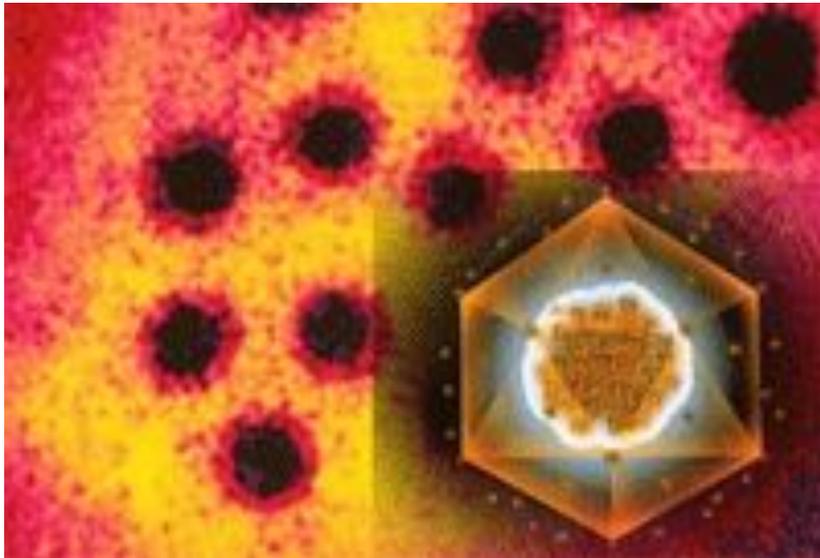


**Известные вирусы  
гепатита человека.**

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

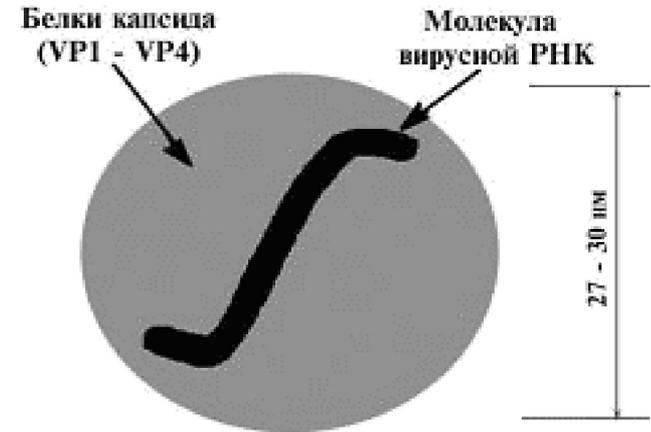
Безоболочечны

й

Диаметр вириона 27 нм

Капсид икосаэдрической симметрии

Геном: однонитевая +РНК



Устойчив :

К кислым рН

Жировым растворителям

Низким температурам

кипячению

Чувствителен:

