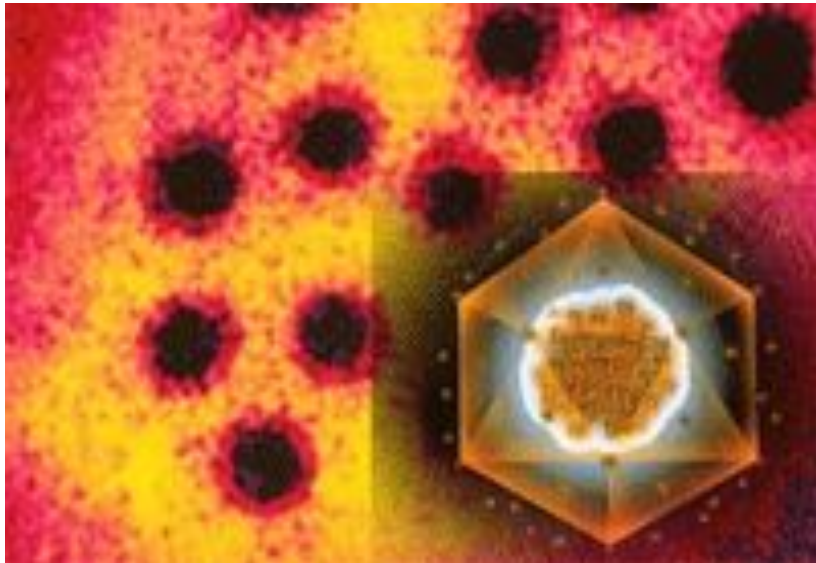


**Известные вирусы
гепатита человека.**

Обозначение	Геном (Kb)	Семейство	Путь передачи	Персистенция
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)	?	Circinovirus	Кровь (кишечник?)	да
SEN-V	?	?	Кровь	да

Вирус гепатита А (ВГА, HAV)



Семейство *Picornaviridae*

Род *Hepatovirus*

СВОЙСТВА

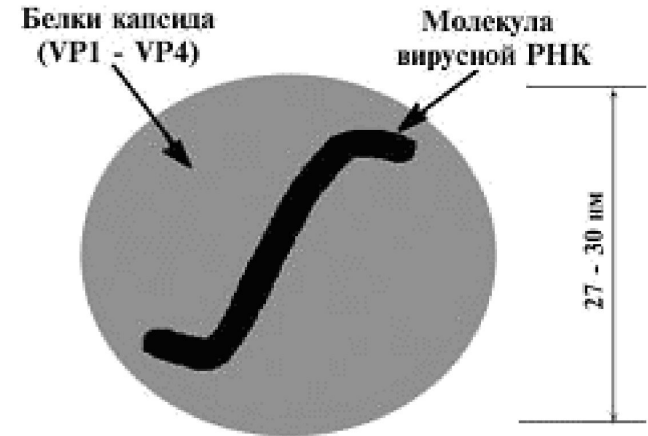
Безоболочечны

й

Диаметр вириона 27 нм

Капсид икосаэдрической симметрии

Геном: однонитевая +РНК



Устойчив :

К кислым рН

Жировым растворителям

Низким температурам

кипячению

Чувствителен:

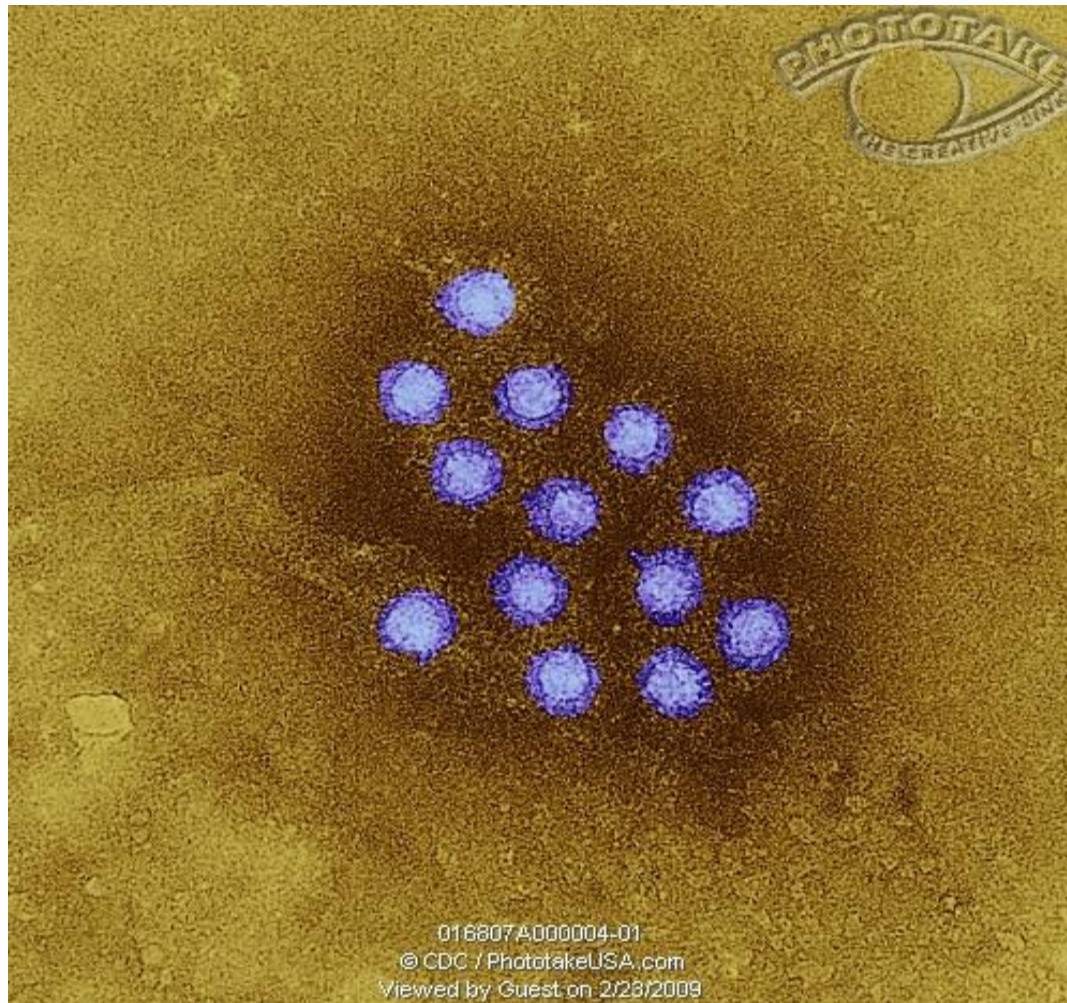
к формалину,

хлору,

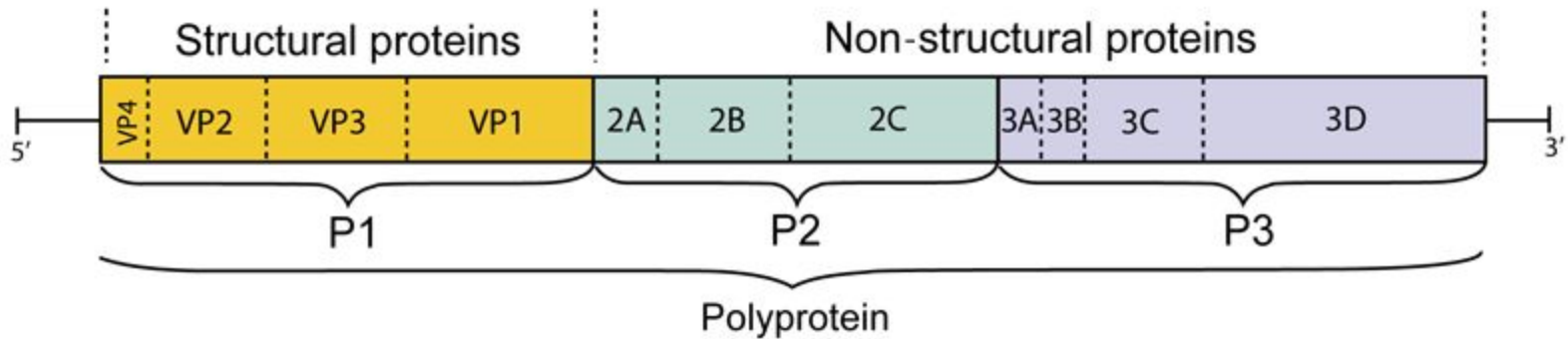
ультрафиолету

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

Вирус гепатита А (ВГА, HAV)

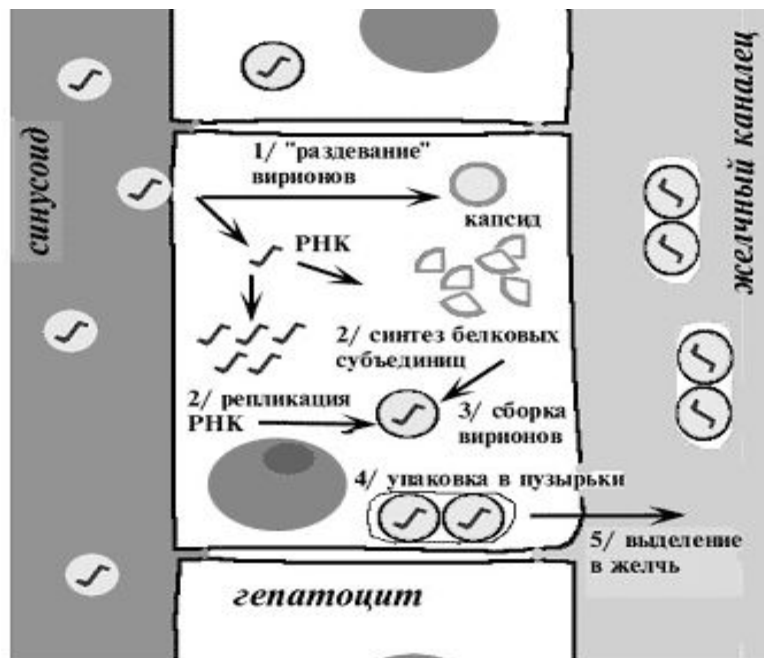


Репродукция вируса гепатита А



Репликация:

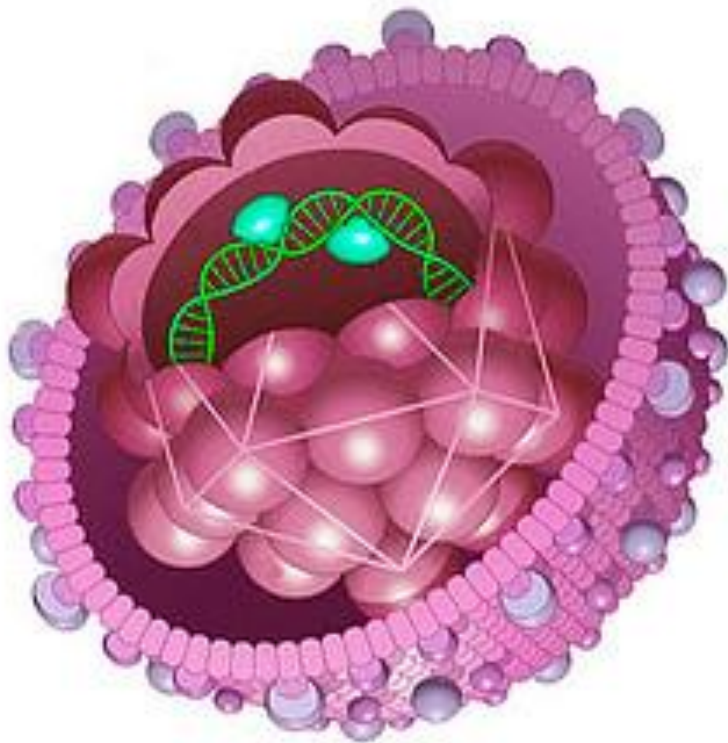
- На рибосомах происходит образование полипептида-предшественника
- РНК-геном кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу
- с помощью этого фермента образуется –копия генома
- она же служит матрицей для синтеза +цепей – точных копий вирусного генома
- и целого ряда м-РНК , которые служат матрицей для синтеза клеткой вирусных белков



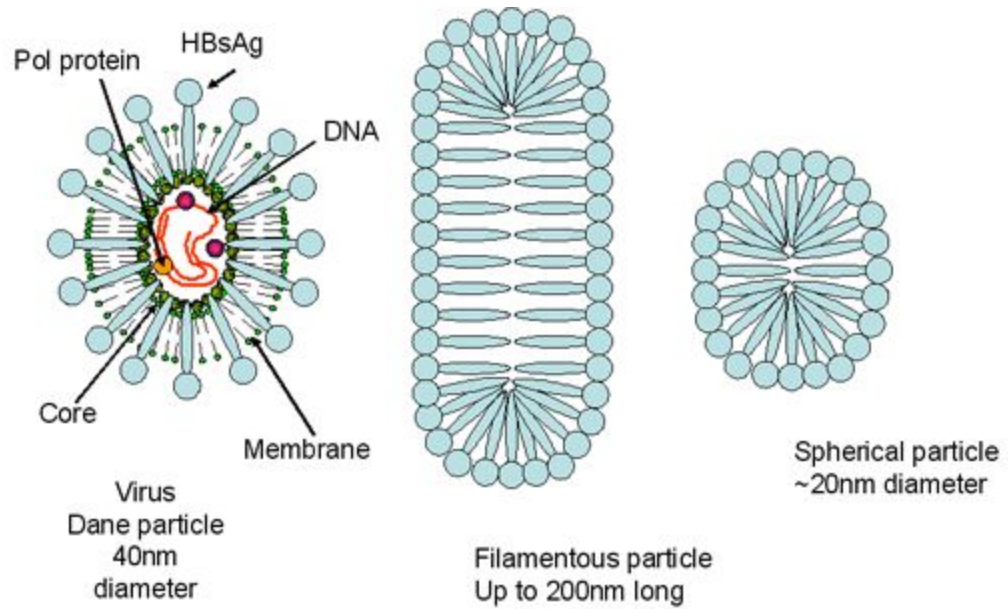
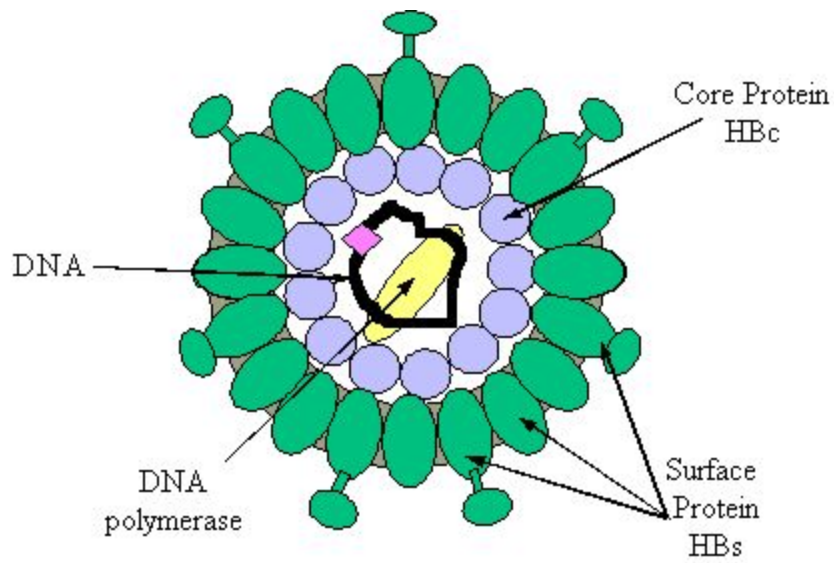
- Вирус локализуется в цитоплазме гепатоцитов, дает прямой цитопатический эффект, но без острой деструкции клеток .
- Репликация вируса в гепатоцитах приводит к нарушению клеточного метаболизма, усилению перекисного окисления липидов, повышению проницаемости клеточных мембран, повреждению лизосом, нарушению энергетического обмена .
- Вышеперечисленные признаки клеточных изменений являются признаками усиленного апоптоза в гепатоцитах.
- Патогенез многих болезней человека связан с неспособностью клеток подвергаться апоптозу
- Смерть клетки может играть биологически полезную роль в элиминации тех клеток, выживание которых вредно для организма в целом, например, клеток, пораженных вирусом
- Как правило, течение гепатита А благоприятное, а организм проводит адекватное уничтожение инфицированных гепатоцитов.

