

ВОЗБУДИТЕЛИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Известные вирусы гепатита человека

Обозначение	Геном	Семейство	Путь передачи	Персистенция
	(Kb)			
A (РНК)	7.5	Picornaviridae	Фекально - оральный	нет
B (ДНК)	3.2	Herpadnaviridae	Кровь, половой	да
C (РНК)	9.4	Flaviviridae	Кровь, половой	да
D (РНК)	1.7		Кровь, половой	да
E (РНК)	7.5	Caliciviridae	Фекально - оральный	нет
G (РНК)	9.1	Flaviviridae	Кровь	да
GBa (РНК)	9.1	Flaviviridae	Кровь	да
GBb (РНК)	9.1	Flaviviridae	Кровь	да
TTV (ДНК)	2.6	Circoviridae	Кровь (кишечник?)	да
SEN-V (ДНК)	3,9	?	Кровь	да

Возбудители энтеральных гепатитов

Семейство Picornaviridae

- Род Hepatovirus

Вирус гепатита А (ВГА, HAV)

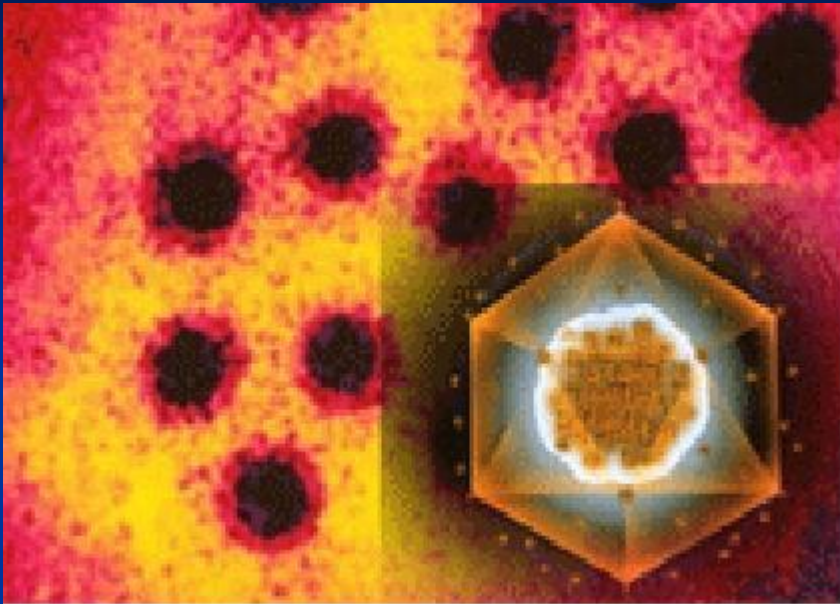
Семейство Caliciviridae

- Вирус гепатита Е (ВГЕ, HEV)

Неклассифицированный вирус

- Вирус гепатита F (HFV)

Вирус гепатита А (ВГА, HAV)



Семейство **Picornaviridae**

Род **Hepatovirus**

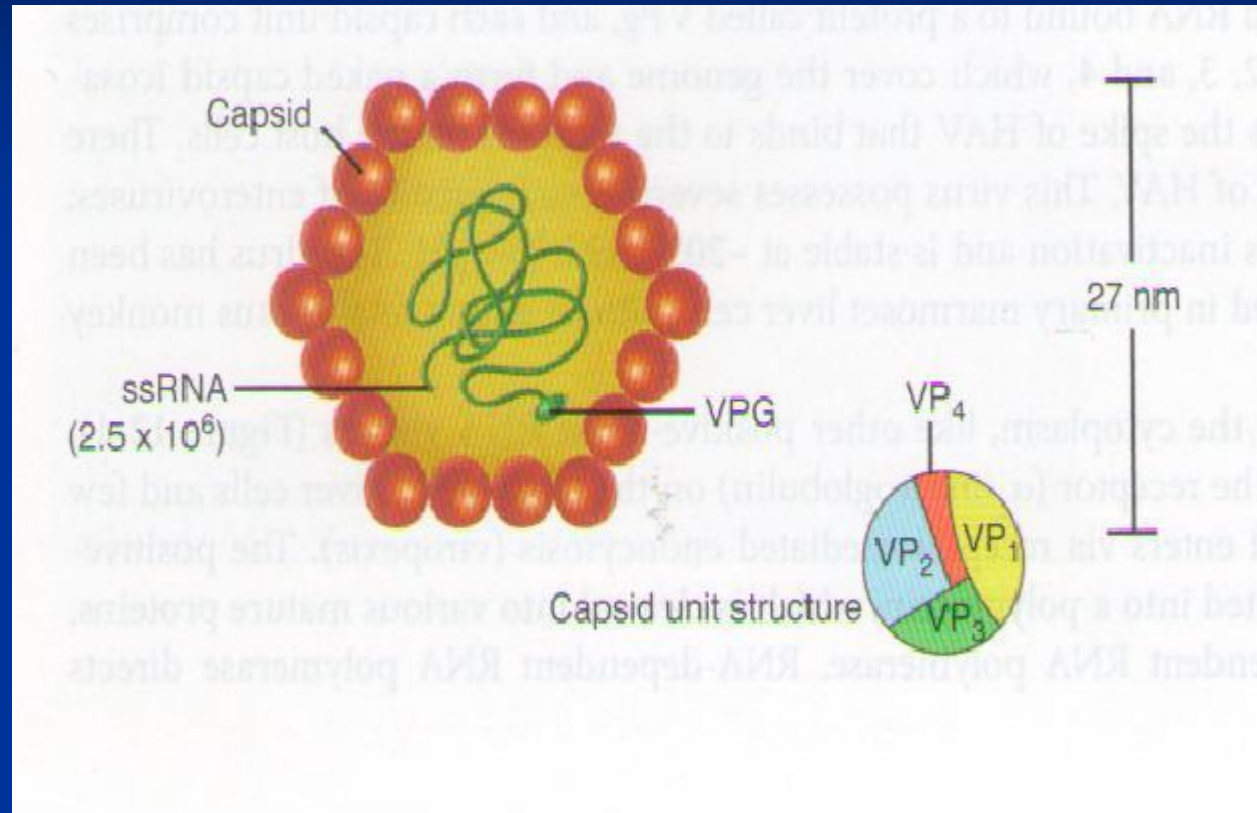
Свойства

- ☎ Безоболочечный
- ☎ Диаметр вириона 27нм
- ☎ Капсид икосаэдрической симметрии (60 субъединиц, каждая состоит из 5 протомеров)
- ☎ Протомер состоит из 4 полипептидов
- ☎ Геном: однонитевая +РНК

Устойчив к:	Чувствителен к:
Кислым рН Жировым растворителям Низким температурам Кипячению	Формалину Хлору Ультрафиолету

Стерилизация: автоклавирование (120°C) 20 мин., сухой жар – 1 час.

