

Модуль «Пищеварительная система»

Лекция 2

**Тема: «Возбудители вирусных
гепатитов»**

Кафедра микробиологии, вирусологии и
иммунологии КГМА им.И.К.Ахунбаева

Лектор: Умуралиева А.М.

- **Вирусные гепатиты** – это наиболее распространенные инфекционные заболевания, которые по своей медицинской значимости и размеру социально-экономического ущерба занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии. Характеризуются преимущественно поражением клеток печени развитием острого воспаления, в результате которого нарушается *функция печени.*

- В настоящее время известно более семи видов вируса, которые обозначают как вирусы гепатитов А, В, С, D, Е, F, G.
- В зависимости от основных путей заражения выделяют:
 - *энтеральные* (гепатиты А и Е)
 - *парэнтеральные* (гепатиты В, С, D)

Сравнительная характеристика вирусов гепатита человека 212

Название вируса	Размеры вириона, нм	Семейство	Тип нуклеиновой кислоты	Наличие суперкапсида	Онкогенность	Культивируемость в клеточных культурах	Пути передачи
Вирус гепатита А (HAV)	27–32	Picornaviridae	Однонитевая плюс-РНК	–	–	Перевиваемая культура гепатомы	Фекально-оральный (вода, пища)
Вирус гепатита В (HBV)	42–52	Hepadnaviridae	Кольцевая, двунитевая, неполная	+	+	–	Парэнтеральный, половой
Вирус гепатита С (HCV)	80	Flaviviridae	Однонитевая плюс-РНК	+	+	–	Парэнтеральный, половой
Вирус гепатита D (дельта-вирус)	36	Неклассифицированный	Однонитевая РНК	–	–	Дефектный вирус	Парэнтеральный
Вирус гепатита Е (HEV)	32–34	Caliciviridae	Однонитевая плюс-РНК	–	–	–	Фекально-оральный (вода)

- **Вирус гепатита А (HAV) – РНК-содержащий** вирус рода *Hepatovirus* семейства *Picornaviridae*.
- Вызывает вирусный гепатит А.
- Механизм передачи – фекально-оральный. Обладает гепатотропизмом, медленным и нецитолитическим циклом репродукции. Повреждение гепатоцитов возникает не за счет прямого цитопатического действия, а в результате иммунопатологических механизмов. После инфекции возникает пожизненный иммунитет.

Характеристика вируса гепатита А

Геном	Размер вириона	Механизм заражения	Диагностические маркеры
РНК	27-30 нм.	Фекально оральный	HAAg, anti-HAV IgM anti-HAV IgG, HAV РНК

- **Структура.** Вирус гепатита А имеет структурные признаки ***пикорнавирусов.***
- Мелкие вирусы диаметром 27-30 нм. Геном – однонитевая ***плюс-РНК,*** окруженная икосаэдрическим капсидом. Геном имеет белок VPg. По антигенным свойствам – один серотип. Выращивают в культурах клеток.

- ***Цикл репродукции*** более длительный, чем у энтеровирусов.
- Вирус высвобождается из клетки путем экзоцитоза, ЦПД не выражено. Вирус отличается большей, чем у энтеровирусов, устойчивостью к нагреванию. Относительно устойчив во внешней среде (в воде, выделениях больных). Экспериментальную инфекцию возможно воспроизвести на обезьянах – мамрозетах и шимпанзе.