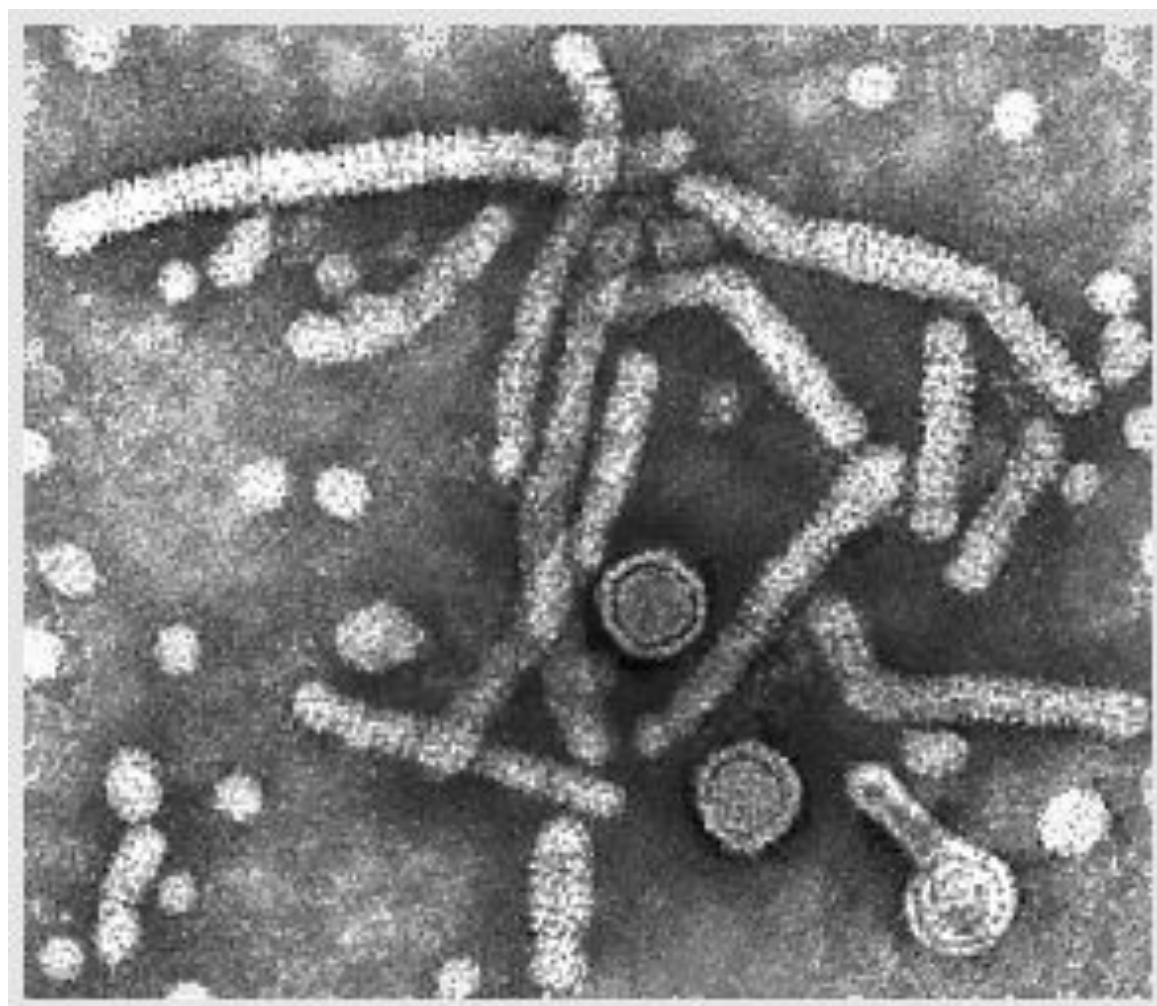
Вирус гепатита В (ВГВ, HBV)

Семейство Hepadnaviridae
Род Orthohepadnavirus



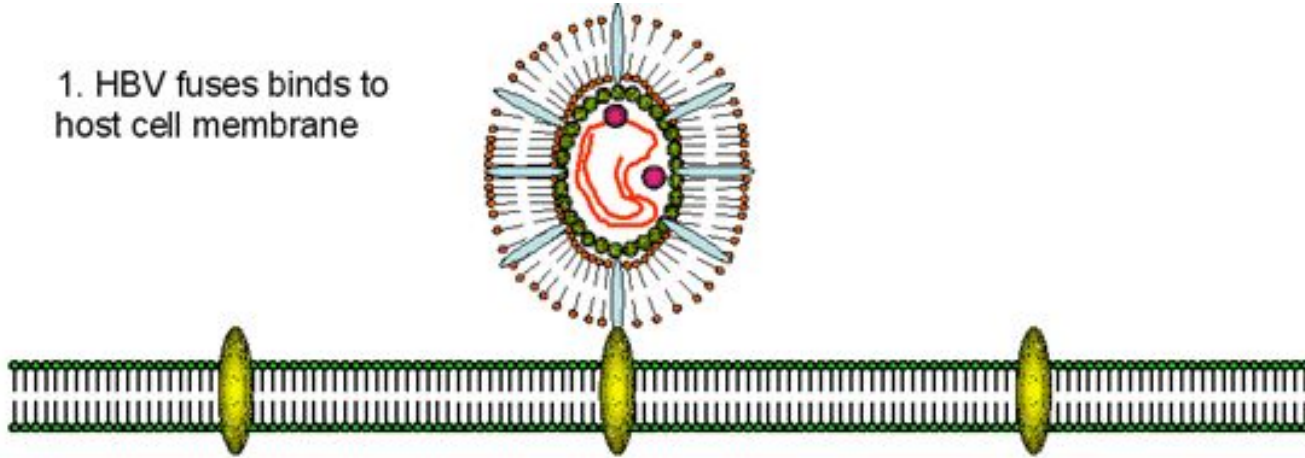
- Вирион ВГВ (частица Дейна) – сферической формы, диаметром 42нм. Имеет сердцевину (ядро, core) и поверхностную оболочку (суперкапсид).
- Сердцевина состоит из капсида с кубическим типом симметрии, образованного 180 капсомерами, в который заключен уникальный геном вируса: кольцевая частично двуниевая молекула ДНК.
- В состав генома входят 2 вирусных фермента – ДНК-зависимая ДНК-полимераза (обратная транскриптаза) и протеинкиназа.
- Поверх сердцевины
- расположена липидсодержащая оболочка – суперкапсид, содержащая гликопротеины, представляющие собой HbsAg.