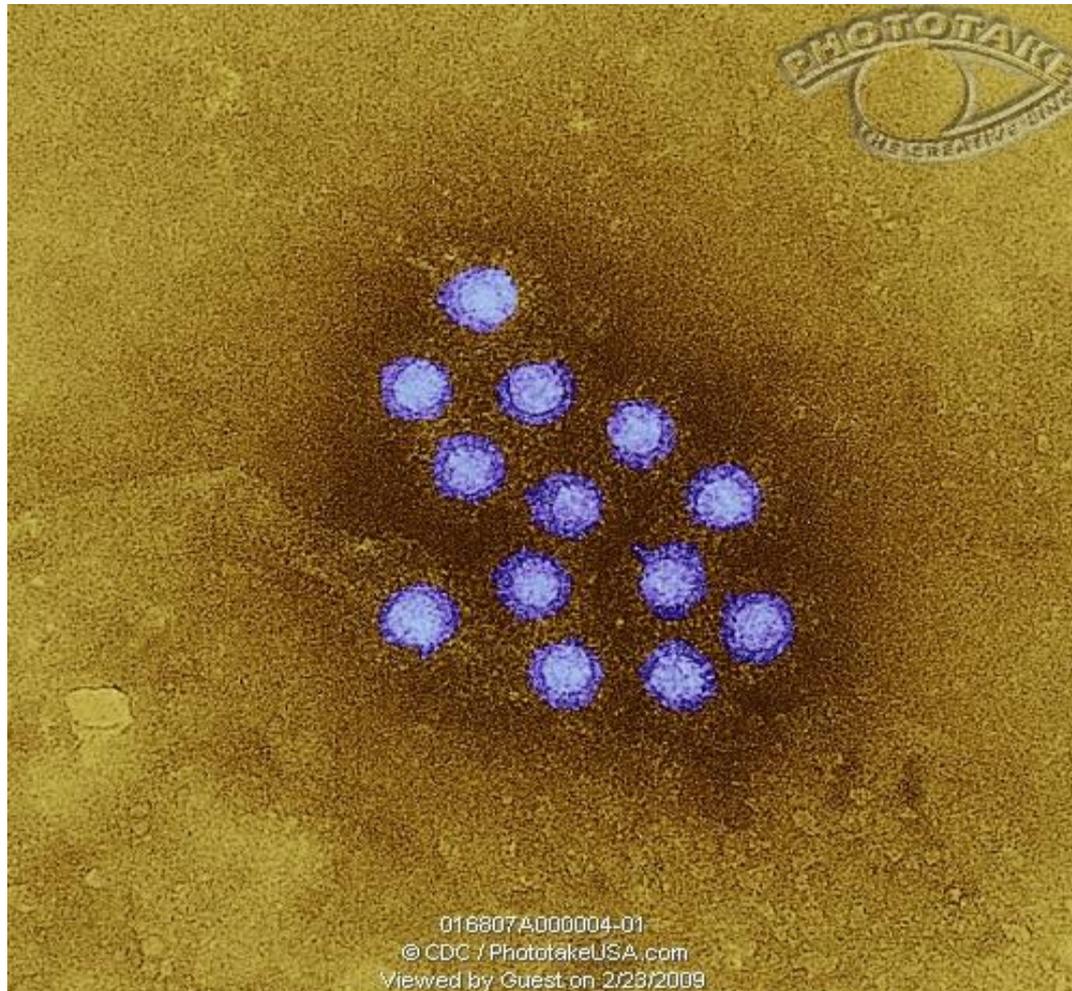
к формалину,

хлору,

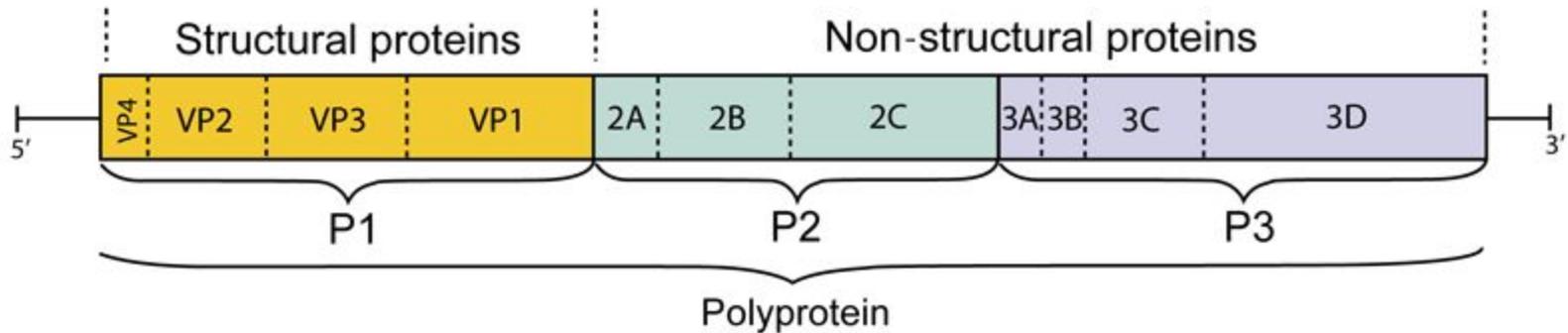
ультрафиолету

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

# Вирус гепатита А (ВГА, HAV)

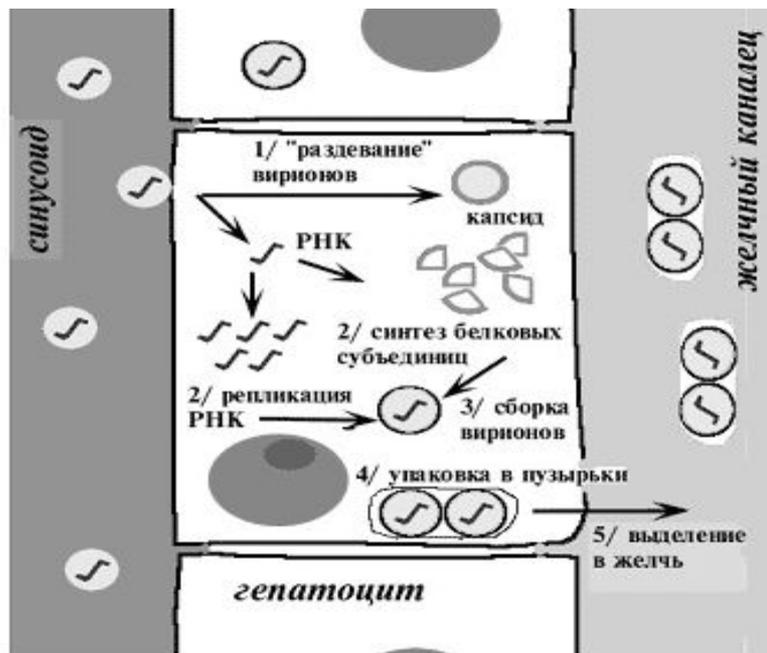


# Репродукция вируса гепатита А



## Репликация:

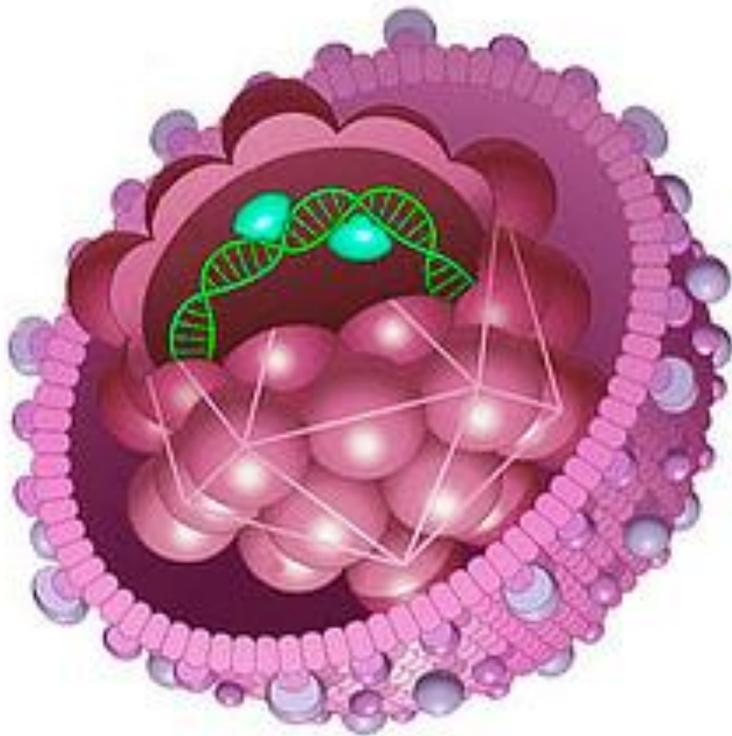
- На рибосомах происходит образование полипептида-предшественника
- РНК-геном кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу
- с помощью этого фермента образуется –копия генома
- она же служит матрицей для синтеза +цепей – точных копий вирусного генома
- и целого ряда м-РНК , которые служат матрицей для синтеза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