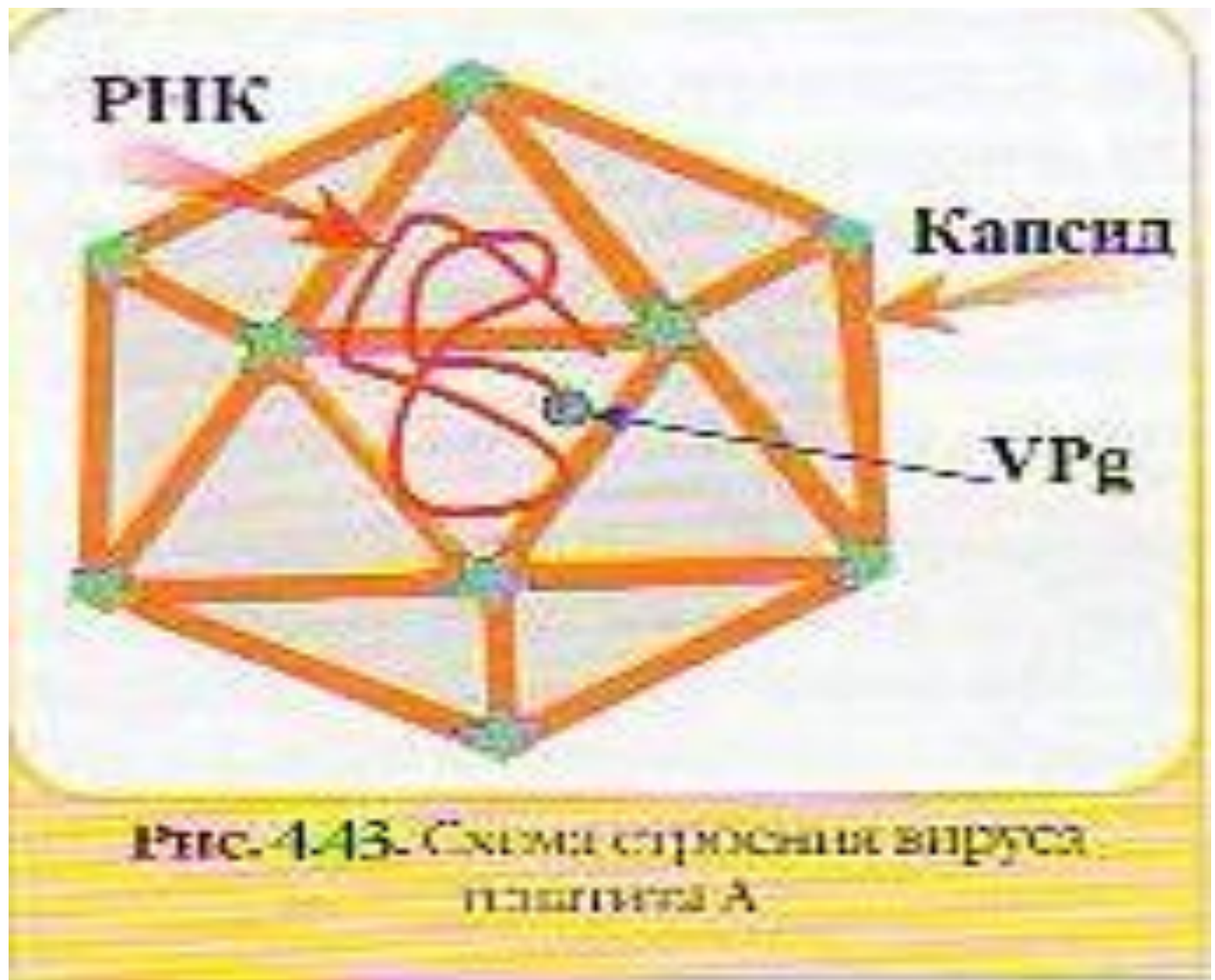


Рис. 4.43. Схема строения вируса
пшеницы А

- **Микробиологическая диагностика.**
- 1) РНК вируса (HAV RNA) выявляют в **ПЦР** (амплификация), в сыворотке крови, фекалиях, воде и пищевых продуктах.
- 2) Антиген вируса (HAV Ag) выявляют в экстрактах фекалий с помощью **ИФА**; проводят иммунную электронную микроскопию (ИЭМ);
- 3) IgM-антитела (анти-HAV IgM) и IgG-антитела (анти HAV IgG) выявляют в сыворотке крови с помощью **ИФА** **РИА**

- **Специфическая профилактика.**
Применяется инактивированная культуральная концентрированная вакцина.
- Разработана рекомбинантная вакцина. Неспецифическая профилактика направлена на повышение санитарной культуры населения, улучшение водоснабжения.

Семейство *Herpesviridae*

- **Гепадновirusы** – семейство **ДНК-**содержащих оболочечных вирусов; представлены 2 родами: *Ortoherpesvirus*, *Aviherpesvirus*.
- Род *Ortoherpesvirus* включает возбудителя гепатита В – вирус гепатита В (**HBV**), который инфицирует только человека и шимпанзе, поражая печень, в меньшей мере – почки и поджелудочную железу.
- Вирус гепатита В характеризуется ***парентеральным*** методом и половым путем передачи. Возможна вертикальная передача¹²

Характеристика вируса гепатита В

Геном	Размер вириона	Механизм заражения	Диагностические маркеры
ДНК	42 нм	Парентаральный	HBsAg, anti-HBs IgM, anti-HBcIgG, HBeAg, anti-HBe, HBV ДНК