Взаимодействие ВГВ с клеткой

1. HBV fuses binds to host cell membrane

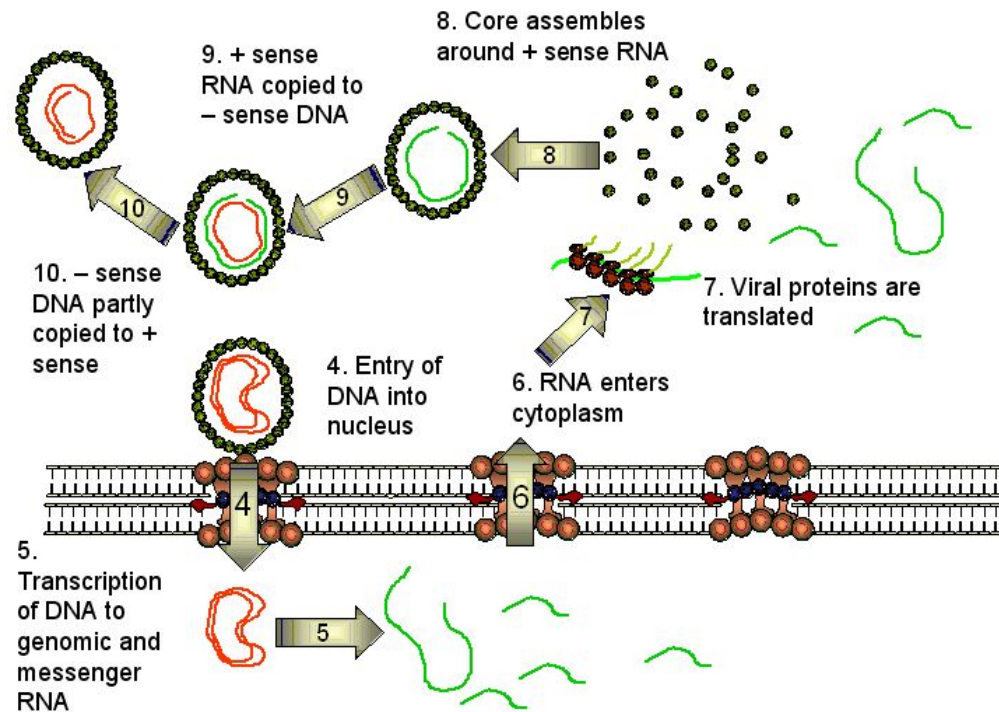


2. HBV fuses with membrane. Core enters cytoplasm

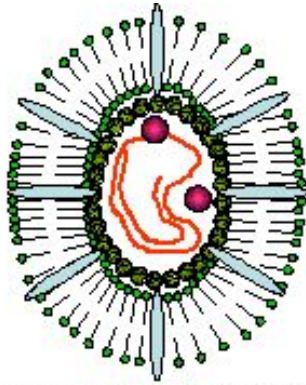


3. Double stranded genome is completed by enzymes contained with the core

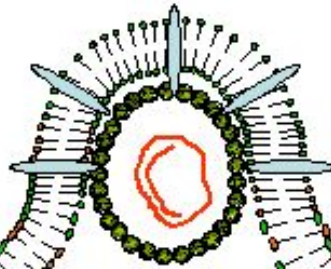




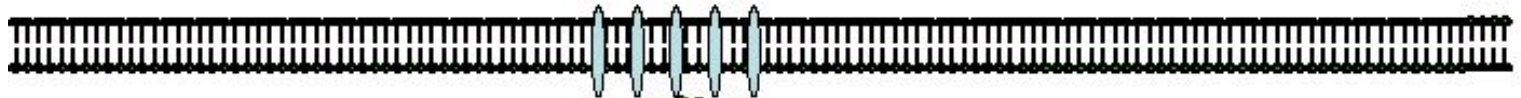
- Двунитевая ДНК вируса в ядре образует комплекс с гистонами клетки-хозяина
- В таком виде транскрибируется клеточной РНК-полимеразой в м-РНК
- Образуется четыре м-РНК
- Одна – полная копия – будет работать матрицей для вирусного генома
- Вторая кодирует НВсАг и НВеАг
- Две оставшиеся меньше размером и кодируют поверхностные гликопротеиды
- В цитоплазме первая м-РНК заключается в капсид
- Внутри капсида обратная транскриптаза синтезирует на этой матрице -цепь ДНК



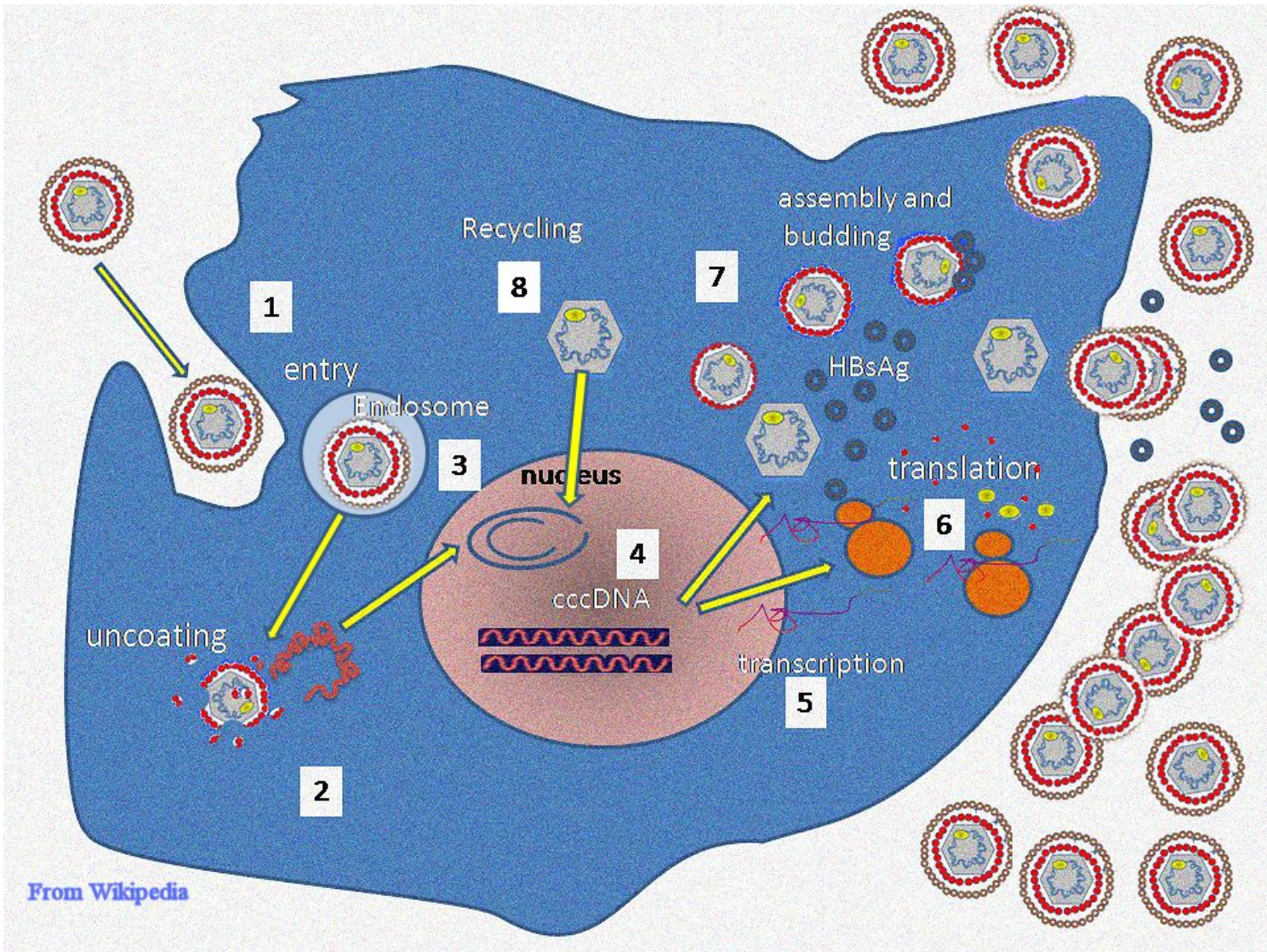
13. Virus with partly double strand DNA leaves the cell