Вирус гепатита А (ВГА, HAV)



■ Вирус гепатита А имеет “голый” капсид с кубическим типом симметрии - икосаэдр. Геном образует однонитевая молекула позитивной РНК. Белковая оболочка (капсид) содержит 4 структурных белка - VP1, VP2, VP3, VP4.

■ Антигенная структура.

Вирус имеет один антигенный тип и содержит главный антиген (НА Аг), развитие иммунного ответа к которому обеспечивает прочный пожизненный иммунитет.

Эпидемиология

- Источник инфекции – больные острой формой (главным образом, с безжелтушными вариантами болезни)
- Механизм передачи – фекально-оральный, главный путь передачи – водный.
- Инкубационный период 15-45 дней.
- Клиническое течение легкое. У большинства заболевших имеются лишь неспецифические симптомы: незначительное повышение температуры тела, слабость, головная боль, боль в животе, диарея.
- у детей до 5 лет (80%) – асимптоматическое. У взрослых клинические признаки наблюдаются у 50-80% инфицированных.
- Молниеносные формы составляют от 0,04 до 0,1%, среди пожилых на фоне предшествующих хронических заболеваний печени.
- Хронизации нет.

Патогенез

- Вирус проникает в организм в результате реализации фекально - орального механизма заражения, реплицируется в эпителии слизистой тонкой кишки и регионарных лимфатических узлах, затем проникает в кровь (наибольшие титры вируса в крови - в конце инкубационного и в преджелтушный период), выделяется с фекалиями.

- Затем возбудитель проникает в печень и вызывает острый диффузный гепатит, связанный с поражением гепатоцитов (основной мишени для размножения и цитопатогенного действия вируса) и ретикуло - эндотелиальных элементов печени. Это сопровождается снижением барьерной и дезинтоксикационной функций печени, нарушениями белкового, углеводного и пигментного обмена,

Диагностика

- 1. Определение желчных пигментов и аминотрансфераз в сыворотке крови.
- 2. ИФА для выявления антигенов вируса и IgM-антител к нему. Антигены HAV в фекалиях можно выявить только в конце инкубации до появления клинических проявлений. Наиболее надежный метод диагностики - обнаружение ранних антиHAV - IgM антител. Они выявляются практически у всех больных независимо от формы заболевания и свидетельствуют о наличии текущей или недавней инфекции.

Профилактика

- Используют инактивированные вакцины против вируса гепатита А
- Трехкратная (при рождении, в 1 и 6 месяцев) вакцинация формирует защитный иммунитет у 99% детей.

Вирус гепатита Е

- Гепатит Е - инфекция, имеющая эпидемиологическое сходство с гепатитом А. Возбудитель - вирус гепатита Е (HEV) относится к семейству *калицивирусов*, однако в последние годы это ставится под сомнение. Он имеет сферическую форму, диаметр вириона около 30 нм, суперкапсида не имеет. Геном представлен однонитевой позитивной РНК.

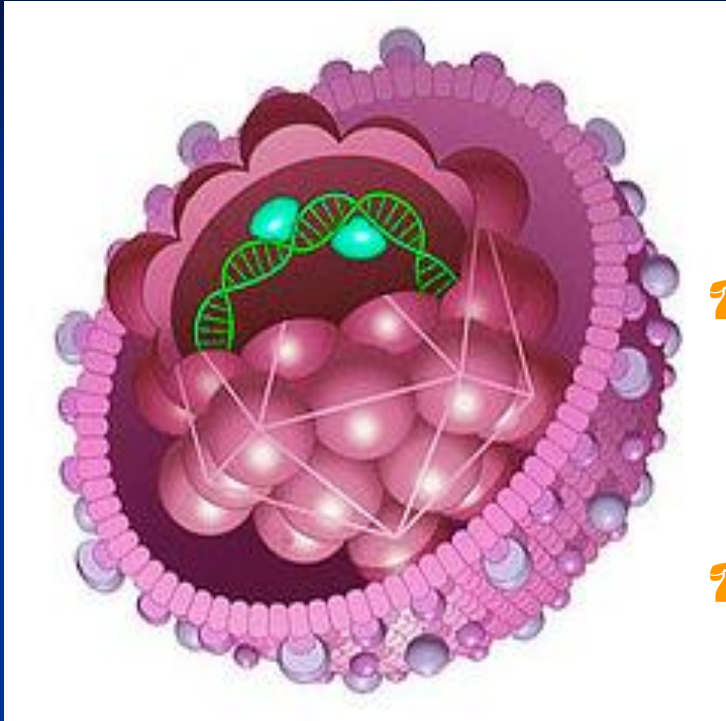
- Вспышки наблюдают в Юго - Восточной Азии, Африке, Южной Америке. Инфекция распространена в Среднеазиатском регионе бывшего СССР. Особенность - высокая летальность HEV- инфекции у беременных во второй половине беременности.
- Лабораторная диагностика.
- Разработаны тест - системы ИФА и иммуноблота для выявления антител к HEV классов IgM и IgG, пригодные для диагностики в острой стадии болезни и в период реконвалесценции.
- Профилактика ВГЕ - неспецифическая. Иммунитет - прочный, обусловлен вируснейтрализующими антителами и клетками памяти.