Схема строения вируса гепатита В

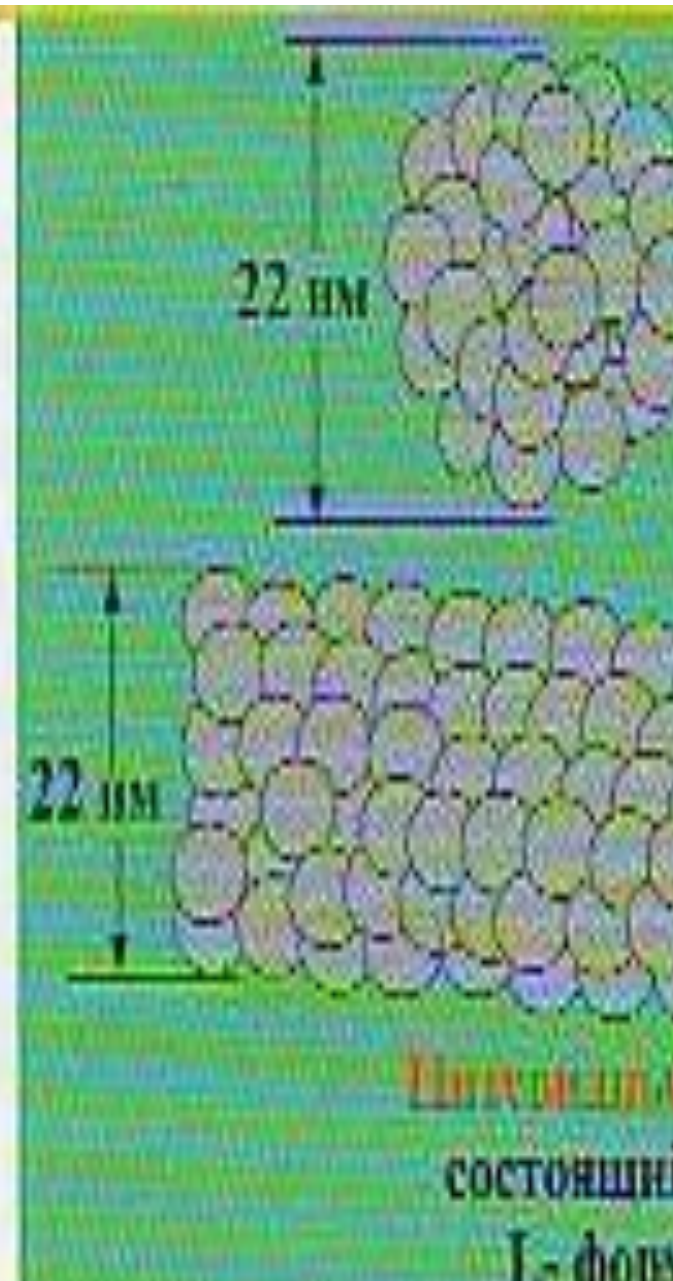
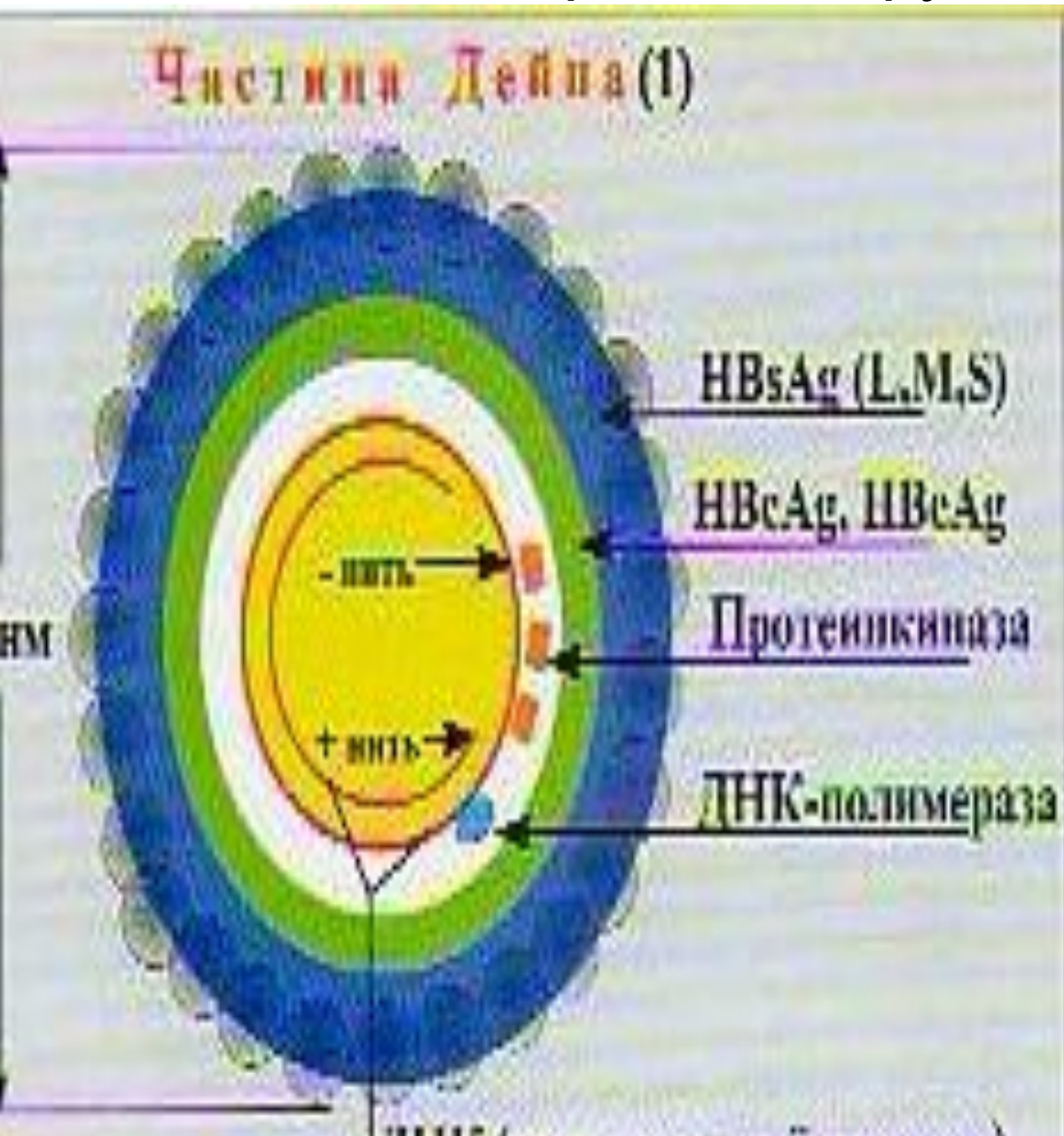


Схема репродукции гепатита В



• ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

• Ежегодно заражается **50 млн.** человек

• Ежегодно погибает **1,5 млн.** человек

• 9-е место среди причин смертности

•ВИРУС ГЕПАТИТА В

Семейство *Herpesviridae*

•Род *Orthoherpesvirus*

•Открыт в 1970г. Дейном.

•Сферическая форма (диаметр 42-47нм).