12. Virus buds through host cell membrane



11. Core associates with HbS antigen in cell membrane



From Wikipedia

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

Формы хронического гепатита В

Прогрессирующее течение острого гепатита В

Первичная хронизация HBV-инфекции

Хронический гепатит

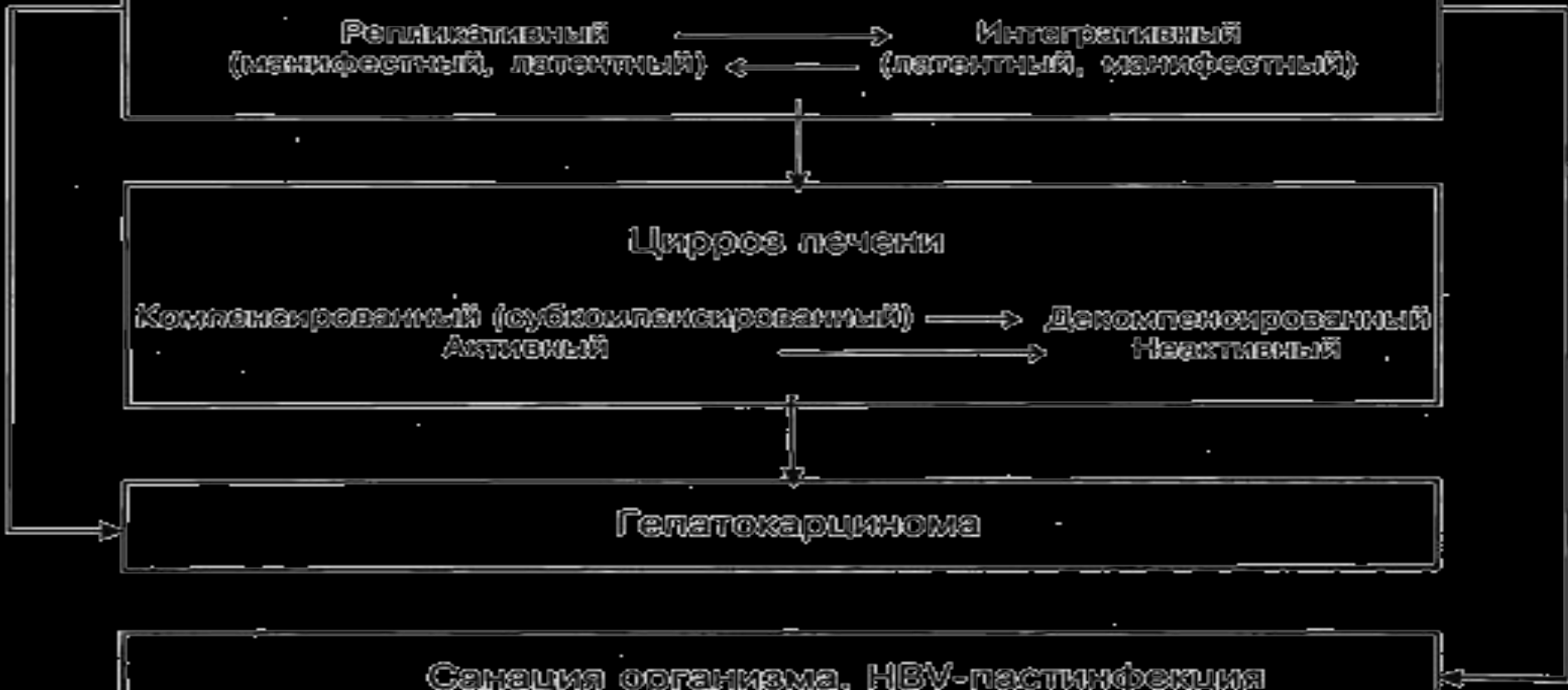
Репликативный (манифестный, латентный) ↔ Интегративный (латентный, манифестный)