ВИРУСЫ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ГЕПАТИТОВ

КЛАССИФИКАЦИЯ

ВИРУС	ГЕНОМ	СЕМЕЙСТВО
HBV	ДНК	Hepadnaviridae
HCV	РНК+	Flaviviridae
HDV	РНК-	-
HGV	РНК+	Flaviviridae
TTV	ДНК	Circinoviridae

Вирус гепатита В (ВГВ, HBV)



Семейство **Hepadnaviridae**

Род **Orthohepadnavirus**



Вирион ВГВ (частица Дейна) – сферической формы, диаметром 42нм. Имеет сердцевину (ядро, core) 27нм. и поверхностную оболочку (суперкапсид).



Серцевина состоит из капсида с кубическим типом симметрии, образованного 180 капсомерами, в который заключен уникальный геном вируса.



Поверх сердцевины расположена липидсодержащая оболочка – суперкапсид, в состав которого входят гликопротеиды вируса.

Вирус гепатита В (ВГВ, HBV)

Семейство *Hepadnaviridae*

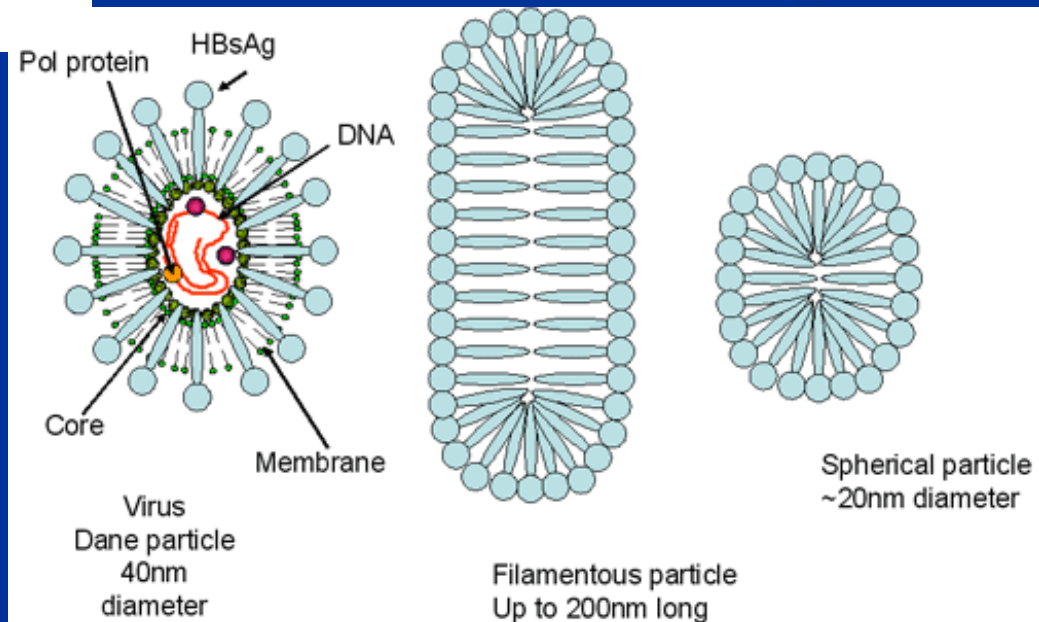
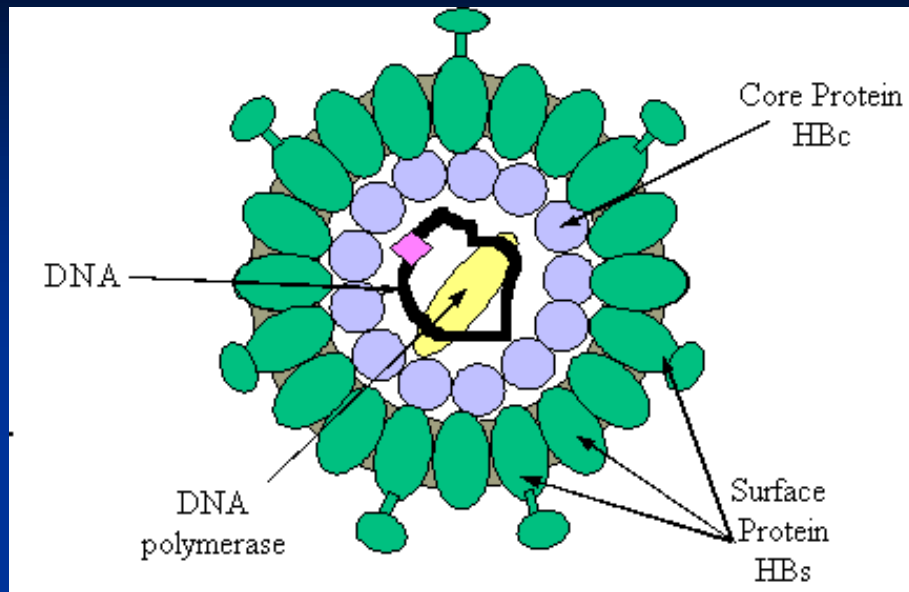
Род *Orthohepadnavirus*

 Геном вируса представлен кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК с коротким одноцепочечным участком (минус-цепь - полная, плюс-цепь — неполная, составляет примерно 2/3).

 В состав генома входят 2 вирусных фермента – **ВГВ-полимераза**, обладающая активностями ДНК-полимеразы, обратной транскриптазы, РНК-азы и **протеинкиназа**.