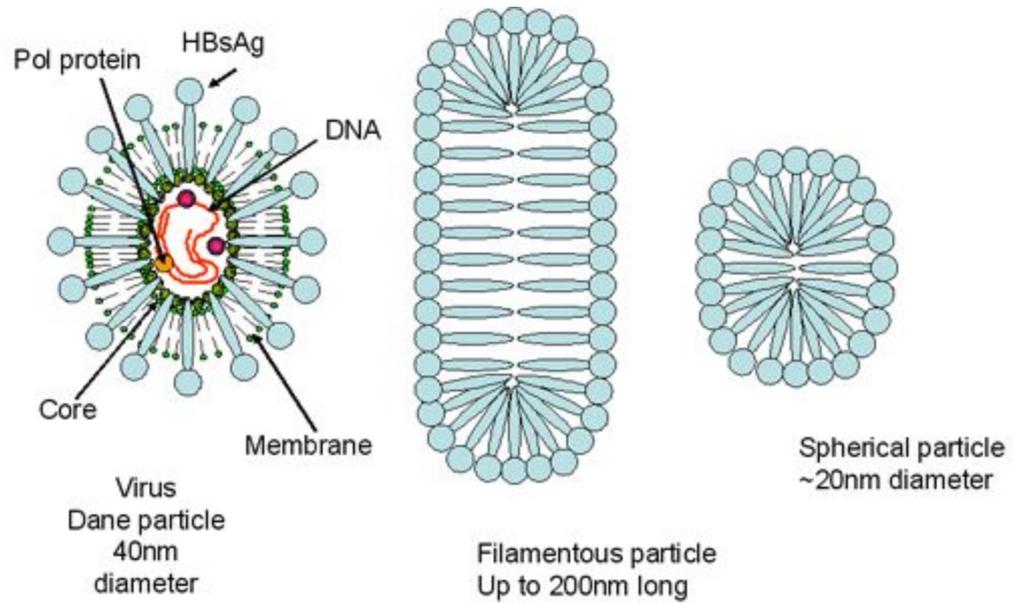
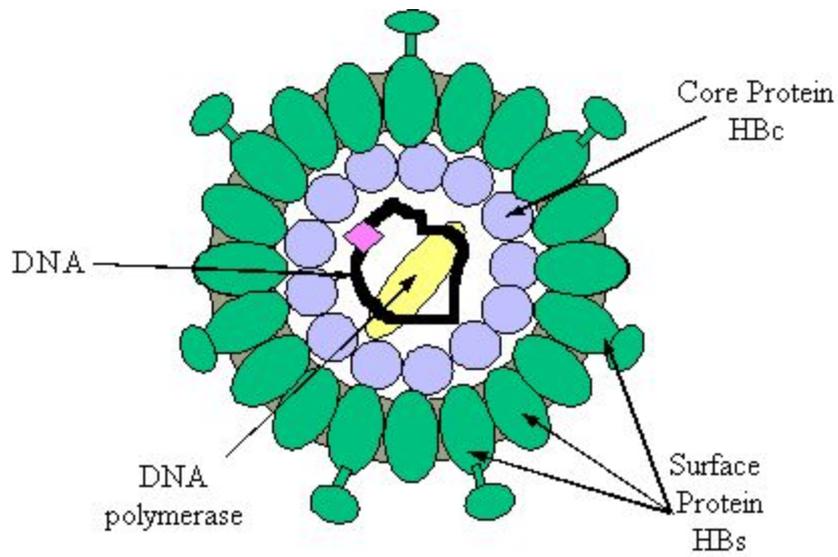
- Вирус локализуется в цитоплазме гепатоцитов, дает прямой цитопатический эффект, но без острой деструкции клеток .
- Репликация вируса в гепатоцитах приводит к нарушению клеточного метаболизма, усилению перекисного окисления липидов, повышению проницаемости клеточных мембран, повреждению лизосом, нарушению 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.

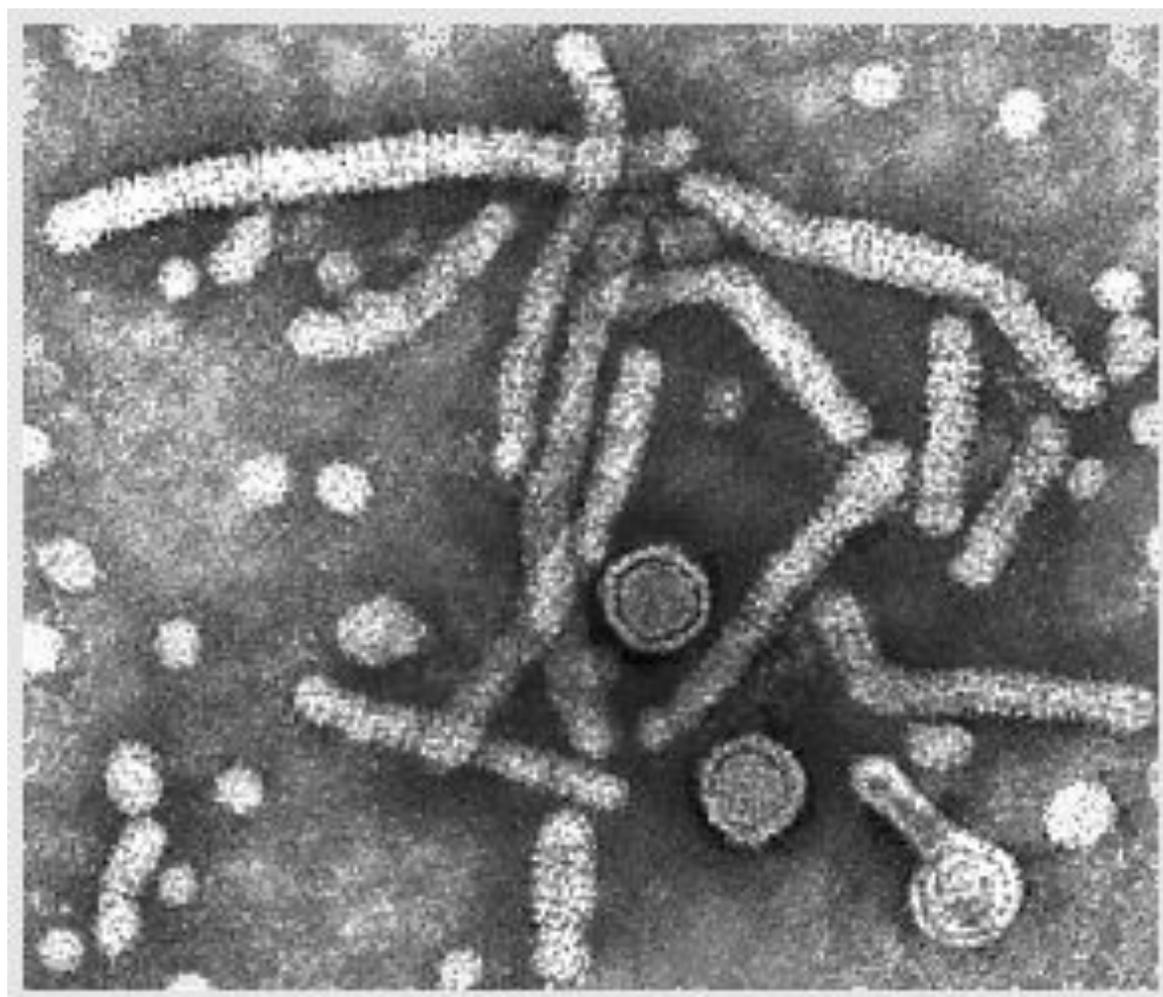
# Вирус гепатита В (ВГВ, HBV)