Цирроз печени

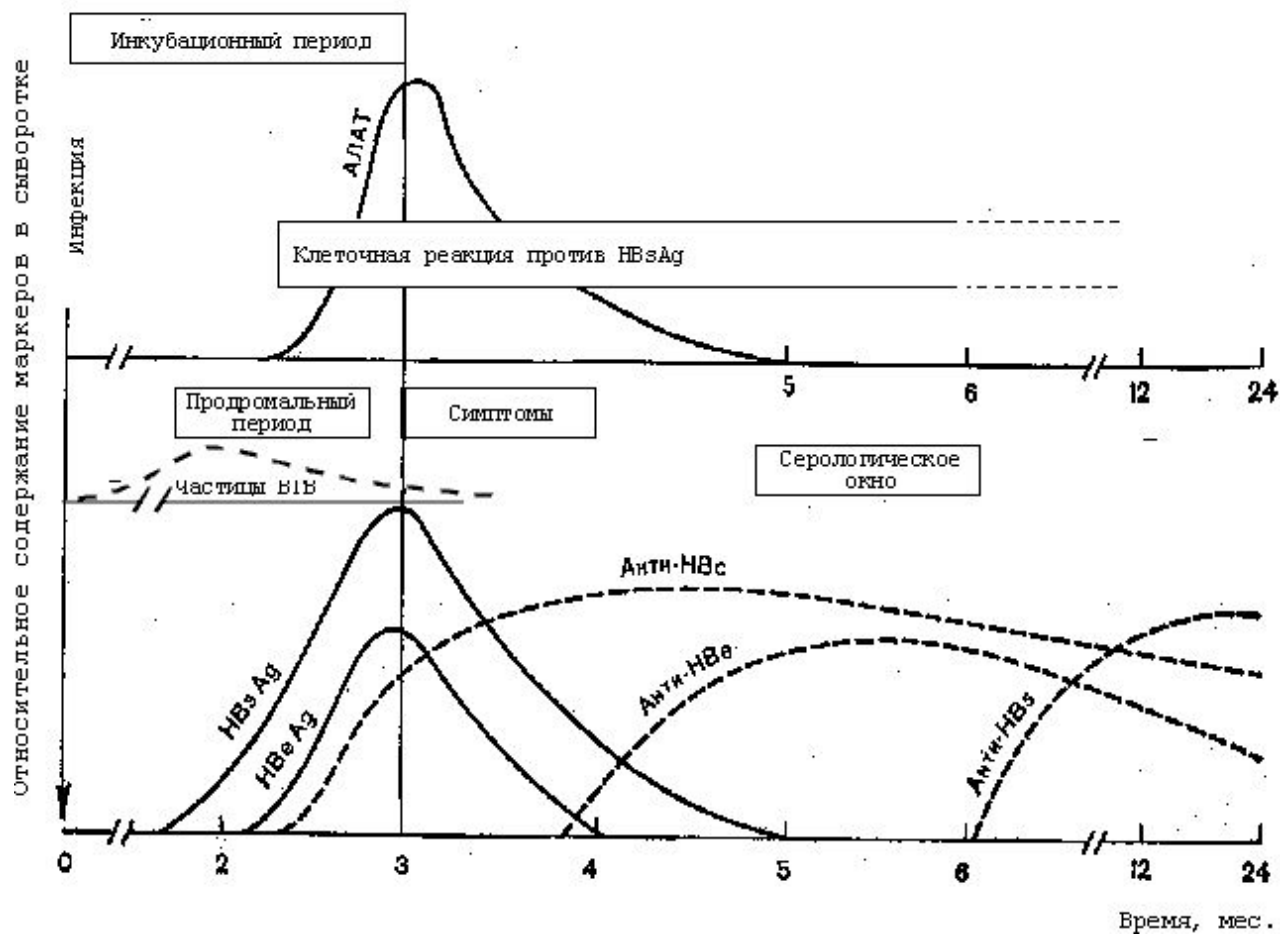
Компенсированный (субкомпенсированный) Активный → Декомпенсированный Неактивный

Гепатокарцинома

Санация организма. HBV-пастинфекция



Динамика лабораторных показателей при остром гепатите В



Иммунологические маркеры при ВГВ-инфекции

Диагноз	HBsAg	Анти HBs	Анти HBc		HBeAg	Анти-H Be
			IgM	IgG		
Острый гепатит В:	+(-)	-	+	+	+(-)	-(+)
реконвалесценция	-(+)	-(+)	-(+)	+	-	+
выздоровление	-	+(-)	-	+	-	+
фулминантный гепатит	+(-)	+	+	+	+	-
Хронический персистирующий гепатит	+(-)	-	+(-)	+	+(-)	+(-)
Хронический активный гепатит	+(-)	-	+	+	+	-
Здоровые носители	+	-(+)	-	+	-	-
Активная иммунизация	-	+	-	-	-	-
Пассивная иммунизация	-	+	-	(+)	-	-

Вирус гепатита Д (ВГД, HDV)

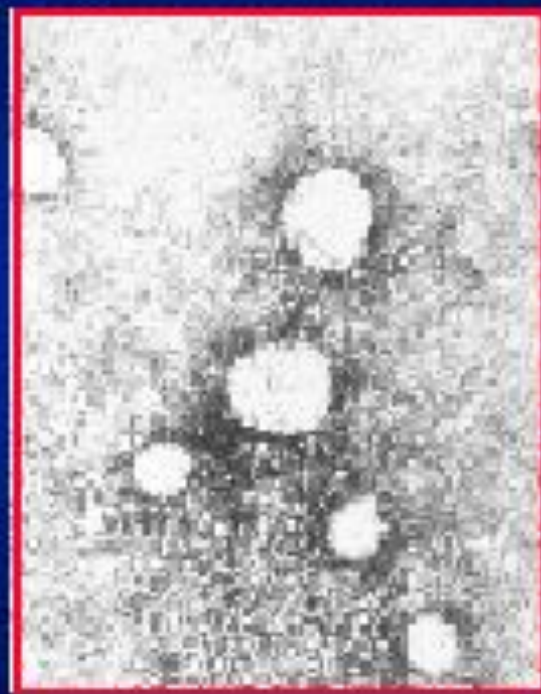
Hepatitis D (Delta) Virus

δ antigen

HBsAg



RNA

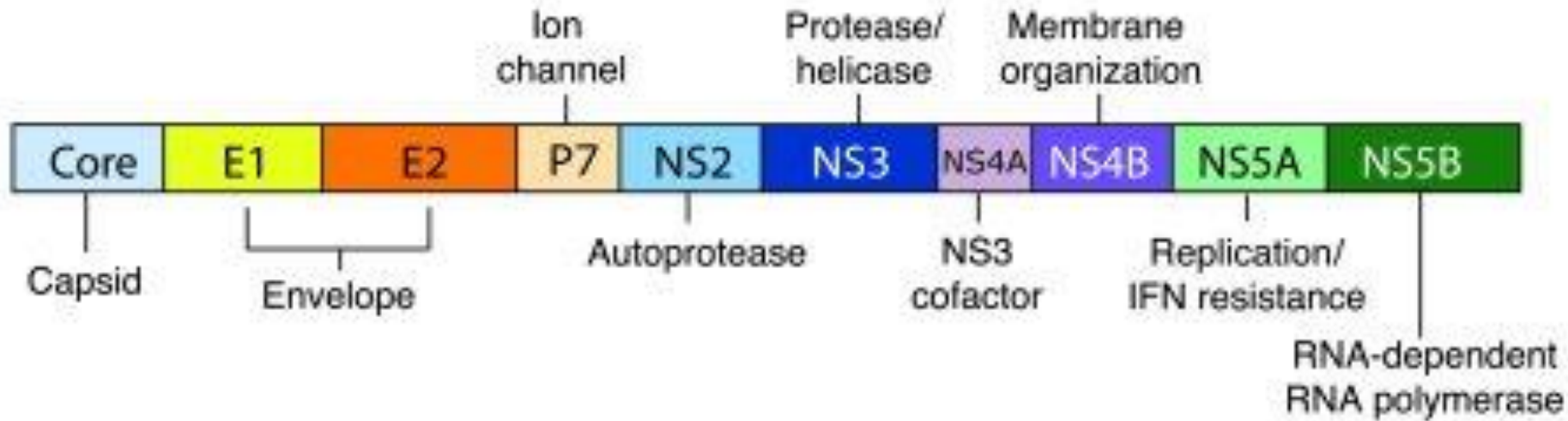


Вирус гепатита С (ВГС, HCV)

Семейство Flaviviridae
Род **Нерасivirus**



- гликопротеиды E1 и E2 обеспечивают связывание вируса с клеткой и проникновение в нее
- С белок капсида участвует в сборке вируса, регуляции синтеза вирусной РНК, возможно, подавлении генной транскрипции в ядре

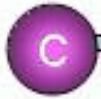


- геном значительно короче других флавивирусов (около 10 000 нуклеотидов) представляет одну открытую рамку считывания и кодирует всего 11 белков 4 структурных (E1, E2, C и небольшой интегральный белок p7, выполняющий функцию ионного канала, 7 неструктурных белков с ферментативными свойствами (6 белков, обозначаемых NS, координирующих внутриклеточные процессы жизненного цикла вируса, и небольшой F-белок, обеспечивающий альтернативное считывание вирусного генома).

