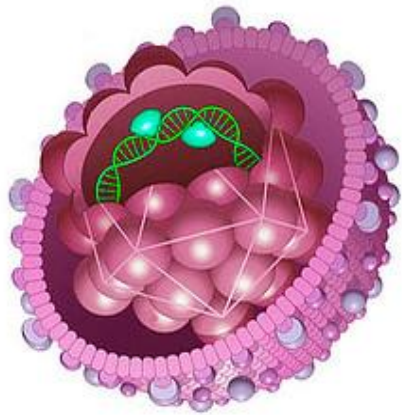


Гепатит В

Вирус гепатита В (ВГВ, HBV)

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).

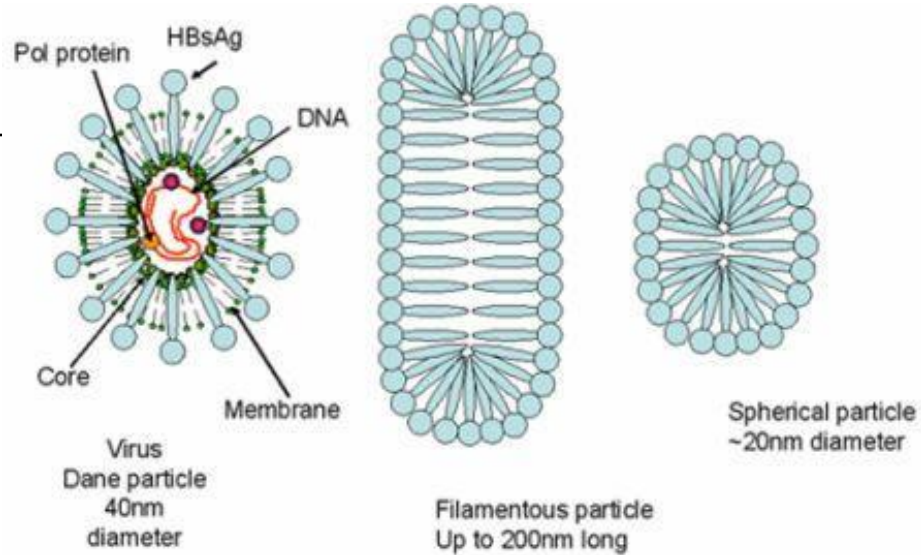
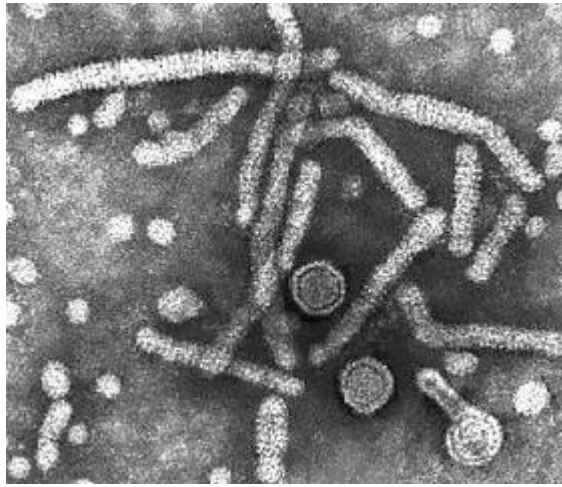
□ Сердцевина состоит из капсида с кубическим типом симметрии, образованного 180 капсомерами, в который заключен уникальный геном вируса.

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

□ 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)