Семейство Hepadnaviridae  
Род Orthohepadnavirus



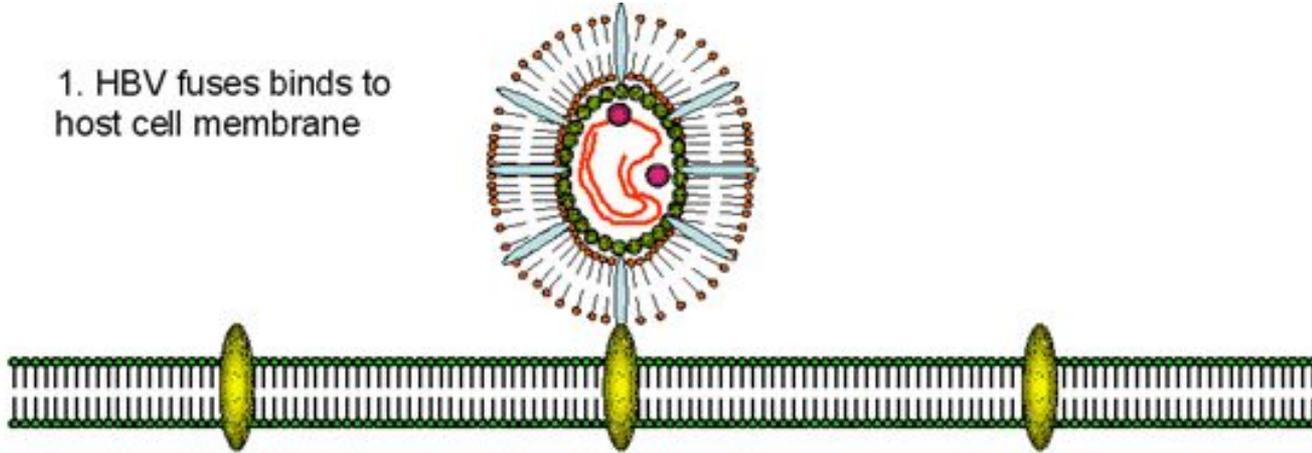
- Вирион ВГВ (частица Дейна) – сферической формы, диаметром 42нм. Имеет сердцевину (ядро, core) и поверхностную оболочку (суперкапсид).
- Сердцевина состоит из капсида с кубическим типом симметрии, образованного 180 капсомерами, в который заключен уникальный геном вируса: кольцевая частично двуниевая 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.



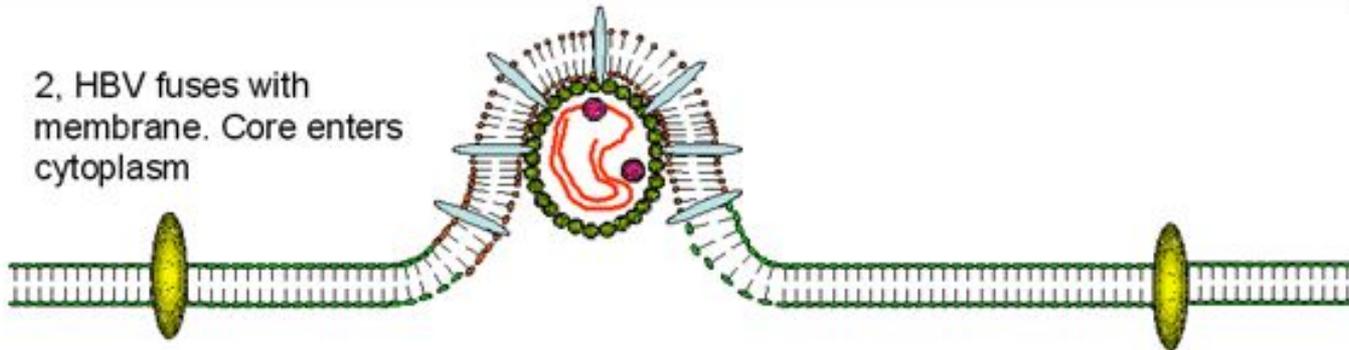


# Взаимодействие ВГВ с клеткой

1. HBV fuses binds to host cell membrane

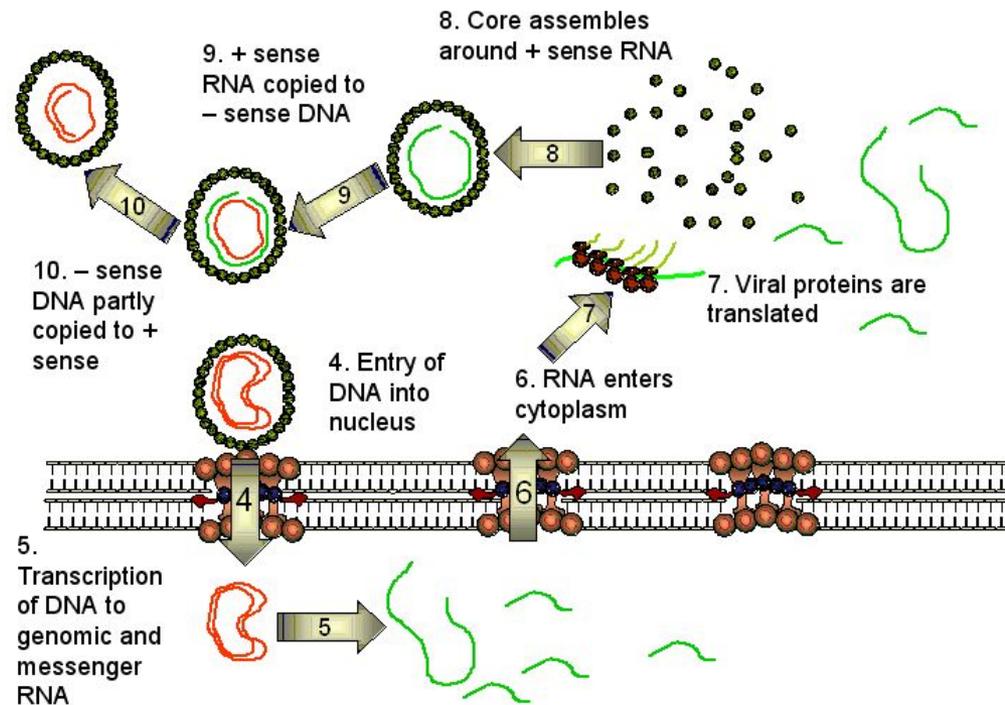


2. HBV fuses with membrane. Core enters cytoplasm

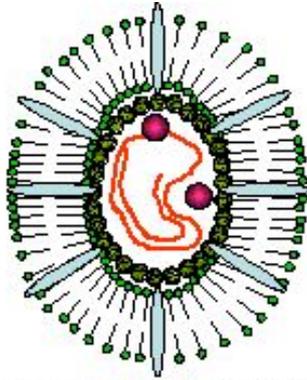


3. Double stranded genome is completed by enzymes contained with the core

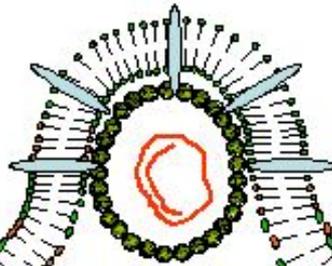
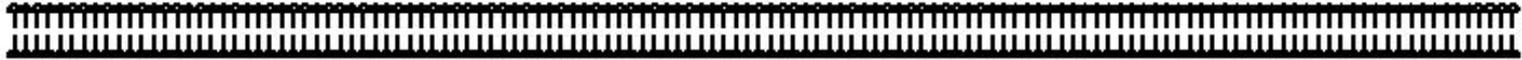