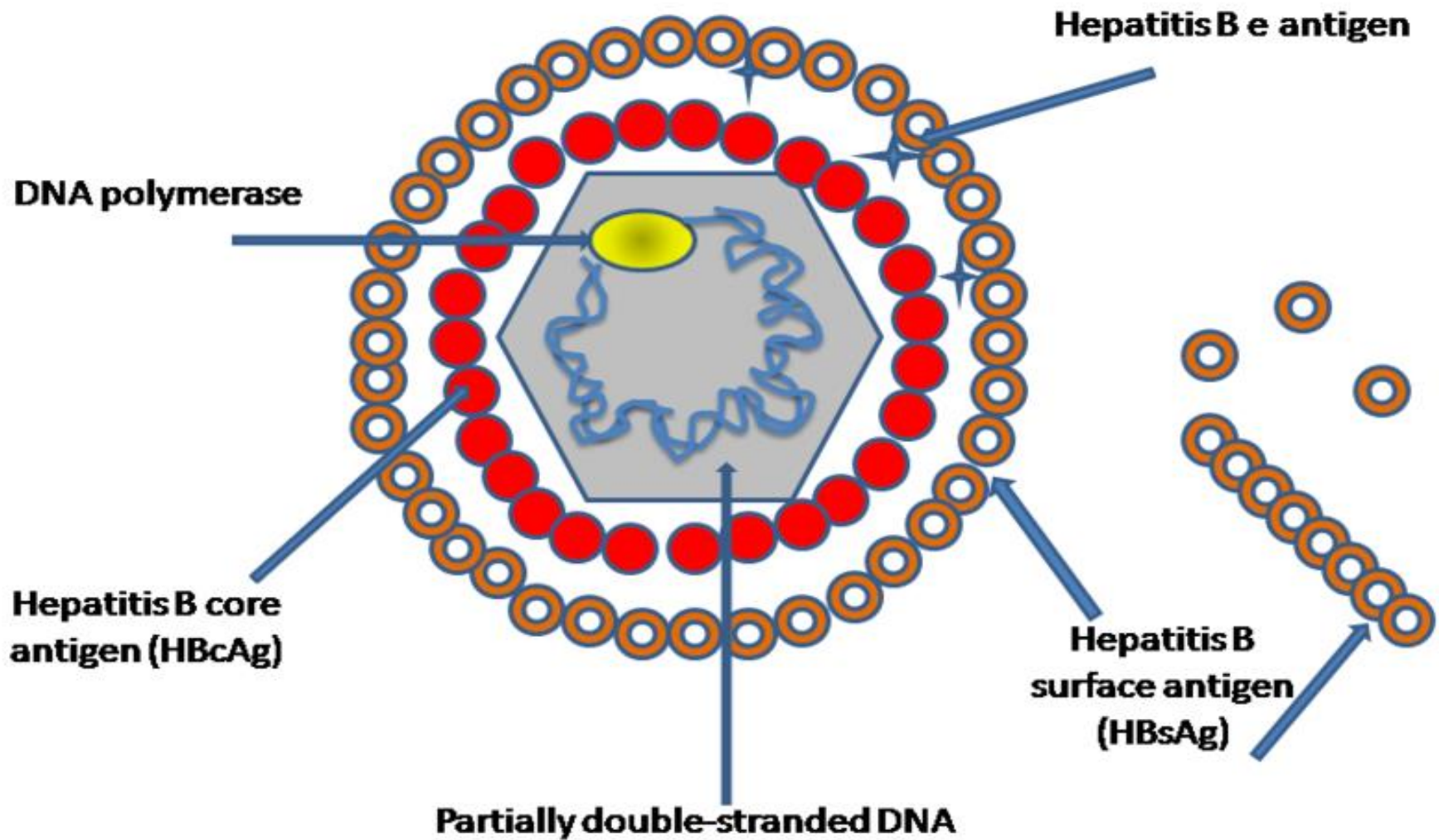
Вирус гепатита В (ВГВ, HBV)



Антигены ВГВ

- HBs – поверхностный антиген ВГВ (surface) :
– главный антиген оболочки вируса (70%), имеет значение для сборки вириона, определяется в крови
- HBc – главный антиген (белок) нуклеокапсида. В кровь не секретируется, в свободном виде не определяется. «Core, ядерный» антиген.
- HBe – образуется в результате протеолиза «корового» антигена, выделяется в кровь где и может быть обнаружен
- HBx – неструктурный белок-трансактиватор, повышающий уровень репликации вируса.

Антигены ВГВ



 Цикл репродукции HBV очень сложен и проходит через промежуточное звено - РНК (ДНК → РНК → ДНК), т.е. с механизмом обратной транскрипции.

 При транскрипции вирусного генома в ядре гепатоцита клеточная ДНК - зависимая РНК - полимеразы синтезируют два типа мРНК - большего размера (прегеном) и меньшего размера (для синтеза вирусных белков).

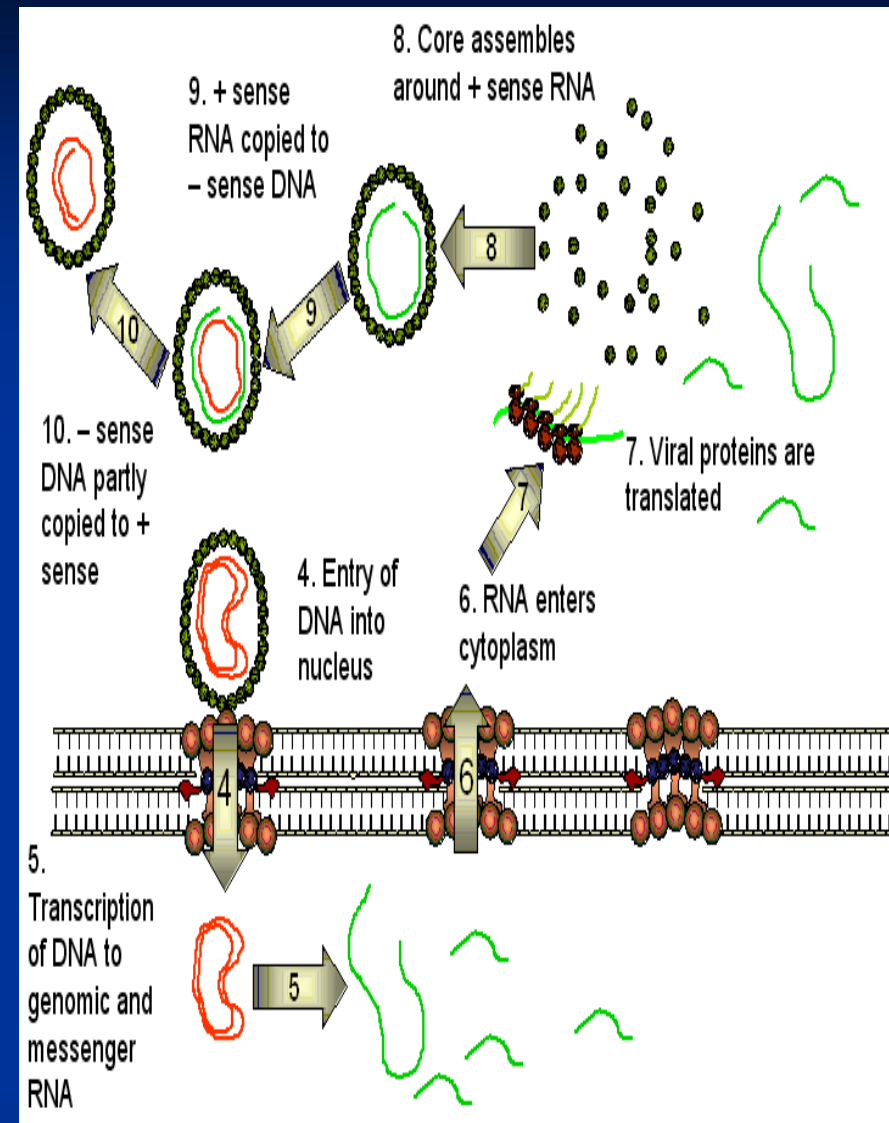
 Прегеном и вирусная ДНК - полимеразы упаковываются в капсид и переносятся в цитоплазму.