•Геном– двунитевая ДНК кольцевой формы

•(+) цепь на 1/3 короче (-) цепи.

•(-) цепь связана с ДНК-полимеразой.

•Белки кодируются (-) цепью.

ВИРУС ГЕПАТИТА В

4 открытые рамки считывания: С, Р, S, X.

С – структурный белок нуклеокапсида

Р – полимераза (репликация генома, ревертаза)

S – вирусный поверхностный гликопротеин

X – регуляторный белок, трансактиватор, инфекционность вируса

- **Структура НВУ**
- мелкий вирус с геномом в виде кольцевой **неполной двунитевой ДНК**, образованной минус-нитью и более короткой неполной плюс-нитью.
- Каждая нить имеет разрывы. Геном кодирует **обратную транскриптазу** и реплицируется через промежуточное звено РНК.

- Вирион, называемый **частицей Дейна**, имеет диаметр 42 нм.
- Он включает **ДНК-полимеразу** и **протеин Р**, прикрепленные к геному, который окружен сердцевинным (core) антигеном **НВсАg**.
- Снаружи вирион имеет оболочку с гликопротеиновым поверхностным (surface) антигеном-**НВsАg**, состоящим из **S preS1, preS2**
ПОЛИПЕПТИДОВ

- Антиген Е (**НВеАg**) находится в сердцевине вириона и вместе с **НВсАg** представлен в основном общим полипептидом.
- **НВеАg** в отличие от **НВсАg** выделяются в кровь из гепатоцитов при репликации **НВv**. Наименее изучен **НВхАg**, который возможно, в результате нарушения механизма деления приводит к развитию первичного рака печени.
- Кроме частиц Дейна, в кровь инфицированных людей попадает **НВsАg**-содержащие частицы (*неполные*

- Эти частицы могут быть сферическими или нитевидными.
- **HBV** обладает строгим тропизмом к печени. Инактивируется при автоклавировании (120°С в течении 45 мин), при стерилизации сухим жаром (180° в течение часа).

Репродукция

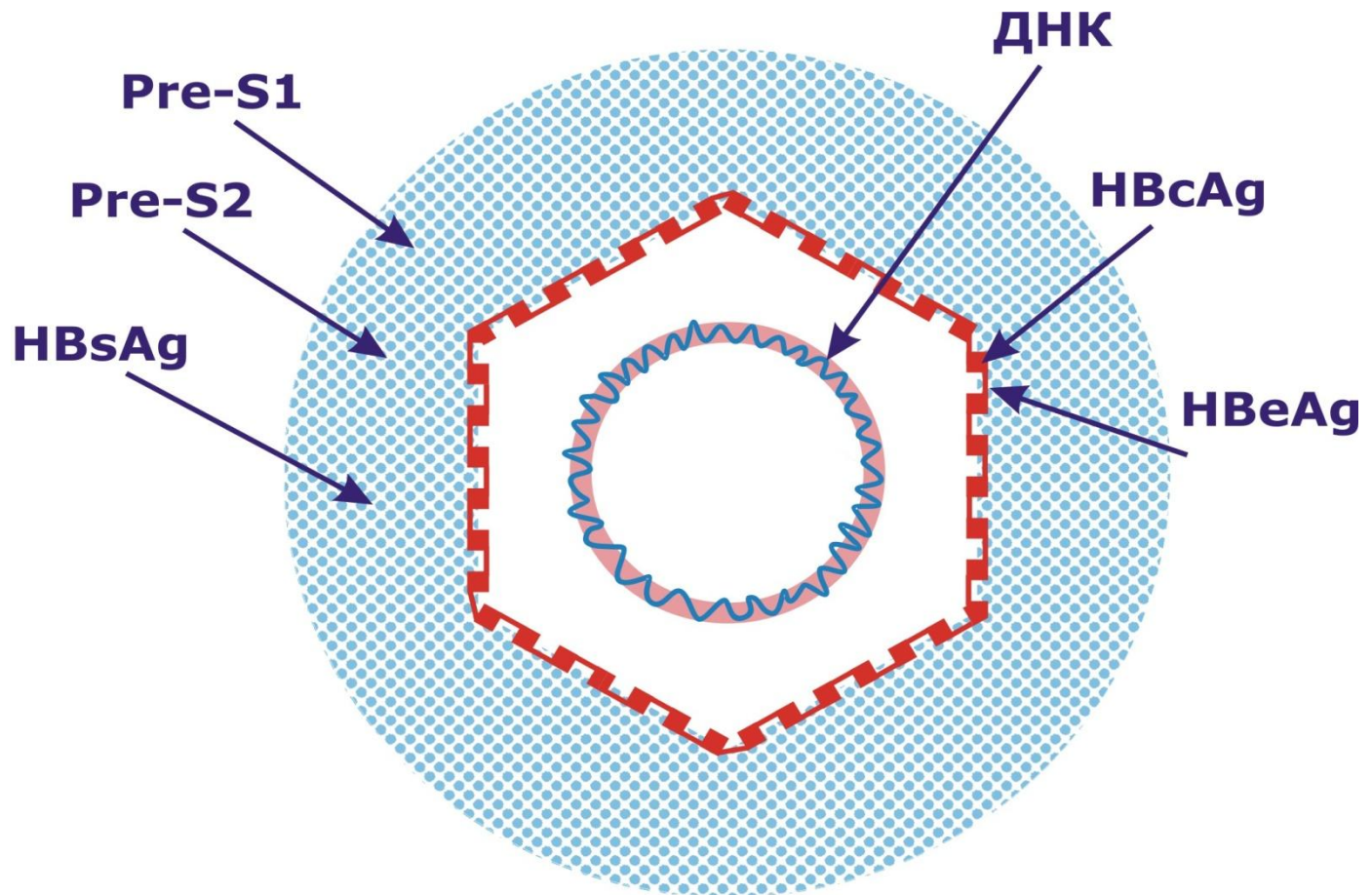
Прикрепление HBV к гепатоцитам определяется HBsAg, который связывается с полимеризованным человеческим сывороточным альбумином и другими сывороточными белками, что облегчает взаимодействие вируса и мишени в печени.