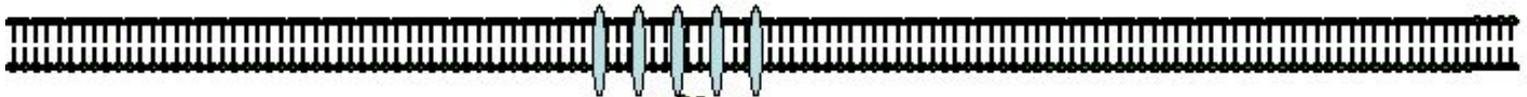
- Двунитевая ДНК вируса в ядре образует комплекс с гистонами клетки-хозяина
- В таком виде транскрибируется клеточной РНК-полимеразой в м-РНК
- Образуется четыре м-РНК
- Одна – полная копия – будет работать матрицей для вирусного генома
- Вторая кодирует НВсАг и НВеАг
- Две оставшиеся меньше размером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



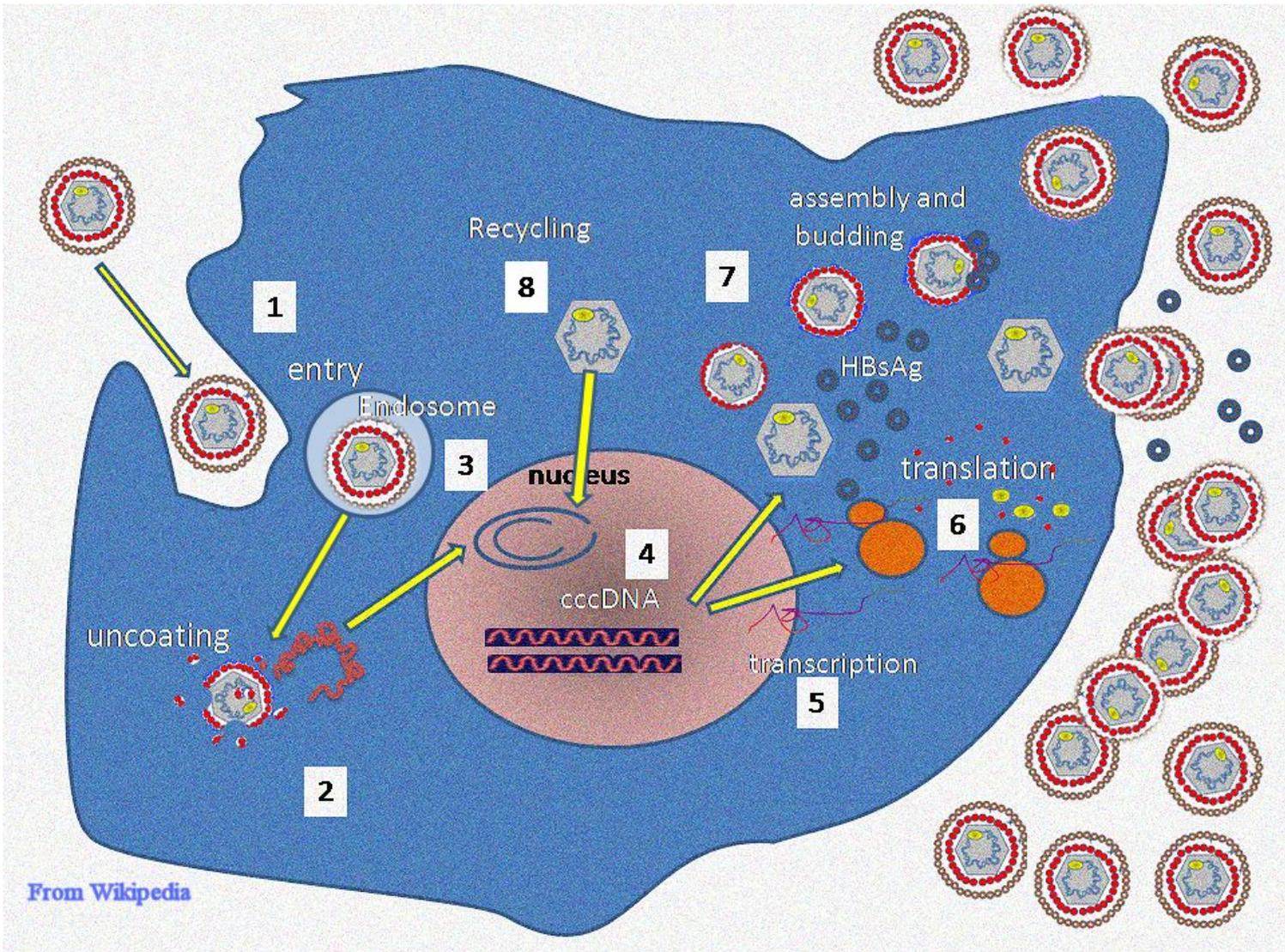
13. Virus with partly double strand DNA leaves the cell



