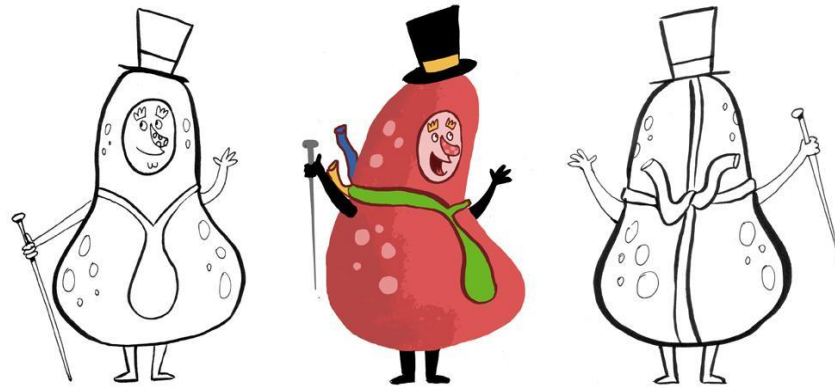


Вирусы гепатита человека

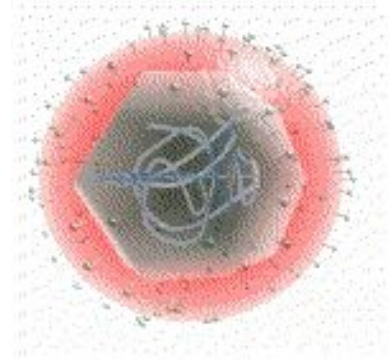
Вирус гепатита В (ВГВ, HBV)



LIVER

Вирус гепатита В (ВГВ, HBV)

Таксономическое положение



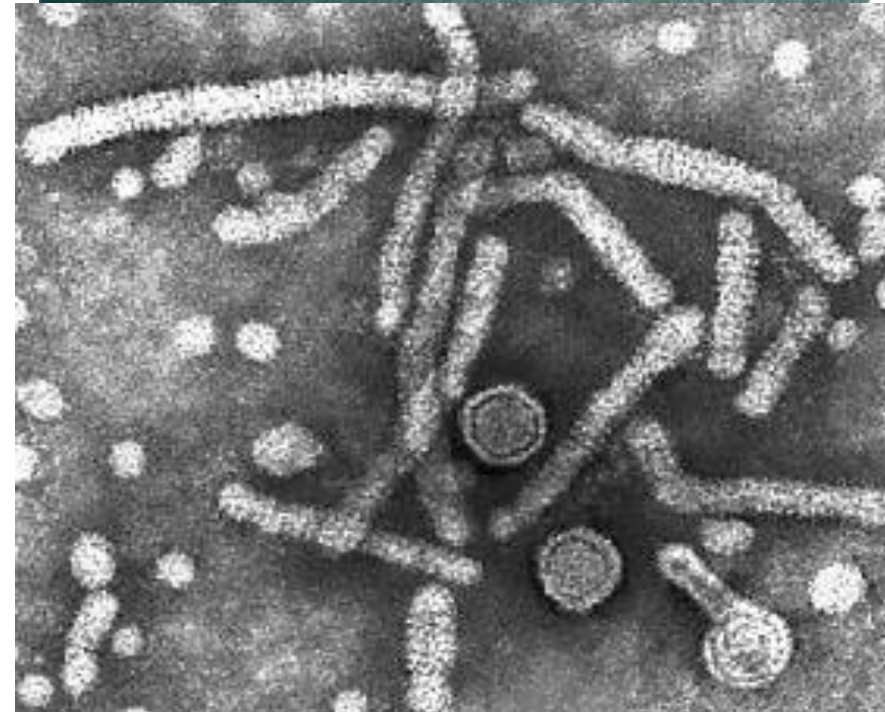
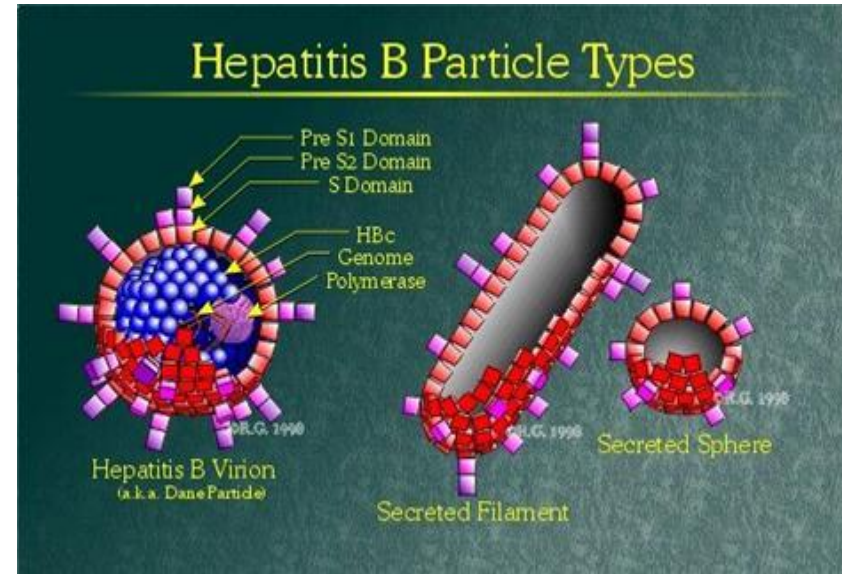
Семейство **Hepadnaviridae**