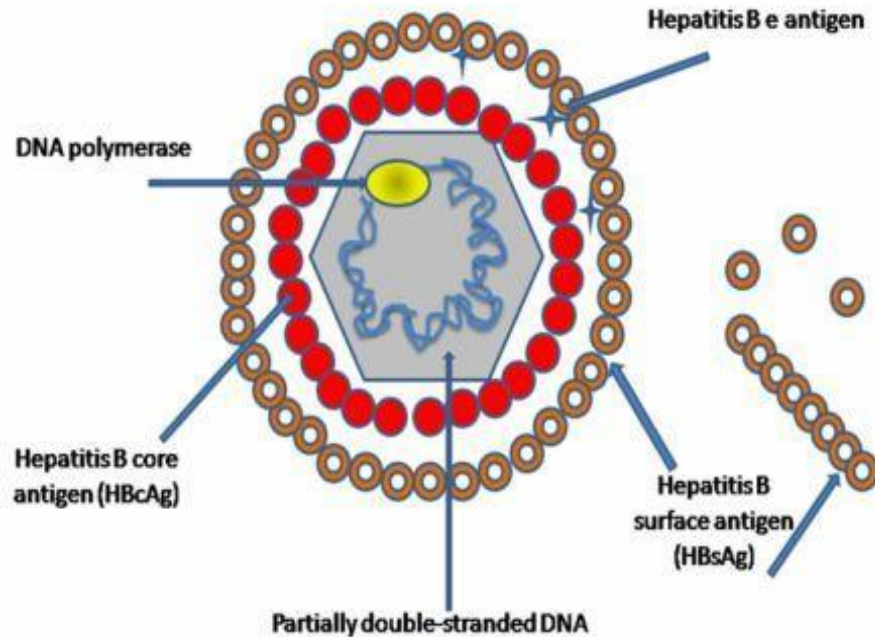


- В крови больных или здоровых носителей можно обнаружить мелкие сферические и нитевидные структуры диаметром 22 нм
- «Пустые» частицы состоят из липидной оболочки, содержащей только HBs-антиген

Антигены ВГВ

- **HBs** – поверхностных антигенов ВГВ (surface) три:
HBs-S (small) – главный антиген оболочки вируса(70%), имеет значение для сборки вириона, определяется в крови
HBs-M (middle) – функция неизвестна, и
HBs-L (large) – содержит полный HBs-S плюс дополнительную аминокислотную последовательность на N конце, отвечает за связывание с рецептором, присутствуют только в составе вириона
- Известно 4 фенотипа по строению HBs-аг, дающие перекрестный иммунитет, но имеющие различное географическое распространение: **adw, adr, ayw и ayr**

Антигены ВГВ



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 (ДНК-полимераза?)

HBx – неструктурный белок-трансактиватор, повышающий уровень репликации вируса.

Резистентность

- ВГВ обладает значительной устойчивостью к температуре.
- При комнатной температуре он сохраняет жизнеспособность в течение трех месяцев, в холодильнике -6 месяцев, в замороженном состоянии – годами.
- Вирус сохраняет свои инфекционные свойства после повторного замораживания и оттаивания.
- Его инфекционность полностью утрачивается при автоклавировании, при стерилизации сухим жаром.
- Как все липидсодержащие вирусы, чувствителен к действию жировых растворителей: эфир, хлороформ, детергенты
- Устойчив к кислой среде, но разрушается в щелочной среде.
- ВГВ инактивируется перекисью водорода, УФ-облучением, хлорамином (через 2ч.), формалином (через 7 сут.), формальдегидом (в течение 1 ч.)

Взаимодействие HBV с клеткой

- Взаимодействие начинается со специфического связывания HBs-L с клеточными рецепторами, индуцирующее эндоцитоз.
- Далее происходит слияние вирусной мембраны с мембраной эндосомы и транспорт нуклеокапсида к клеточному ядру.
- В нуклеоплазму проникает полная двухцепочечная ДНК вируса.
- Двунитевая ДНК вируса в ядре образует комплекс с гистонами клетки-хозяина, в таком виде транскрибируется клеточной РНК-полимеразой.
- Образуется шесть м-РНК:
 - ❖ Одна – полная копия – прегеномная РНК, матрица будущего генома, длиннее генома и имеет повторяющиеся последовательности на обоих концах (как ретровирусы)
 - ❖ и пять м-РНК для вышеперечисленных белков-антигенов.
- На прегеномной РНК с помощью обратной транскриптазы строится –ДНК.+цепь может достраиваться как вирусными, так и клеточными полимеразами.

Взаимодействие НВУ с клеткой

- Судьба генома вируса, возможно, ведет к двум путям развития вирусной инфекции:
- ❖ **продуктивная инфекция** – полная копия м-РНК в цитоплазме заключается в капсид, и уже внутри капсида синтезируется –цепь ДНК, используя мембрану ЭПР для суперкапсида вирус отпочковывается и по системе канальцев покидает клетку, не повреждая ее;
- ❖ **интегративная инфекция** – линейная двухцепочечная ДНК интегрирует в геном клетки-хозяина, при этом встраивание носит случайный характер.