12. Virus buds through host cell membrane



11. Core associates with HbS antigen in cell membrane



# 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

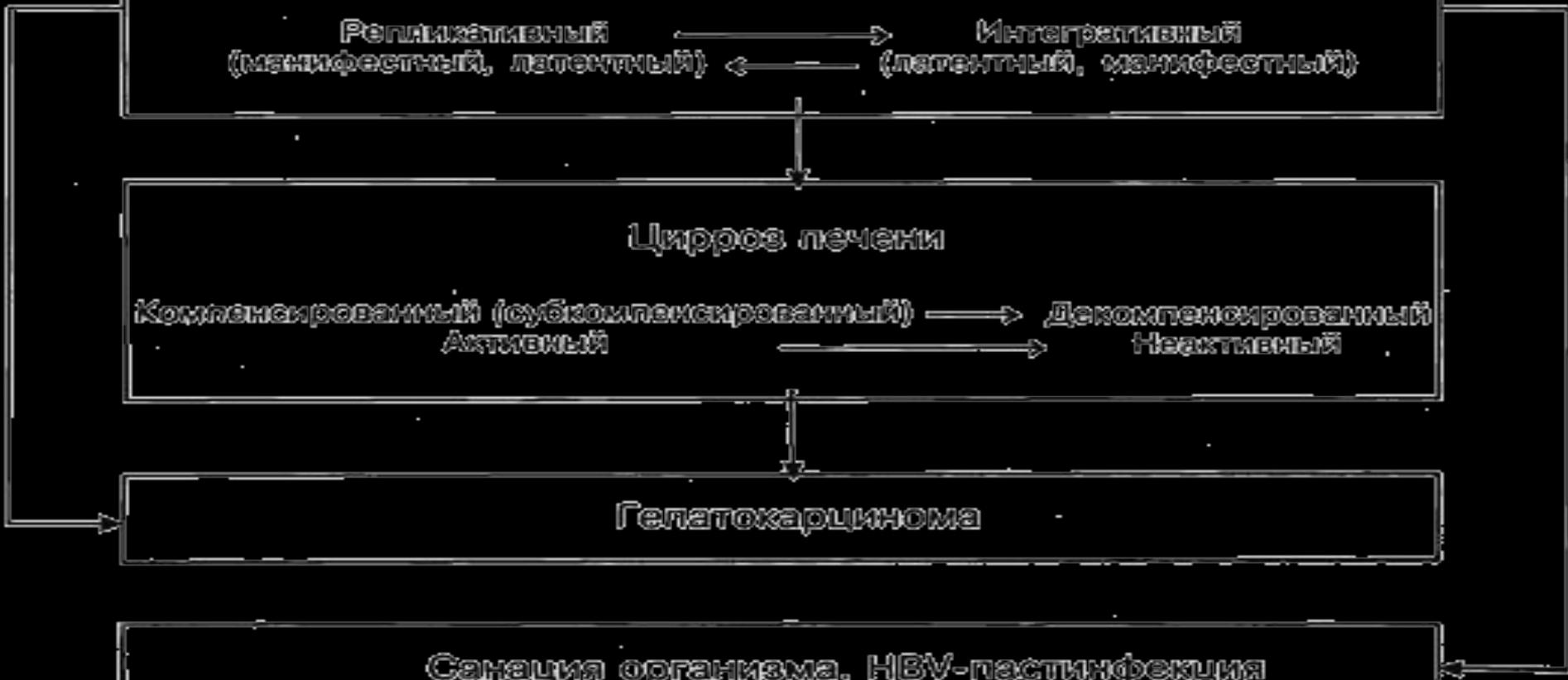
Репликативный (манифестный, латентный) ↔ Интегративный (латентный, манифестный)

Цирроз печени

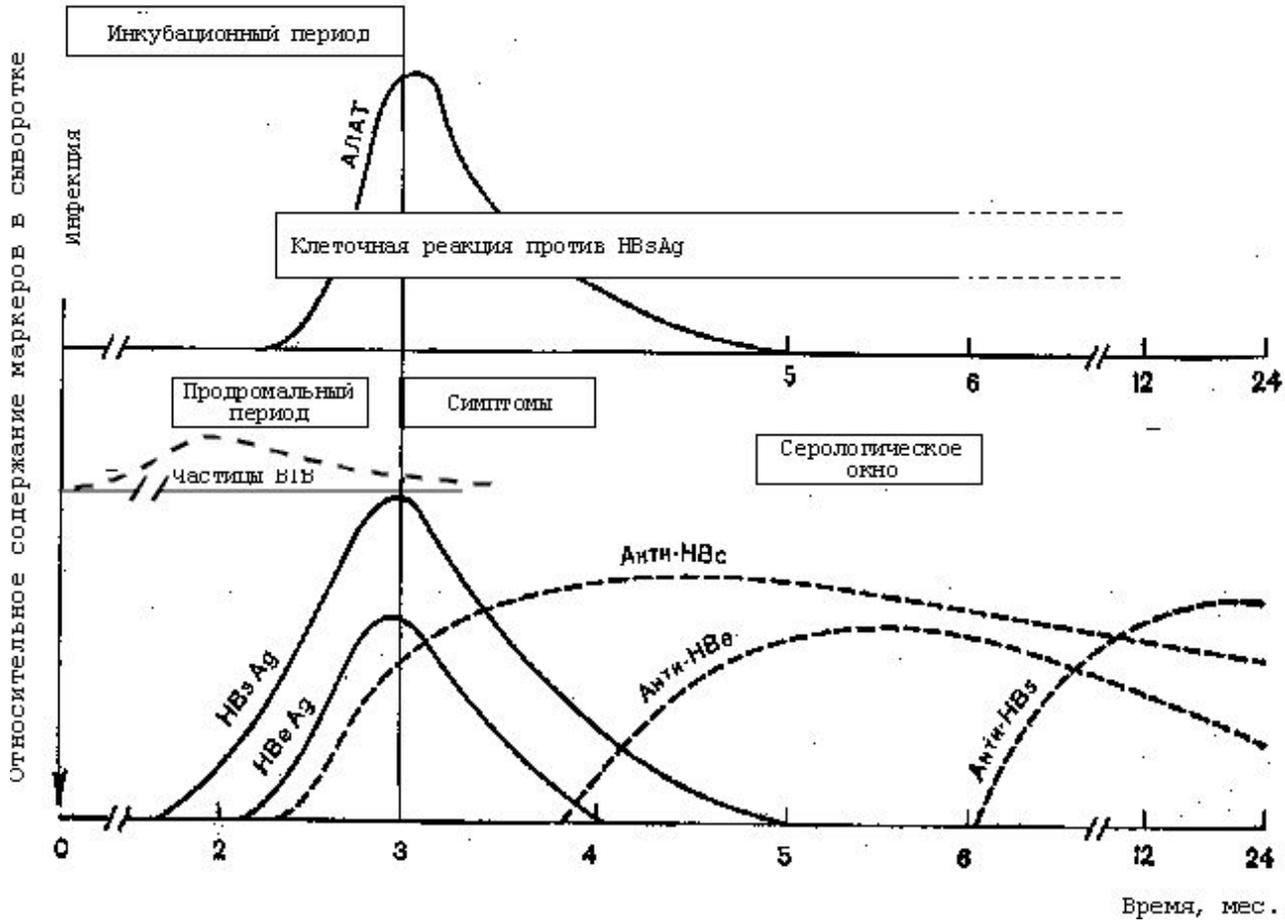
Компенсированный (субкомпенсированный) Активный → Декомпенсированный Неактивный