Род **Orthohepadnavirus**

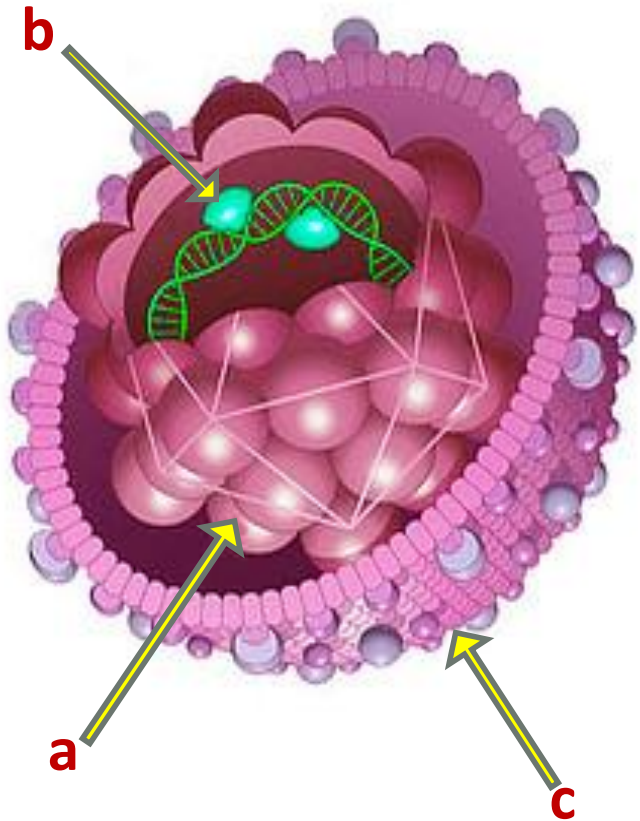
Вид **Вирус гепатита В (ВГВ, HBV)**

В случае хронической инфекции в сыворотке человека содержится три вида частиц:

- **Полные, инфекционные вирионы**, первоначально названные “частицами Дейна”.
- **Неполные** компоненты вируса (не содержат ДНК и не обладают инфекционными свойствами) :
 - **сферические** дольки диаметром 20 nm встречаются в огромных количествах
 - **тубулярные** формы различной длины и диаметром 20 nm.