После проникновения сердцевины вируса в гепатоцит неполная нить ДНК-генома **дотраивается**; формируется полная двунитевая циркулярная ДНК, созревший геном попадает в ядро клетки.

- **Нуклеокапсид** сердцевины содержит РНК-зависимую ДНК-полимеразу, имеющую активность обратной транскриптазы и рибонуклеазы Н. В результате синтезируется **минус (-) ДНК**, после чего РНК разрушается действием рибонуклеазы Н, поскольку далее синтезируется **плюс (+) ДНК** на матрице минус (-) ДНК.
- Оболочка вириона образуется на НВs-содержащих мембранах эндоплазматической сети или аппарата Гольджи. Сформировавшийся вирион

ВИРУС ГЕПАТИТА В

- HBs – антиген (HBsAg)
- HBe – антиген (HBeAg)
- HBe – антиген (HBeAg)





- **Микробиологическая диагностика.**
Серологический метод – в сыворотке, плазме крови с помощью **ИФА, РПГА** определяют **антигены вируса и противовирусные антитела**: поверхностный антиген (***HBsAg***), антитела к поверхностному антигену (***анти-HBsAg***); антитела к сердцевинному антигену (***анти- HBcAg IgM, анти- HBcAg IgG***); «антиген инфекционности» (***HBeAg***); антитела к «антигену инфекционности» (***анти- HBeAg***); антитела к антигену X (***HBxAg***). ***Молекулярно-генетический метод***: с помощью **ПЦР** или методы гибридизации определяют ДНК вируса (HBV DNA) в крови и биопатах печени/

- **Специфическая профилактика** осуществляется рекомбинантной генно-инженерной вакциной, содержащей HBs-антиген (*субъединичная вакцина*).
Прививаются новорожденные от матерей-носителей HBsAg, а также взрослые из группы риска.
- Для специфической профилактики необходимо исключить заражение вирусом при парентеральных манипуляциях (переливание крови, инъекции и т.п.).

Вирус гепатита С

- **Вирус гепатита С (НСV) – РНК-содержащий вирус рода Hepacivirus семейства Flaviviridae.**
- **Вызывает гепатит С – антропонозную инфекцию с парентарльным механизмом передачи возбудителя и преимущественным поражением печени. Возможен половой путь**

- **Вирион HCV** окружен оболочкой, имеет сферическую форму (размер 55-65 нм).
- Геном - линейная ***однонитевая плюс РНК*** которая связана с белком С (core –капсидным белком). Различают гликопротеины оболочки – envelope (**E1, E2**), **белок М**, а также неструктурные белки с ферментативной активностью (**NS1-NS5**), регулирующие репродукцию вируса.
- Вирус обладает выраженной изменчивостью: выявлено более 10 генотипов и более 80 субтипов HCV.

• ВИРУС ГЕПАТИТА С (ВГС)

- Семейство – Flaviviridae
- Род - Hepacivirus
- Вирион – сферической формы - 55-65 нм.
- Геном - однонитчатая (+) РНК
- Известно 14 генотипов:
- Отсутствие животных моделей.

ВИРУС ГЕПАТИТА С (ВГС)

В мире инфицировано более 500 млн. человек (1%).

Основные пути передачи:

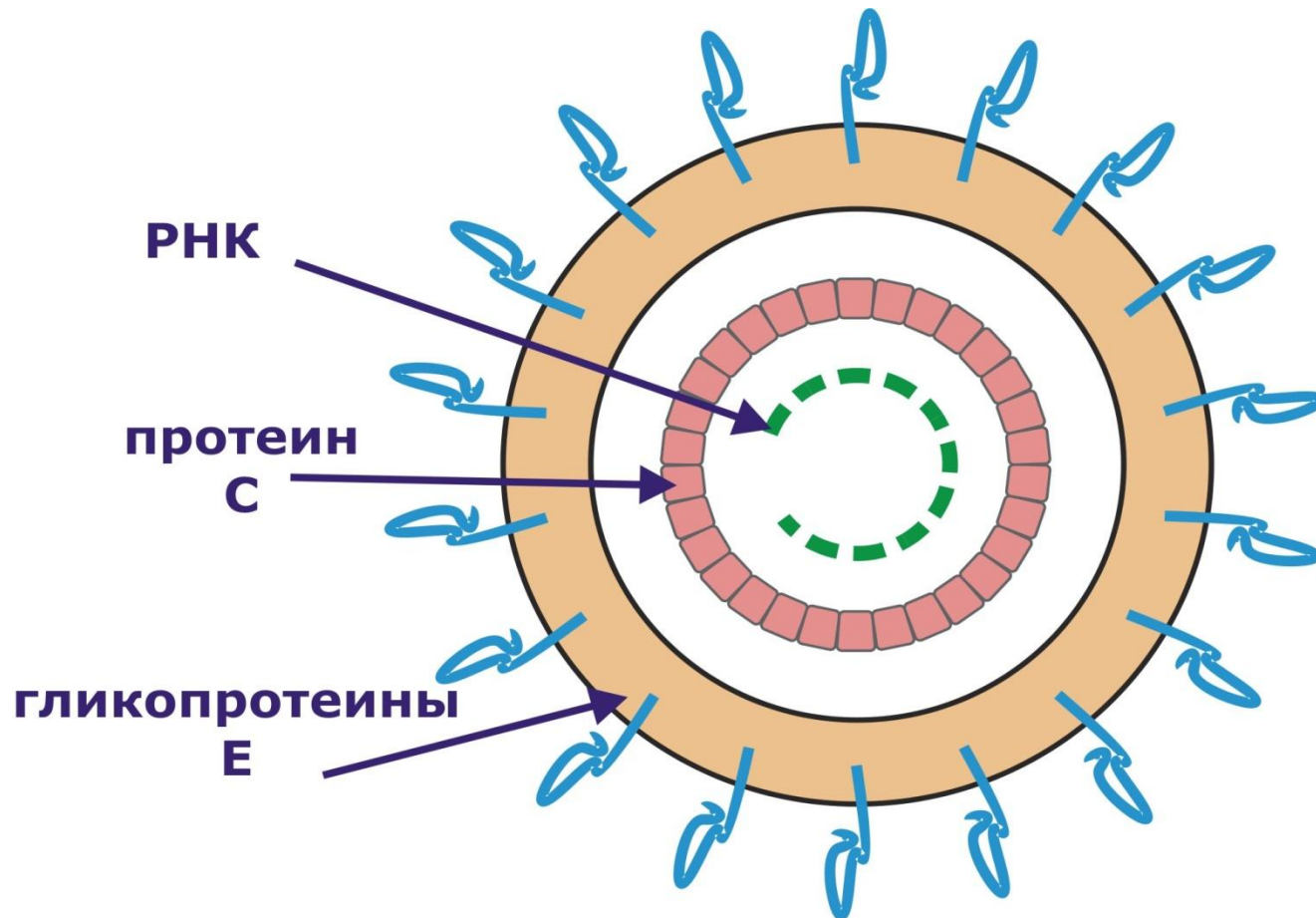
- Гемотрансфузии**
- Половой путь**
- В/в введение наркотиков**
- Медицинские манипуляции**
- Вертикальный путь передачи**

- **ВИРУС ГЕПАТИТА С (ВГС)**

- **Антигенная структура**

Гликопротеины оболочки E1 и E2

- **Антиген сердцевины (Cor) – HСс-антиген**
- **Неструктурные белки: NS2, NS3, NS4, NS5.**





ВИРУС ГЕПАТИТА С (ВГС)

Репродукция:

- Гепатоциты
- Мононуклеарные клетки
- Прямое цитопатическое действие с цитолизом.
- В геном не встраивается

Характеристика вируса гепатита С

Геном	Размер вириона	Механизм заражения	Диагностические маркеры
РНК	55-65 нм	Парентеральный	anti-HCVIgM, anti-HCVIgG, HCV РНК

- **Микробиологическая диагностика.**
- В сыворотке, плазме крови определяют: **РНК вируса (HCV RNA)** – с помощью гибридизации – ПЦР; **антитела к вирусу (anti-HCV RNA)** – с помощью гибридизации – ПЦР; **антитела к вирусу (анти-HCV IgM, анти-HCV IgG)** – в ИФА, иммуноблотингах

Вирус гепатита D

- **Вирус гепатита D (HDV) – *дефектный* РНК-содержащий вирус, один из возбудителей парентеральных вирусных гепатитов (гепатит D, или дельта-вирус).**
- **Вирус передается парентерально. Резервуар возбудителя – инфицированный вирусом гепатита В человек HBsAg (антиген).**