5'

+ strand RNA

3'



AAAAA

Polyprotein



Cleavage by host signal protease



Cleavage by viral NS3 signal serine protease



- Процесс репликации протекает с большим количеством «ошибок»
- В результате образуется большое число разных генотипов и субтипов
- В настоящее время выделяют 6 основных генотипов и около 100 субтипов
- В организме конкретного пациента вирус всегда присутствует в виде набора квазивидов
- В каждом квазивидовом наборе есть главный, преобладающий вариант
- Наиболее стабильны нетранслируемые 5' и 3' - участки
- Наиболее изменчивы области кодирующие оболочечные белки E1 и E2
- У вируса имеется также участок, состоящий из 329-341 нуклеотидов, который определяется практически у всех типов вируса
- Именно этот участок используется в ПЦР для обнаружения РНК вируса гепатита С.

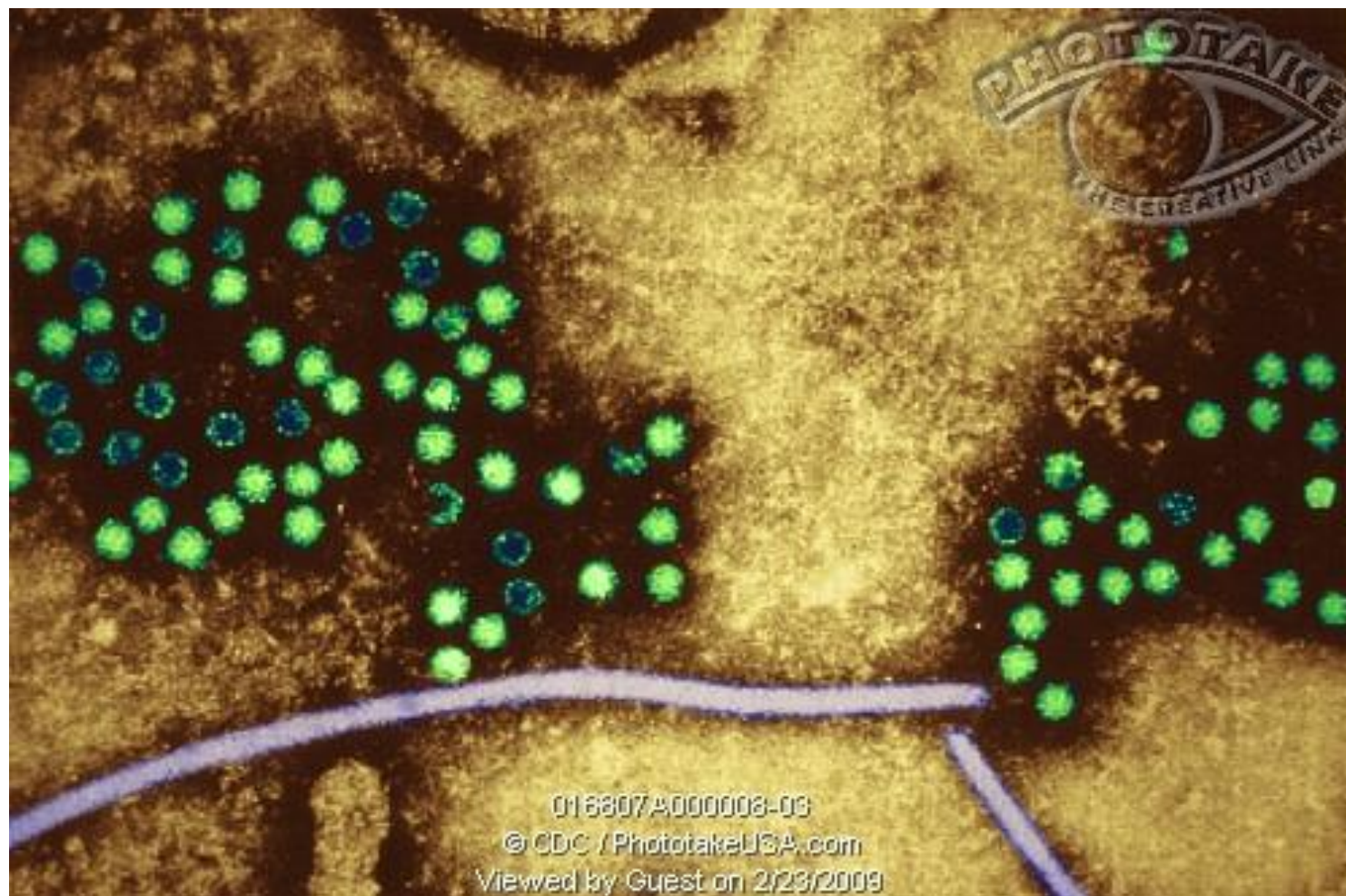
- Патогенез гепатита С обусловлен прямым цитопатическим эффектом ВГС и иммунопатологическими механизмами
- ВГС нарушает течение внутриклеточных процессов
- Белок капсида обнаруживается в ядре и способен угнетать генную транскрипцию
- ВГС также, как и ВГВ подавляет способность клеток к апоптозу, что препятствует выведению вируса из организма
- Генетическая неоднородность ВГС способствует переходу патологического процесса в хроническую форму

Вирус гепатита E (ВГЕ, HEV)

Семейство : *Caliciviridae*

- Безоболочечный
- Диаметр 32-34 нм
- Геном – однонитевая +РНК
- генетический состав вирусов гепатита E, обнаруженных у человека и свиньи, идентичен
- природный резервуар - свиньи
- передача фекально-оральным путем
- острый гепатит, нет персистенции и хронизации, отмечены случаи заболевания после трансплантации печени, почек
- у 20% население эндемичных районов обнаружены антитела к ВГЕ
- смертность 1% среди взрослого населения и 30% у беременных
- эндемичные районы - Азия, Африка и Мексика, но уже в течение 10 лет отдельные случаи заражения им отмечены в ряде стран Европы
- в отличие от гепатита A (когда повторное заражение невозможно), после перенесенного гепатита E иммунитет нестойкий и возможно повторное заражение
- вакцина на основе вирусных белков прошла испытания в Непале с 200 по 2004 гг

Вирус гепатита Е (ВГЕ, HEV)



Вирусы гепатита семейства Flaviviridae : G, GBV-A, GBV-B, GBV-C

- Общие характеристики как и у вируса гепатита С
- Отличие в геноме –
- РНК вирусов имеет не более 30% идентичности
- В E1 и E2 регионе нет гипервариабельной области
- Также как HCV, ВИЧ и другие РНК – содержащие вирусы обладают двумя уровнями вариабельности геномной РНК:
 - Первый заключается в различиях между вирусными геномами, циркулирующими в одном организме квазиды
 - Второй основан на различиях между вариантами вирусов, обнаруженными в различных организмах, - генотипы
- Различные квазиды HGV обладают различной тканевой специфичностью
- Источник: больные острым, хроническим HGV и носители. Среди лиц, вводящих себе внутривенно наркотики, HGV выявляется в три раза чаще, чем у других наркоманов. При HGV возможен и половой путь заражения. Гомосексуалисты – мужчины подвержены риску на 95%. Доказан «вертикальный пути передачи» Инфекция характеризуется длительной персистенцией до 8 лет с переходом 36% в хроническую форму.