ВГВ. Морфология вириона

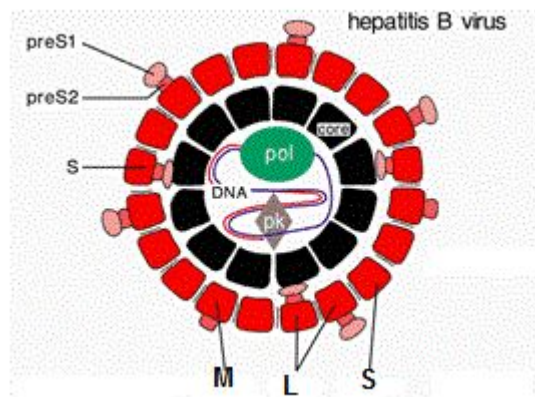
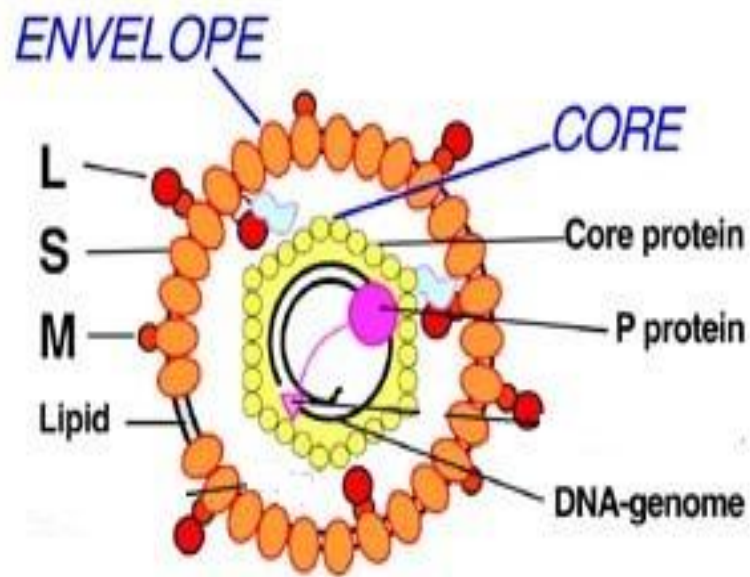


- ❑ Вирион ВГВ (частица Дейна) – сферической формы, диаметром 42нм.
- ❑ Сердцевина (ядро, core, 27нм): капсид- a- кубический тип симметрии (180 капсомеров), в который заключен уникальный геном вируса- b.
- ❑ Липидсодержащая оболочка- c – суперкапсид, в состав которого входят гликопротеины вируса.

Антигены ВГВ- HBs

HBs – поверхностных (surface) антигенов ВГВ три:

- **HBs-S** (small)
(обнаруживается в крови)
- **HBs-M** (middle)
- **HBs-L** (large)
(обнаруживается только в составе вирионов)