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
 - 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
- Некровоспалительные реакции могут носить вирус-специфический и неспецифический характер,
 - в них принимают участие макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры.

Патогенез гепатита В

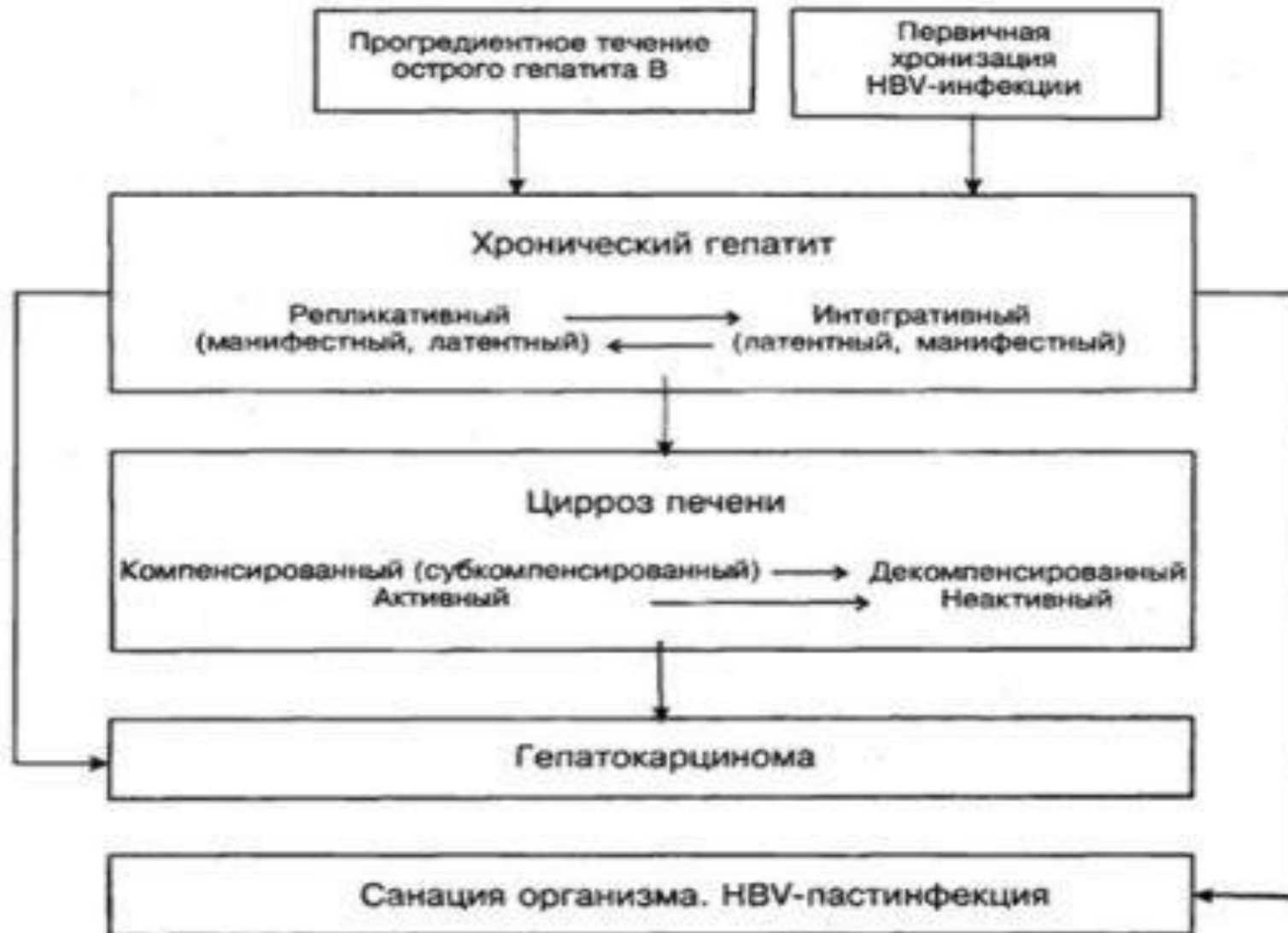
- Чаще всего, участие иммунологических механизмов защиты приводит к элиминации вируса через определенный период времени, продолжительность которого может варьировать.