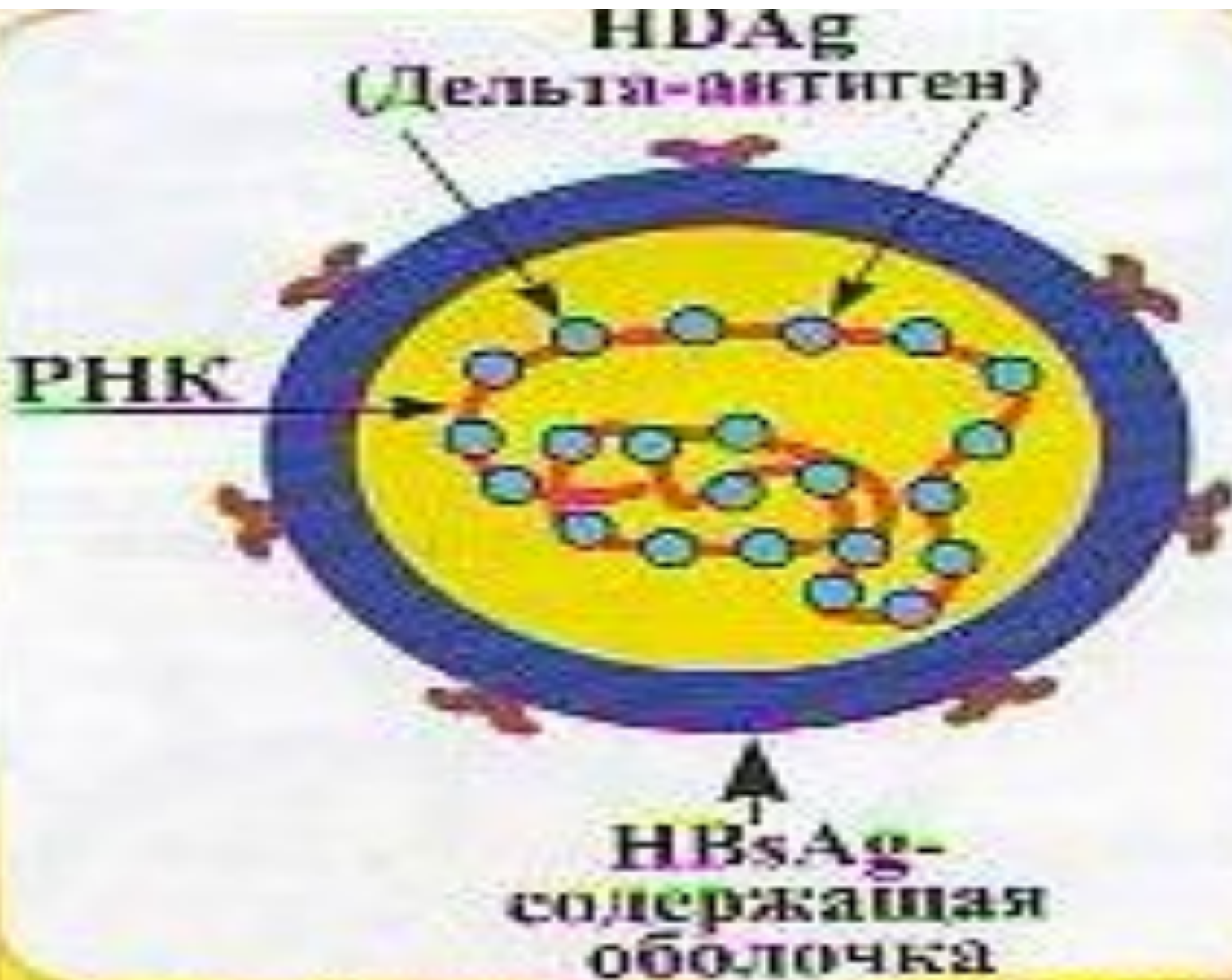
- **Структура.** HDV имеет сферическую форму (35-40 нм) и маленький РНК-геном, представленный ***минус однонитевой кольцевой РНК.***
- По структуре генома (кольцевая РНК) HDV напоминает вироиды. Геном заключен в дельта-антигенную сердцевину, снаружи которой имеется HBsAg-содержащая ***оболочка,*** кодируемая вирусом гепатита В (HBV), РНК-геном реплицируется и транскрибируется в ядре клеточными

Вирионы HDV образуются с помощью HBsAg. Сердцевидный дельта-антиген представлен малой (24 кД) или большой (27 кД) формой: преобладает малая форма. Различают три генотипа и несколько субтипов HDV. Чаще встречаются вирусы 1-го генотипа.

Схема строения вируса



Схема строения вируса гепатита D



Характеристика вируса гепатита D

Геном	Размер вириона	Механизм заражения	Диагностические маркеры
РНК	35-40 нм	Парентеральный	HDAg, anti-HDV IgM, anti-HDV IgG, HDV РНК

• ВИРУС ГЕПАТИТА D

- Не классифицирован.
- Идентифицирован в 1977г. Ризетто.
- Не вызывает самостоятельной инфекции. Только вместе с гепатитом В.
- Не имеет оболочки.
- Усугубляет течение инфекции вызванной вирусом гепатита В.

• ВИРУС ГЕПАТИТА D

- Не имеет оболочки.
- Вирион – сфера 36 нм. Состоит из однонитчатой РНК и сердцевинного HDc- антигена (дельта-антиген).
- HDc-антиген состоит из 2-х белков, регуляторов репликации генома 3 генотипа.

- **Микробиологическая диагностика.**
- В сыворотке, плазме крови определяют РНК и антигены вируса, антитела к вирусу РНК вируса (**HDV RNA**) выявляют с помощью молекулярной гибридизации – ПЦР. Антиген вируса (**HDV Ag**) выявляют в ИФА, РИА, иммуноблотинге. Антитела к вирусу (**анти-HDV IgM анти- HDV IgG**) выявляют в ИФА.

Дифференциация проводится с учетом маркеров других возбудителей вирусных гепатитов.