 Под действием вирус - индуцированной обратной транскриптазы на матрице прегенома (РНК) синтезируется новая минус - нить ДНК..

Взаимодействие гепатита В с клеткой



- Вирионная ДНК - полимераз на минус - цепи синтезирует плюс - цепь. Если вирусная двухцепочечная ДНК не вступает в дальнейшую репликацию, сформировавшийся нуклеокапсид, проходя через мембрану клетки, покрывается суперкапсидом и отпочковывается от клетки



Патогенез гепатита В

-  HBV не обладает прямым цитопатогенным эффектом
-  инфицированные гепатоциты атакуются и разрушаются в ходе защитных иммунологических реакций.
-  клинический исход зависит от иммунной системы хозяина
-  заражение вирусом провоцирует целый комплекс ответных иммунологических реакций хозяина
-  антитела связываются с вирусными белками, в том числе белками оболочки, и способны элиминировать циркулирующие вирусные частицы
-  разрешение острой инфекции связано с мощным, поликлональным, мультиспецифическим ответом CD4⁺ Т-клеток на антигены нуклеокапсида и CD8⁺ Т-клеток – на антигены оболочки, нуклеокапсида и полимеразы.
-  HBsAg может быть опосредованно токсичен для гепатоцита, так как является сигналом, вызывающим агрессию цитотоксических Т-лимфоцитов по отношению к гепатоцитам
-  цитотоксические Т-лимфоциты способствуют развитию разной скорости апоптоза в гепатоцитах, вплоть до молниеносного течения
-  вирус при интеграции в геном хозяина, меняет программу клетки по самоуничтожению инфицированных клеток на противоположную
-  подавление апоптоза способствует хронизации процесса с перспективой онкотрансформации

Диагностические маркеры

ИФА сыворотки

- HBsAg → анти HBs IgM и G
- HBeAg → анти HBe IgM и G
- Анти HBc IgM и G

ПЦР сыворотки

- ДНК

РИФ биоптатов печени

- HBsAg

Лабораторная диагностика.

С помощью ИФА определяют антигены и антитела в сыворотке крови обследуемых (серодиагностика).

➤ Серологические маркеры

- HBsAg - поверхностный Ag вируса
- Анти- HBs - антитела к поверхностному Ag
- HBeAg - ядерный Ag
- Анти-HBe антитела
- HBcAg – ядерный Ag
- Анти-HBc антитела

➤ Клиническое значение

- Указывает на инфицированность вирусом
- Указывают на защиту от инфекции
- Указывает на репликацию вируса в гепатоцитах и высокую инфицированность крови
- Указывают на начало стадии реконвалесценции
- Указывает на репликацию вируса в гепатоцитах. Обнаруживается только при исследовании биоптатов и при аутопсии. В крови в свободном состоянии не выявляется
- Важный диагностический маркер, особенно при отрицательных результатах выявления HBsAg

Диагностические критерии

ПЕРИОД	МАРКЕРЫ
Острый период и период обострения хронического	HBsAg; анти HBs IgM HBeAg; анти HBe IgM Анти HBc IgM ДНК
Хронический вне обострения	HBsAg; анти HBs IgG
Носительство	HBsAg

Лечение и профилактика

- **СТРАТЕГИЯ НЕМЕДЛЕННОЙ ЗАЩИТЫ от ГЕПАТИТА В – ПАССИВНАЯ ЭКСТРЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА – ИММУНОГЛОБУЛИН.**
- 1. Иммуноглобулин человека для внутривенного введения ГЕПАТЕКТ (антитела против вируса гепатита В 50МЕ) -
невакцинированные и имевшие контакт с вирусом -
вакцинированные и имевшие контакт с вирусом
- дети, родившиеся от матерей с гепатитом В
- 2. Иммуноглобулин человека против гепатита В АНТИГЕП – содержит антитела к HBsAg.
- **Для лечения** используют **интерфероны и индукторы ИФ**, а также пэгилированные интерфероны.
- **Ламивудин, аденовир** (нуклеозидные аналоги, мишень - обратная транскриптаза) подавляет HBV-репликацию.
- **Рибавирин** (нуклеозидный аналог) обладает широким спектром активности: ингибирование ДНК- и РНК-полимераз, подавляет копирование вирусспецифических мРНК и др.