Антигены ВГВ- HBs

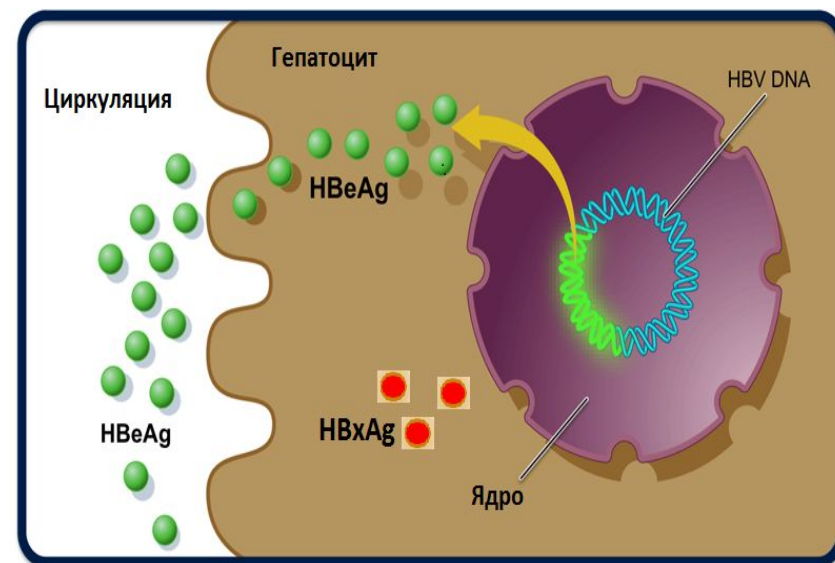
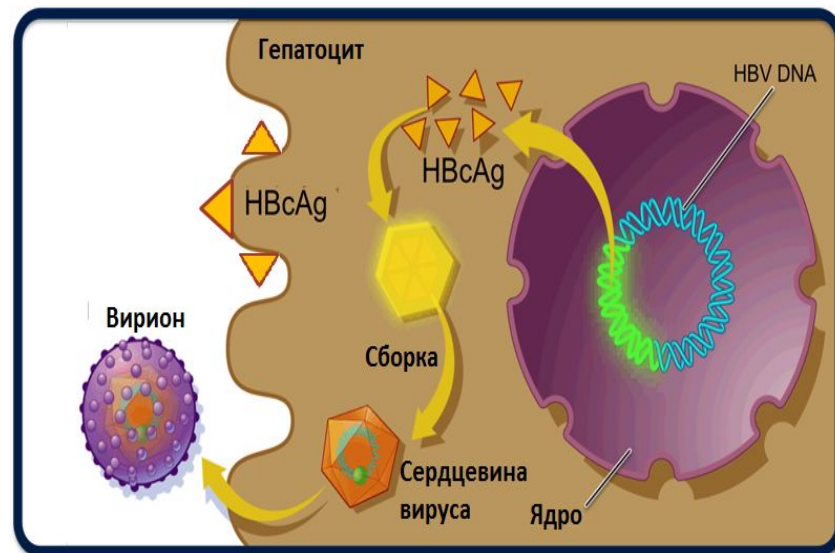
- **HBs-S (small)** – главный антиген оболочки вируса (70% от общего количества поверхностных гликопротеинов)), имеет значение для сборки вириона, определяется в крови;
- **HBs-M (middle)** – функция неизвестна;
- **HBs-L (large)** – содержит полный HBs-S плюс дополнительную аминокислотную последовательность на N конце, отвечает за связывание с рецептором, присутствуют только в составе вириона.
- HBsAg имеет важнейшее значение, так как содержит основные нейтрализующие эпитопы и поэтому используется в коммерческих вакцинах против гепатита В.