- **Специфическая профилактика.**
Вакцина против гепатита В защищает против дельта-вируса из-за общности **HBsAg**

Вирус гепатита E

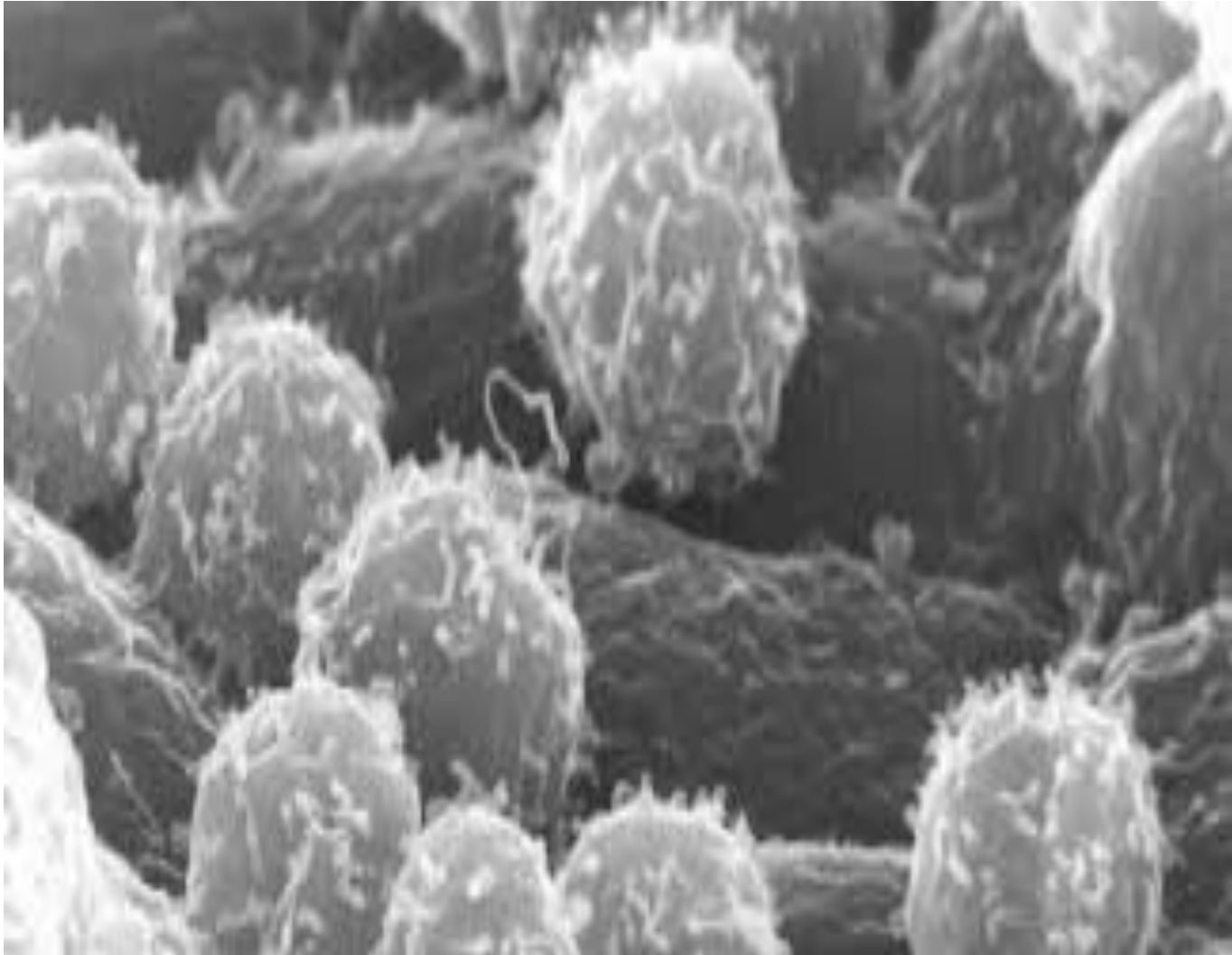
- **Вирус гепатита E (HEV)** ранее относился к семейству Caliciviridae. Недавно он был переведен из данного семейства в группу гепатит E-подобных вирусов. Впервые описан М.С.Балаяном и соавт. в 1983 г.
- Вызывает гепатита E – антропонозную инфекцию с преимущественным поражением печени.
- Источник инфекции – больные люди. Механизм передачи – фекально-оральный. Основной путь передачи –

- HEV семейство Caliciviridae
- РНК геномный, простой
- Размер: 32-34 нм
- Форма: сферическая
- Антигенная структура: 1 серотип

- **Структура.**
- Вирион безоболочечный, сферический.
- Капсид икосаэдрический.
- Геном – однонитчатая плюс-РНК, которая кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу.

Hepatitis E





- **Источник инфекции:** дикие животные, крысы, ягнята, свиньи, олени, человекообразные приматы, люди
- **Механизм передачи:** фекально-оральный
- **Пути передачи:** алиментарный
водный
контактно-бытовой

- Инкубационный период: 2-6 недель
- Течение заболевания:
благоприятное, опасно для
беременных → *самопроизвольный
аборт, геморрагический синдром,
ОПН*

- **Микробиологическая диагностика.**
Серологический метод – в сыворотке, плазме крови с помощью **ИФА** определяют: антиген вируса (**HEVAg**); антитела к вирусу (**анти-HEV IgM, анти-HEV IgG**). Молекулярно-генетический метод – применяют к **ДНК-гибридизацию** и **ПЦР** для определения РНК вируса (HEV RNA) в капле и сыворотке крови больных в острой фазе инфекции.
- Применяют также метод *иммунной электронной микроскопии* (**ИЭМ**) при выделении вируса с калом.

Профилактика

- Неспецифическая профилактика направлена на улучшение санитарно-гигиенических условий и снабжение качественной питьевой водой. Созданы неживые цельновирионные вакцины, разрабатываются рекомбинантные и живые вакцины.