- 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
- В последние годы существенно изменились первоначальные представления об исключительном сродстве вируса к гепатоцитам. Оказалось, что он способен встраиваться в геномы лимфоцитов, моноцитов, клеток эндотелия сосудов, эпителиальных клеток кожи, поджелудочной железы и даже сперматозоидов.
- Одним из мест изоляции вируса являются почки или поджелудочная железа, органы с микроваскулярными барьерами, которые предохраняют клетки-мишени от атаки HBsAg-специфических CTL.
- Точно также мозг, структуры глаз и яички являются иммунологически недосыгаемыми тканями с ограниченным доступом для Т-лимфоцитов. В обоих случаях, инфицированные ткани такого типа представляют собой потенциальный резервуар для вируса.

Эпидемиология

- Гепатит В – антропонозная инфекция,
- пути передачи: парентеральный (переливание крови и ее препаратов, использование нестерильных инструментов), половой, вертикальный. Инкубационный период составляет от 45 до 180 суток.
- Инкубационный период 45-180 дней
- Клинические формы: независимо от тяжести течения острого гепатита В выздоровление наступает у 92-95%; хронический персистирующий гепатит, хронический прогрессирующий гепатит, фульминантный гепатит, гепатоцеллюлярная карцинома.
- Основная часть хронического носительства вируса формируется в результате эмбрионального «привыкания» к антигенам возбудителя, если беременная женщина является носителем вируса.
- Milich, et al. в 1990 году предположили, что е-антиген вызывает толерантность на уровне Т-хелперных клеток с е/core специфичностью. HBe-антиген проникает через плацентарный барьер и является причиной развития с высокой вероятностью персистирующей инфекции у детей, рожденных HBeAg-позитивными женщинами-вирусоносительницами.
- Состояние толерантности, индуцированной HBeAg, у взрослых пациентов объясняет наличие периодов клинической ремиссии и обострений при хроническом активном гепатите.
- Один из возможных механизмов формирования системных инфекций: включение HBV в различные участки хромосом индуцирует генетические перестройки, такие как делеции, транслокации, амплификации. Подобные аномалии — общее явление для раковой патологии человека. Была обнаружена вставка ДНК HBV в ген, кодирующий рецепторы стероидных гормонов и гормонов щитовидной железы.

Формы хронического гепатита В



Лечение и профилактика

- Стандартная схема лечения включает комбинированную терапию: альфа-интерферон, в последние годы пегинтерферон в сочетании с аналогами нуклеозидов:
 - ◆ **Ламивудин, аденовир** (нуклеозидные аналоги, мишень - обратная транскриптаза) подавляет HBV-репликацию.
 - ◆ **Рибавирин** (нуклеозидный аналог) обладает широким спектром активности: ингибирование ДНК- и РНК-полимераз, подавляет кэпирование вирусспецифических мРНК и др.

- Специфический HBV иммуноглобулин (ГЕПАТЕК, АНТИГЕП) используется для предупреждения инфекции у новорожденных и при трансплантации печени, часто с успешным результатом.

- Разработана и проходит II фазу клинических испытаний липопротеидная терапевтическая вакцина, состоящая из специфического HBV-эпитопа, ковалентно связанного с эпитопом столбнячного токсоида.

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.



- Схема иммунизации – 0,1,6 месяцев.
- Вакцинация: первая доза – в 4,5 мес вместе с АКДС-2 и ОПВ-2, вторая- в 6мес. Вместе с АКДС-3 и ОПВ-3, третья – в 12мес вместе с ЖКВ.