- Проблема нозологической самостоятельности гепатита G не решена
- Гепатотропизм не доказан
- Преимущественным местом репликации HGV могут быть моноклеарные клетки
- клетки костного мозга или селезенки
- Вирус гепатита G оказывает супрессивное воздействие на репликацию ВИЧ
 - *За двухлетний период смертность среди носителей обоих вирусов была в 3,6 раза ниже, чем среди пациентов, имеющих только ВИЧ*
 - *В клеточных культурах, зараженных обоими вирусами, развитие ВИЧ затормаживалось на 30-40 %*

Вирус гепатита ТТ

(transfusion -transmitted virus)

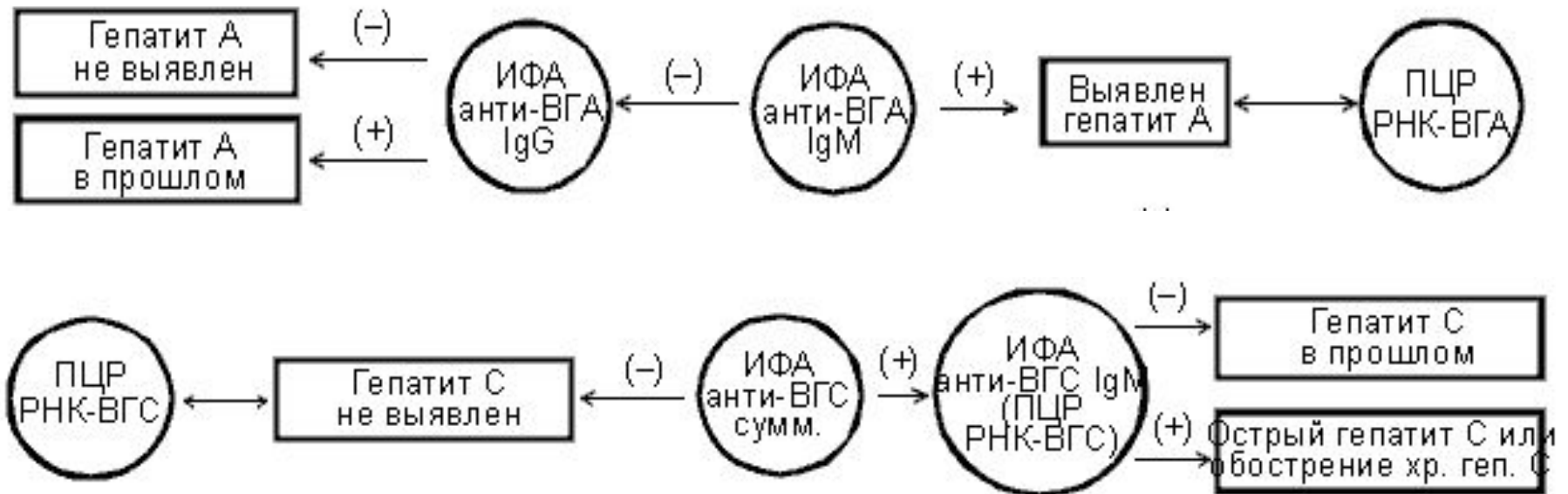
- частица размером 30 –50 нм
- липидная оболочка отсутствует
- геном вируса представлен ДНК, имеющей кольцевую структуру протяженностью около 3800 нуклеотидов
- выявлено более 20 генотипов вируса
- тестирование сывороток крови на наличие ДНК ТТV при помощи тест-систем 4-го поколения продемонстрировало чрезвычайно высокую частоту распространения вируса в человеческой популяции
- ТТ- вирус обнаружен у различных животных: коров, кур, свиней, собак и др.
- доказана гепатотропность вируса
- возможен фекально-оральный путь передачи

SEN –Вирус

- небольшой безоболочечный вирус
- содержит одноцепочечную кольцевую ДНК (приблизительно 3800 нуклеотидов)
- по физико-химическим и структурным характеристикам этот вирус близок к TTV
- показано существование восьми генотипов: А; В; С; D; Е; F; G и H.
- главный вопрос о его этиологической роли в возникновении гепатита остается открытым

Диагностика вирусных гепатитов

Аликвоты сыворотки



Диагностика вирусных гепатитов

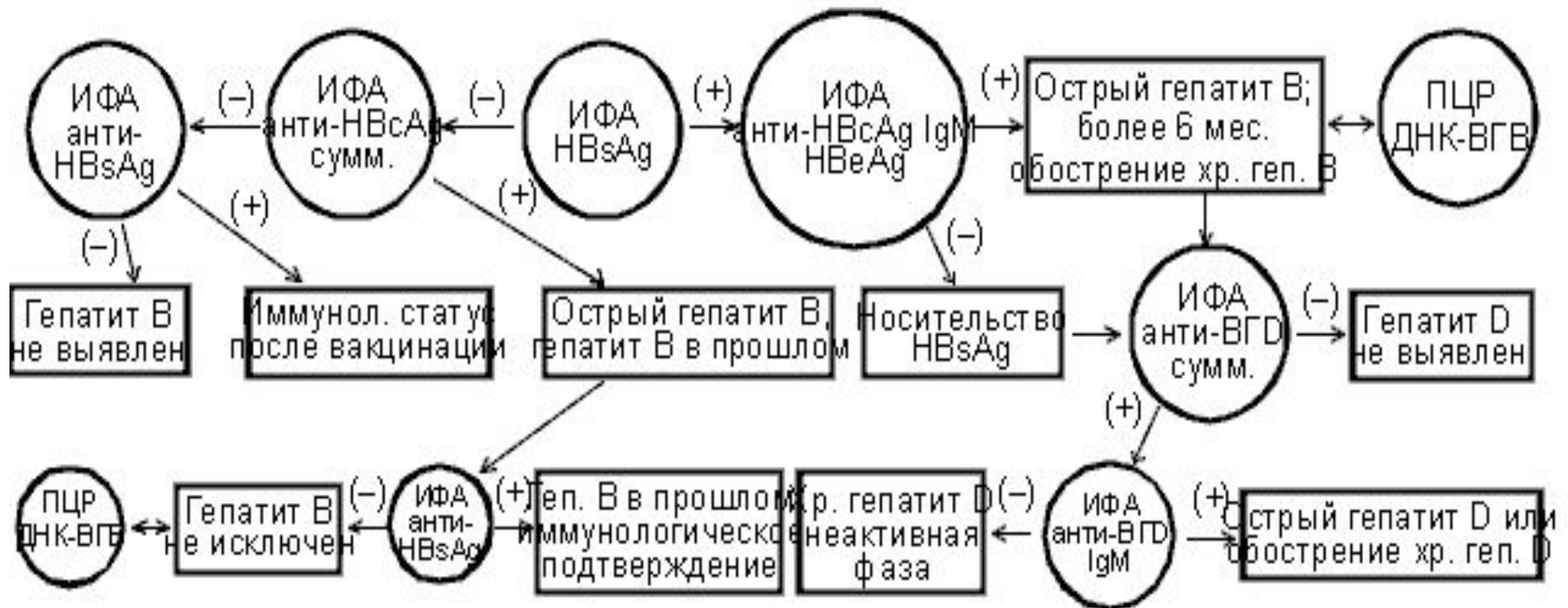


Рис. 5. Схематическое представление алгоритма дифференциальной диагностики вирусных гепатитов А, В, С и D при помощи лабораторного иммуноферментного и подтверждающего ПЦР-анализов. Результат анализа: (+) - положительный, (-) - отрицательный.