Активная профилактика

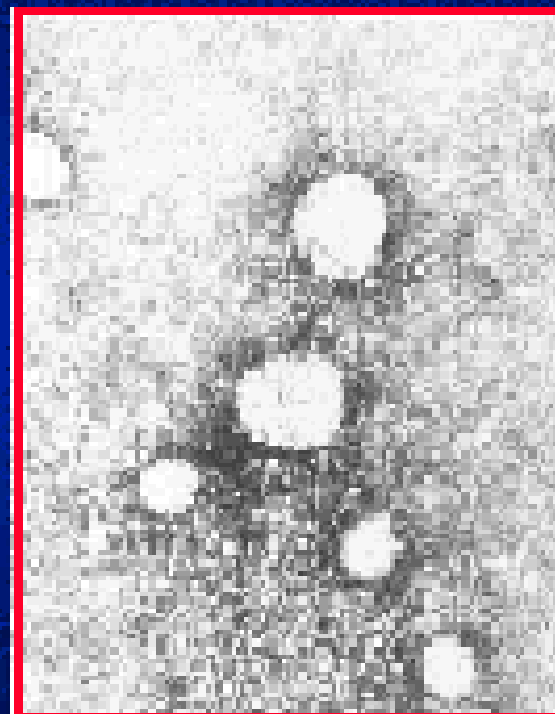
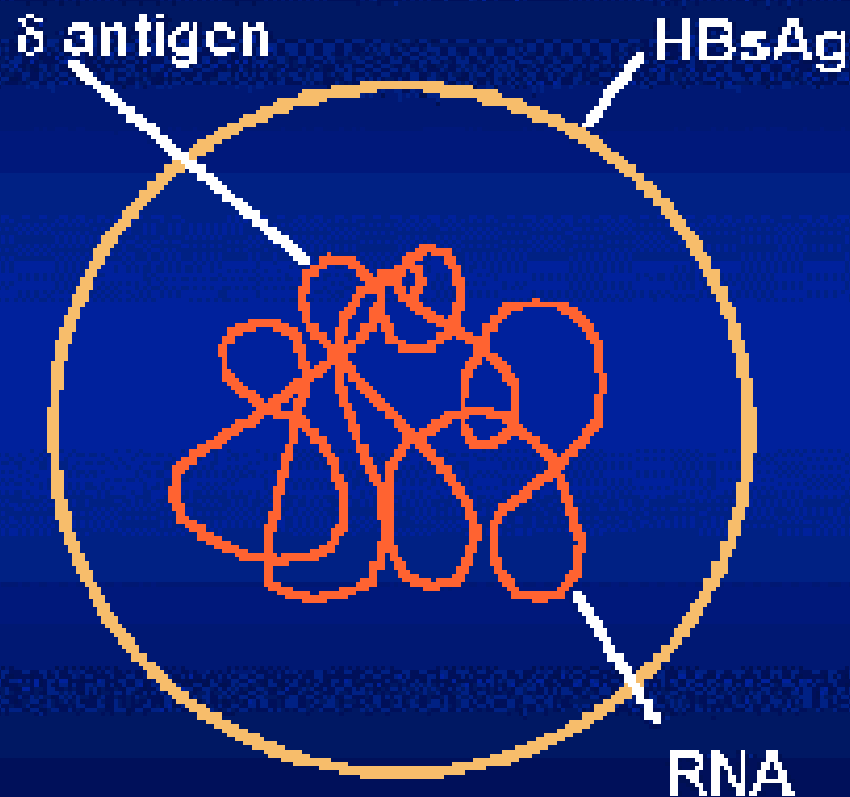
- Действующим началом всех вакцин является HBsAg, полученный на основе пекарских дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Вакцина содержит адъювант и стабилизатор, хранится при 2-8° С, без замораживания.
- Рекомбинантные вакцины
- Схема иммунизации – 0,1,6 месяцев.

Свойства HDV

- Кольцевая РНК-
- Белковый Дельта-антиген (HDVAg)
- Диаметр 35-40 нм
- Внешняя оболочка - HBsAg

Вирус гепатита D (BГD, HDV)

Hepatitis D (Delta) Virus



Вирусный гепатит Д

- Встречается дельта-вирусный гепатит только у HBV-инфицированных
- Источник инфекции – больной острой или хронической формой инфекции, протекающей как манифестантно, так и субклинически. Наибольшее число инфицированных – среди наркоманов, больных гемофилией. Высокий риск заражения при гетеросексуальных контактах.
- Это острая коинфекция или суперинфекция (наслоение острого гепатита Д на хроническую HBV-инфекцию). Возможны печеночная недостаточность, хронический активный гепатит, цирроз. Летальность при суперинфекции достигает 5-20 %. Возможно формирование хронического гепатита.
- Серологические маркеры: Ат класса IgM к вирусу ГД указывают на репродукцию вируса в организме.

Лабораторная диагностика

- Серологическая диагностика: Выявление антител класса IgM к вирусу ГД, указывающих на репродукцию вируса в организме с использованием ИФА.
- Молекулярно-генетические методы: Выявление генома вируса с использованием ПЦР и молекулярной гибридизации.

Характеристика семейства Flaviviridae

- Однонитчатая линейная РНК+
- Капсид сферический диаметром 40-60 нм
- Суперкапсид несет шипы, образованные двумя протеинами (Е)

HCV (род Hepacivirus)

6 генотипов и около 100 субтипов

HGV

5 генотипов

Вирус гепатита С (ВГС, HCV)