Профилактика

- В РФ зарегистрированы следующие вакцины против гепатита В:
- **Рекомбинантная дрожжевая жидкая** ЗАО «Научно-производственная компания «Комбиотех», Россия;
- **Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная** фирмы ФГУП НПО «Вирион», Россия;
- **Энджерикс В** фирмы «ГлаксоСмитКляйн–Биомед», Россия;
- **Н-В-Vax^R-II** фирмы « Мерк, Шарп и Доум», США;
- **Эбербиовак НВ** фирмы « Эбер Биотек», Куба;
- **Энджерикс В** фирмы «ГлаксоСмитКляйн», Великобритания;
- **Эувакс В** фирмы «LG Кемикал Лтд», Южная Корея, под контролем фирмы «Авентис Пастер»;
- **Шенвак-В** фирмы «Шанта Биотекникс ПТВ Лтд», Индия;
- **Бубо-М** – дифтерийно-столбнячно-гепатитная В вакцина ЗАО «Научно-производственная компания «Комбиотех», Россия.

Лабораторная диагностика.

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

<u>Серологические маркеры</u>	<u>Клиническое значение</u>
□ HBsAg - поверхностный Ag вируса	□ Указывает на инфицированность вирусом
□ Анти- HBs - антитела к поверхностному Ag	□ Указывают на защиту от инфекции
□ HBeAg - ядерный Ag	□ Указывает на репликацию вируса в гепатоцитах и высокую инфицированность крови
□ Анти-HBe антитела	□ Указывают на начало стадии реконвалесценции
□ HBcAg – ядерный Ag	□ Указывает на репликацию вируса в гепатоцитах. Обнаруживается только при исследовании биоптатов и при аутопсии. В крови в свободном состоянии не выявляется
□ Анти-HBc антитела	□ Важный диагностический маркер, особенно при отрицательных результатах выявления HBsAg

Иммунологические маркеры при ВГВ-инфекции

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

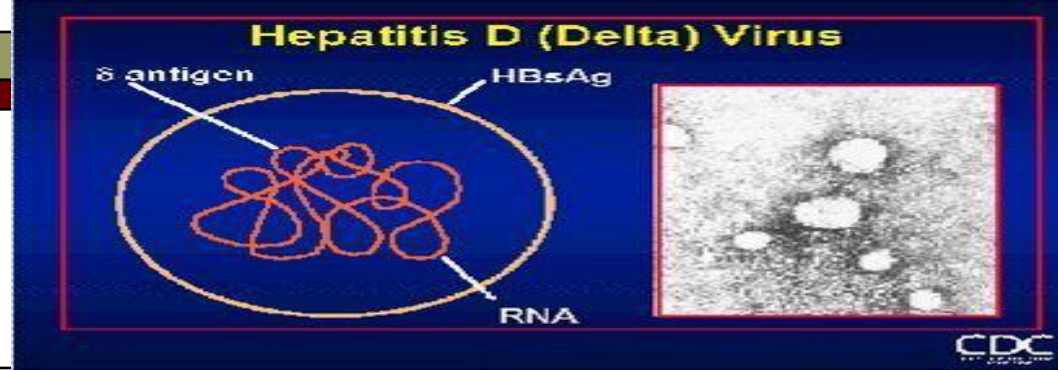
Лабораторная диагностика

- Все применяемые методы исследования для определения специфических маркеров ГВ можно разделить на 2 группы:
- ❖ **иммунохимические** - различные варианты твердофазного иммуноанализа: иммуноферментный, радиоиммунный, химиolumинисцентный и их различные варианты.
- ❖ **молекулярно-биологические** - точечная и жидкостная гибридизация, а также цепная полимеразная реакция (ПЦР) – позволяет выявлять наличие ДНК-ВГВ непосредственно, либо с помощью определения вирусоспецифического фермента – ДНК- полимеразы.

В настоящее время наиболее широкое распространение получили амплификационные методы детекции ДНК ВГВ. Появилась возможность определять ДНК ВГВ в качественном и количественном варианте.

□

Гепатит Д



- HDV – это дефектная вирусная частица, неспособная к репликации в отсутствие HBV
- сферические частицы диаметром 36 нм
- Под наружной липидной оболочкой распложен нуклеокапсид, состоящий из циркулярной –РНК, ковалентно связанной с большим количеством копий HDAg
- РНК-геном (1700 нуклеотидов) кодирует единственный белок HDAg
- HDAg связан с вирусной РНК и важен для вирусной репликации и сборки
- HBV обеспечивает поверхностные белки HBs-S, HBs-M, HBs-L, необходимые для оболочки вируса
- 1 серотип, 3 генотипа.

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.