Гепатокарцинома

Санация организма. HBV-пастинфекция



# Динамика лабораторных показателей при остром гепатите В



# Иммунологические маркеры при ВГВ-инфекции

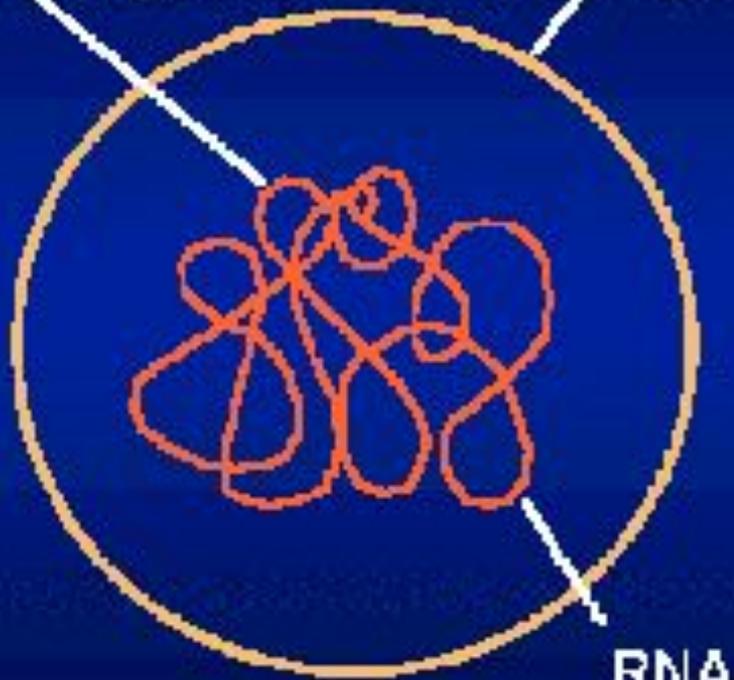
Диагноз	HBsAg	Анти HBs	Анти HBc		HBeAg	Анти-HBe
			IgM	IgG		
Острый гепатит В:	<b>+(-)</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+(-)</b>	<b>-(+)</b>
реконвалесценция	<b>-(+)</b>	<b>-(+)</b>	<b>-(+)</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>
выздоровление	<b>-</b>	<b>+(-)</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>
фулминантный гепатит	<b>+(-)</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
Хронический персистирующий гепатит	<b>+(-)</b>	<b>-</b>	<b>+(-)</b>	<b>+</b>	<b>+(-)</b>	<b>+(-)</b>
Хронический активный гепатит	<b>+(-)</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
Здоровые носители	<b>+</b>	<b>-(+)</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Активная иммунизация	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Пассивная иммунизация	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>(+)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

# Вирус гепатита Д (ВГД, HDV)

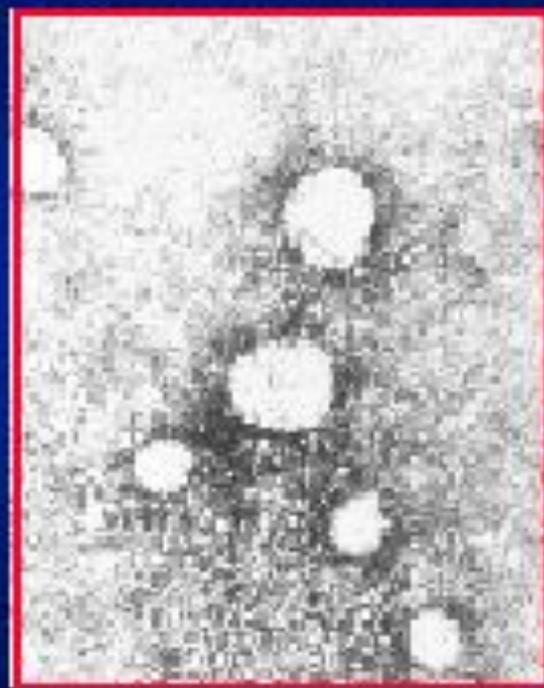
## Hepatitis D (Delta) Virus

$\delta$  antigen

HBsAg



RNA

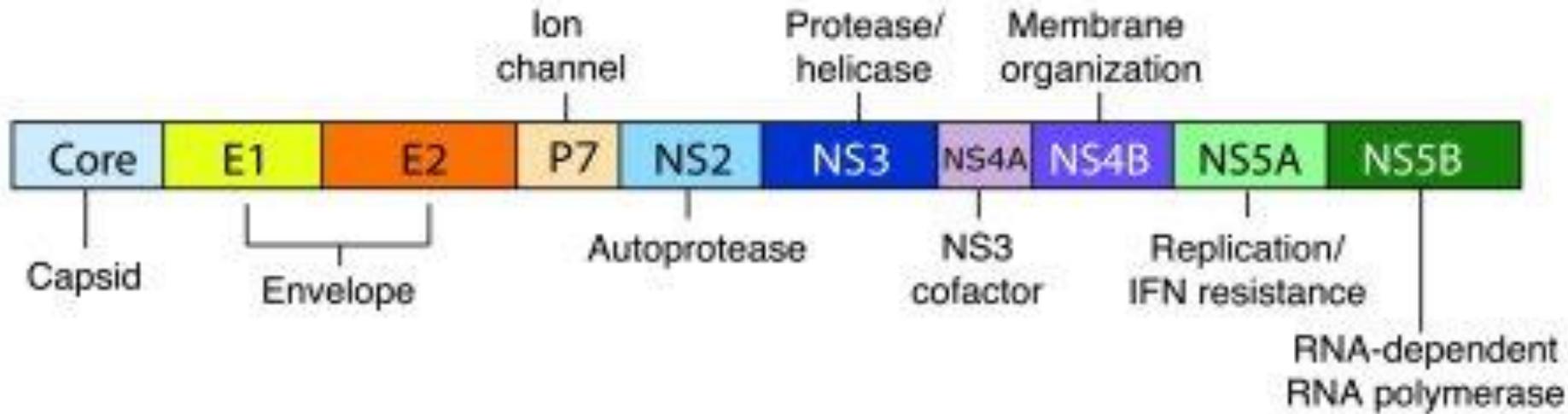


# Вирус гепатита С (ВГС, HCV)

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, подавление 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'

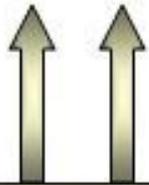
+ strand RNA

3'

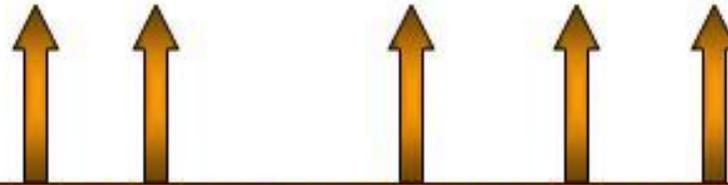


AAAAA

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)