Семейство **Flaviviridae**

Род **Hepacivirus**

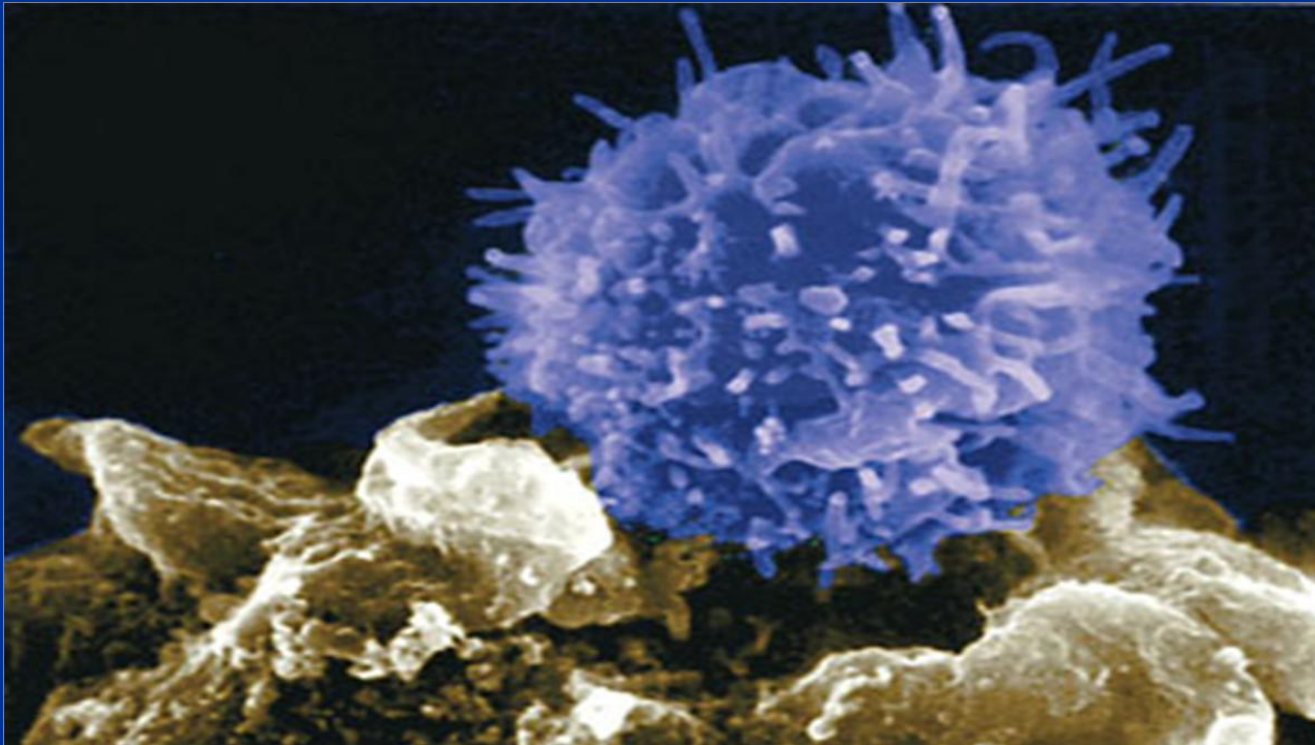
- Диаметр вириона 50 нм.
- Сложный, имеет суперкапсид.
- Геном – одноцепочечная плюс-РНК.

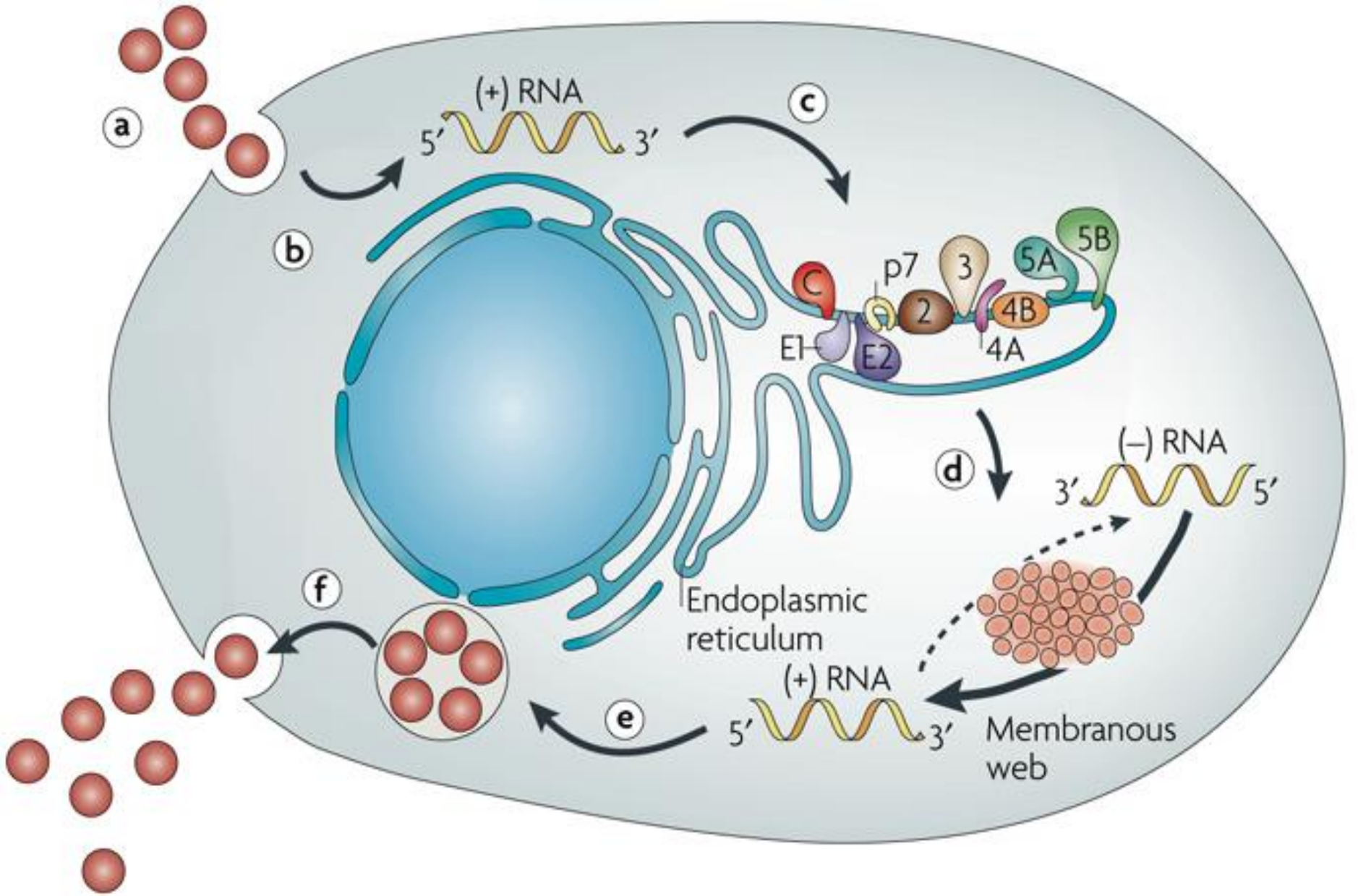
Вирус гепатита С (ВГС, HCV)

