заболяването - от порядъка на седмици и месеци.

SYMPTOMS OF HEPATITIS C



- ▶ След изтичане на инкубационния период настъпва т.нар **продормална фаза** на болестта. Това е **предиктеричният стадий**, т.е периодът, в който има изразена клинична симптоматика, но все още не се наблюдава пожълтяване (иктер). През този период се наблюдава: астено-адинамичен синдром - обща слабост, намалена работоспособност, главоболие, лесна уморяемост, намаление на апетита; диспептичен синдром - гадене, повръщане, коремни болки, диария; грипоподобен синдром - болки в гърлото, катарални прояви, повишена температура.
- ▶ В края на продормалния период урината потъмнява и се появява жълтеница (иктер) по кожата и лигавиците (конюнктиви, склера). Това поставя началото на иктеричния период. С нарастване на жълтеницата по интензитет субективното състояние на пациентите се подобрява. Иктера достига своя максимум за 1 седмица, след което постепенно отзвучава. Черният дроб се увеличава и е болезнен при палпация. При **лабораторните изследвания** се откриват увеличени пигменти в урината (билирубин и уробилиноген) и увеличени трансаминази - ASAT и ALAT, вътреклетъчни чернодробни ензими, които се повишават многократно при увредена чернодробна функция.

Поставяне на диагнозата

С помощта на **клиничните, епидемиологичните данни и лабораторните показатели** (билирубин и чернодробни ензими). Разграничаването на острата хепатит С инфекция от новооткритата хронична инфекция понякога е трудно. За диагностични маркери се използват **HCV RNA** (доказване на РНК на вируса чрез PCR) и **анти-HCV-антитела**. Ранното лабораторно доказване на остра инфекция може да стане с откриване на **HCV RNA** при липса на данни за чернодробно увреждане и липса на специфични противовирусни антитела. В ранната фаза на заболяването се наблюдава прозоречен период, през който не се открива РНК в серума, а антителата още не са изработени и вирусът не може да се докаже. Този период трае 1-2 седмици. **Хроничната активна инфекция се характеризира с наличие на HCV RNA и анти-HCV-антитела в серума.**

Профилактика

Профилактиката се извършва чрез **прекъсване на пътищата на предаване на инфекцията** - трансмисивен - чрез кръвопреливане, медицински манипулации, използване на общи игли при наркомани, хемодиализа, както и при органна и клетъчна трансплантация. Сексуалното предаване и предаването от майката на плода се считат за рядкост. Необходим е строг контрол над стерилизацията на инструментариума, изследване на донорите на кръв, избягване на рисково поведение (наранявания с медицински инструментариум, използване на общи игли от наркомани).

Вирус на хепатит D (HDV)

- ▶ Хепатит D (delta) може да възникне при дълготрайно носителство на хепатит В или да възникне по същото време, по което става заразяването с хепатит В.
- ▶ Когато HBV и HDV инфекциите се развиват по едно и също време, състояние, наречено суперинфекция, след възстановяването само 2-5% от пациентите стават хронични носители (има вирус в кръвта им повече от шест месеца след инфекция).
- ▶ Когато HBV инфекция се появява първо и е последвана от HDV инфекция, състоянието се нарича коинфекция. Това е по-тежката ситуация. Между половин и две трети от пациентите с суперинфекция развиват тежък остър хепатит В. В чернодробните клетки има голям брой HBV вируси, HDV довежда до тенденция да се възпроизвеждат по-активно. Масова инфекция и чернодробна недостатъчност, са по-чести при суперинфекция.
- ▶

Разпространение

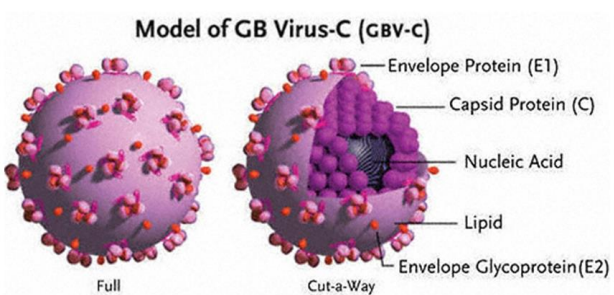
Начините на заразяване с хепатит D са подобни на тези при хепатит B. Най-съществен се оказва кръвният път на зараза, особено при често преливане на кръв и кръвни продукти (при таласемия, хемофилия), в отделенията по хемодиализа, сред инжектиращи се и “смъркащи” наркомани; в голям процент от случаите - около 40%, не може да се намери източникът на зараза. Хепатитният делта вирус (HDV) е малка RNA частица, която се репликира само в присъствието на HbsAg. Взаимодийствието между двата вируса е комплексно.

Протичане

- ▶ Инкубационният период на вирусния хепатит D е същия като на хепатит В - от 2 до 6 месеца, но обикновено не е по-дълъг от 3 месеца.
- ▶ Хронифициране при суперинфекция с развитие на хроничен агресивен хепатит, чернодробна цироза или първичен хепатоцелуларен карцином.
- ▶ HDV инфекцията се среща по целия свят, но преобладава в Южна Европа, Балканския полуостров, Средния Изток, Южна Индия и част от Африка - фиг.1. Рядко се среща в Далечния Изток (изключвайки Япония) и Южна Америка.

Диагноза и профилактика

- ▶ Рутинната диагностика на хепатит D се основава главно на откриването на индиректни маркери на тази инфекция - антитела срещу HDV от **класовете IgM и IgG**. За целта се използват тестове, базирани на EIA (имуно-ензимни методи). Директните методи за откриване на HDAg или HDV RNA са недостатъчно стандартизирани или има проблем с надеждността им като маркери на инфекцията, каквото е установяването на HDAg в кръвта. За доуточняване на хода на хроничната инфекция на черния дроб с вирусите на хепатит B и D с оглед на прогнозата, план за и контрол на лечението може да се извърши чернодробна биопсия.
- ▶ Най-добрият начин за превенция е поставянето на ваксина срещу хепатит B.



Вирус на хепатит G (HGV)

HGV, означаван още като GB вирус C (GBV-C) е сходен с Flaviviridae, с липидна обвивка, като геномът му съдържа едноверижна РНК. Инфекция с HGV се среща и като коинфекция с останалите хепатитни вируси, най-често с HBV и HCV, особено при хронични реципиенти на кръвни продукти.

Вирусът се пренася главно по **парентерален път** - венозни наркомани, хронични реципиенти на кръвни продукти, но също и по сексуалне, битово-контактен и перинатално.

GBV-C/HGV е бил открит като вирус, който се пренася при кръвопреливане, и който потенциално може да причини хепатит, вследствие от кръвопреливане (transfusion-associated hepatitis - TAH).

Доказването на HGV се извършва чрез специфично разработен тест на базата на полимеразно-верижна реакция за доказване на HGV-РНК.

БЛАГОДАРЯ ЗА ВНИМАНИЕТО