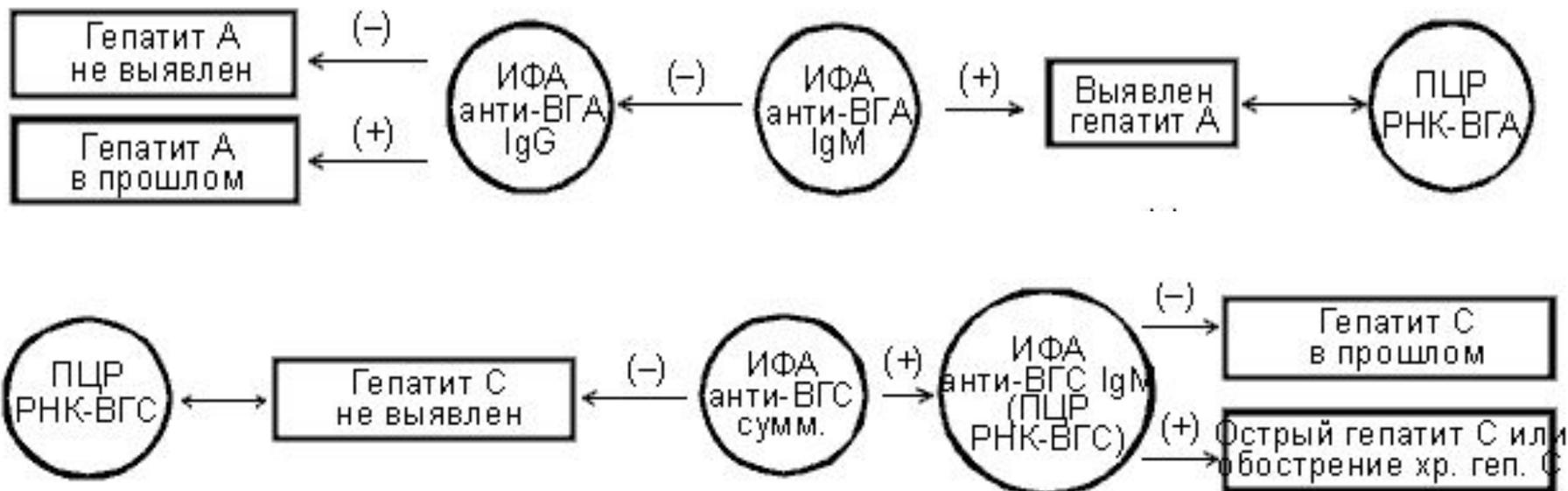
- частица размером 30 –50 нм
- липидная оболочка отсутствует
- геном вируса представлен ДНК, имеющей кольцевую структуру протяженностью около 3800 нуклеотидов
- выявлено более 20 генотипов вируса
- тестирование сывороток крови на наличие ДНК ТТV при помощи тест-систем 4-го поколения продемонстрировало 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: A; B; C; D; E; F; G и H.
- главный вопрос о его этиологической роли в возникновении гепатита остается открытым

# Диагностика вирусных гепатитов

Аликвоты сыворотки



# Диагностика вирусных гепатитов

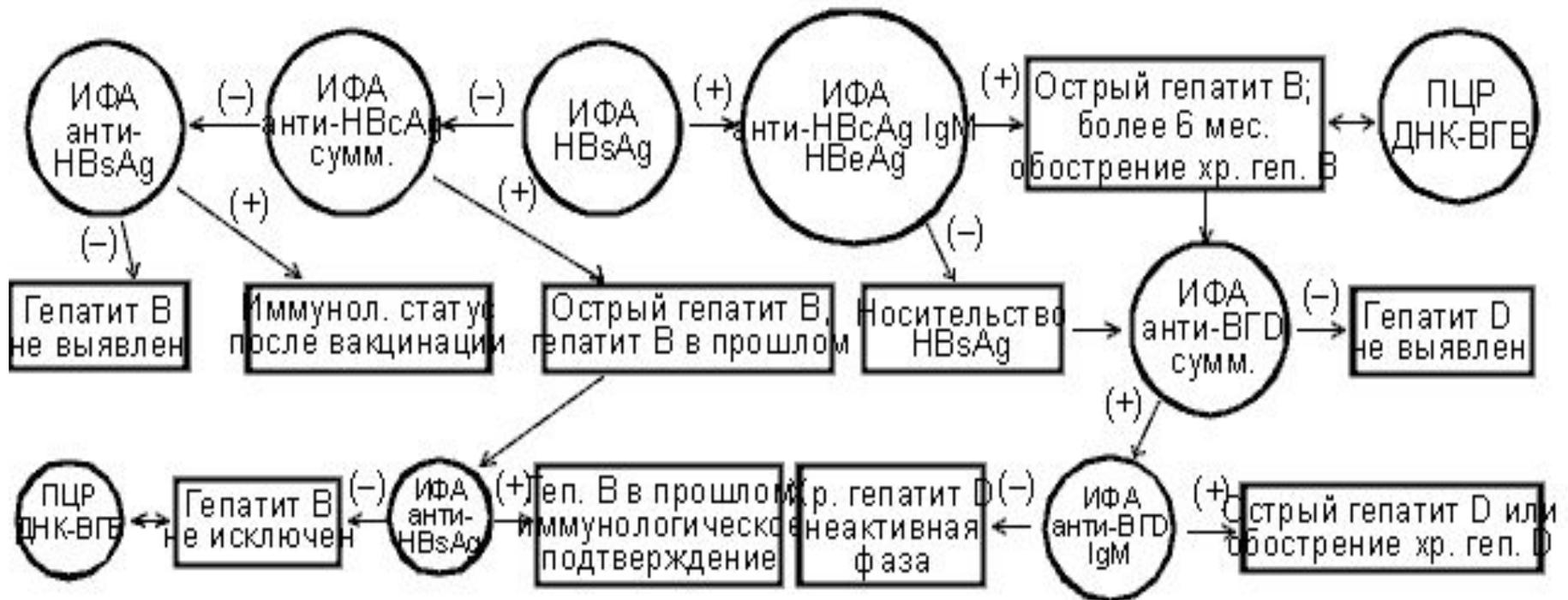


Рис. 5. Схематическое представление алгоритма дифференциальной диагностики вирусных гепатитов А, В, С и D при помощи лабораторного иммуноферментного и подтверждающего ПЦР-анализов. Результат анализа: (+) - положительный, (-) - отрицательный.