- Особенность ВГС – его **генетическая неоднородность**, которая соответствует высокой частоте спонтанных мутаций.
- На основании различий нуклеотидных последовательностей области NS5 выделяют **76** различных **штаммов** вируса.
- По различиям нуклеотидных последовательностей в области ядра вируса выделяют **6** основных **генотипов** и около **100** **субтипов**.
- В России чаще всего регистрируются **генотипы 1б, 1а, 3а, 2а**.

Вирус гепатита С (ВГС, HCV)

- Течение болезни, ее исходы, эффективность лечения, а также диагностика и (в будущем) вакцинопрофилактика зависят от генотипа HCV.





Врожденные факторы защиты.



- Подавление цитотоксической активности NK клеток при хроническом ГС
- Обратимость этого процесса у пациентов, чувствительных к лечению ИФ
- NK-клетки (оранжевые) атакуют клетки, инфицированные вирусами (розовые).

Статистика заболевания

Инфицированные вирусом гепатита С

↓ 85%

Персистирующая инфекция

Болезнь протекает бессимптомно и большинство не подозревает о заболевании

↓ 30%

Развивается серьезное хроническое поражение печени

↓ 1-5%

Смерть от цирроза или рака печени

Патогенез гепатита С

- ☎ Инкубационный период при HCV-инфекции составляет 12 недель.
- ☎ Клиническая картина острой инфекции отличается малой выраженностью симптомов (у 85-90% - без желтухи).
- ☎ Переход в хроническую форму имеет место у 50-75% больных острым гепатитом.
- ☎ У 20-25% больных с хроническим гепатитом отмечено формирование цирроза печени с развитием в дальнейшем у 3-5% гепатоцеллюлярной карциномы.
- ☎ При генотипе 1б и 1а развитие цирроза происходит чаще.
- ☎ Клиническая картина хронического гепатита характеризуется как патологией печени, так и разнообразными внепеченочными поражениями (у 40% больных)
- ☎ Среди этих проявлений – эндокринные (гипер- и гипотиреоз), гематологические (криоглобулинемия, В-лимфома), кожные (мультиформная и узловатая эритема, крапивница), суставные (артриты, артралгии), почечные (гломерулонефрит), аутоиммунные (легочный васкулит, аутоиммунный гепатит).



Патогенез гепатита С

- ☎ Патогенез гепатита С обусловлен прямым цитотоксическим эффектом ВГС и иммунопатологическими механизмами.
- ☎ ВГС нарушает течение внутриклеточных процессов.
- ☎ Белок капсида обнаруживается в ядре и способен угнетать генную транскрипцию.
- ☎ ВГС также, как и ВГВ подавляет способность клеток к апоптозу, что препятствует выведению вируса из организма.
- ☎ Генетическая неоднородность ВГС способствует переходу патологического процесса в хроническую форму.
- ☎ ВГС обладает тропизмом к гепатоцитам, лимфоцитам периферической крови, эпителиальным клеткам ЖКТ, клеткам нервной системы. Гликопротеин Е2 связывается с рецептором клеток CD81.
- ☎ Отсюда наличие внепеченочных резервуаров вируса.

Лечение и профилактика

- **ЛЕЧЕНИЕ:** интерфероны, индукторы интерферонов, химиопрепараты, иммуномодуляторы.
- **Альфа-интерфероны**
- **«Инtron А»** - рекомбинантный альфа-2в ИФ
- **«Вэллферон»** – природный человеческий лейкоцитарный ИФ.
- **Пролонгированные альфа-ИФ («ПЕГИНТРОН», «ПЕГАСИС»)**
- **Рибавирин, ацикловир (аналоги нуклеозидов)**
- **Сочетание альфа-ИФ и химиопрепаратов.**
- **Побочные явления терапии отмечаются у 20% больных хроническим ГС – анемия, тяжелая депрессия, острый психоз, диспептические явления, аллергические реакции и др.**

Лечение и профилактика

- Индукторы интерферона: ЦИКЛОФЕРОН, НЕОВИР, АМИКСИН.
- Индуктор интерферона и иммуномодулятор ГЕПОН, ПОЛИОКСИДОНИЙ, ТИМОГЕН.
- ПЭГИНТРОН (пэгилированный интерферон альфа-2а) в комбинации с РЕБЕТОЛОМ (рибавирин)– успешно используют при лечении хронического гепатита С.
- **Эффект терапии зависит от генотипа вируса: у больных со 2 и 3 генотипом HCV - болезнь считается курабельной, 1 генотип – трудно поддается лечению.**

- **Вакцины против ГС не разработаны, ведется поиск эффективных специфических иммуноглобулинов.**

Лабораторная диагностика

➤ Серологический метод:

- Обнаружение антител против ВГС методом ИФА.

➤ Молекулярно-генетический метод:

- Выявление РНК ВГС в ОТ-ПЦР и в ПЦР в реальном времени с определением величины вирусной нагрузки и отдельных генотипов этого вируса.
- Вспомогательное значение имеет обнаружение повышения активности аминотрансфераз в 5-10 раз в крови заболевших
- Важную роль в диагностике хронического ГС играет гистологическое исследование биоптатов печени.

Характеристика семейства *Circinoviridae*

- Кольцевая однонитчатая ДНК
- Капсид кубический (белок VP1),
диаметр 30-50 нм
- 10 генотипов

TTV обнаружен в 1997 г. Nishizawa

Механизм передачи парентеральный и
фекально-оральный