Варианты HBs антигена

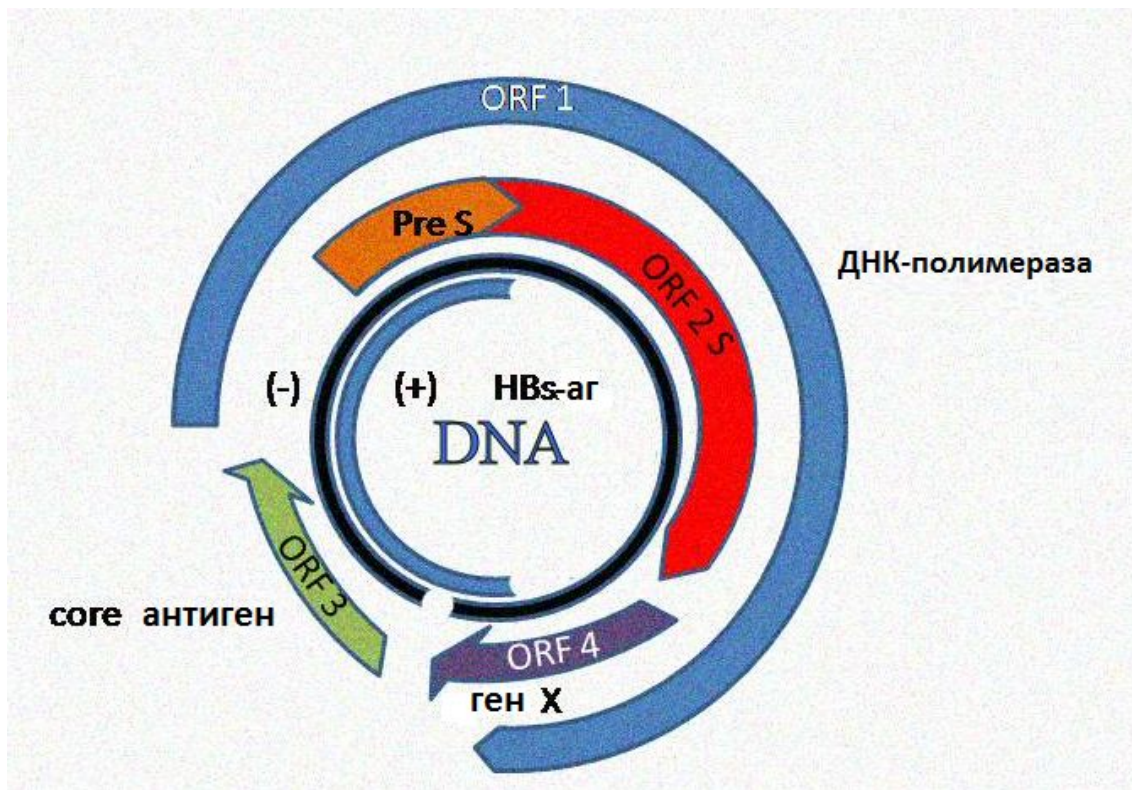
- ❑ Циркулирующие в мире штаммы HBV неоднородны по антигенной характеристике HBsAg.
- ❑ Известны распространенные геномы ВГВ четырех основных **субтипов (серотипов)** вируса, названные по сочетанию антигенных эпитопов HBs-антигена: *adw, ayw, adr и ayr*.
- ❑ Антигенный эпитоп *a* является общим для всех субтипов ВГВ.
- ❑ Известны также субтипы вируса с более сложным сочетанием антигенов, например, субтип *adyw* и др.

Внутренние антигены

- ❑ **HBc** – главный антиген (белок) нуклеокапсида.
- ❑ «Core, ядерный» антиген.
- ❑ В кровь не секретируется, в свободном виде не определяется.
- ❑ **HBe** – выделяется в кровь
- ❑ **HBx** – неструктурный белок-трансактиватор, повышающий уровень репликации вируса.



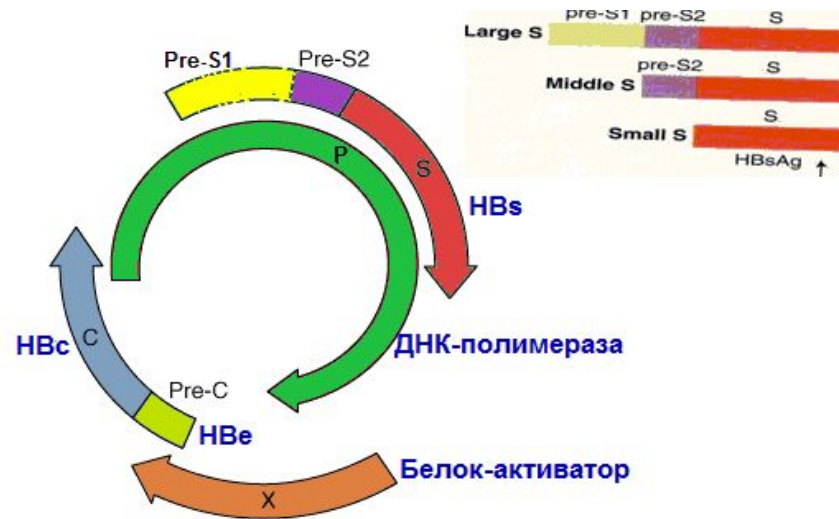
Геном ВГВ



- ❑ Кольцевая ДНК с незавершенной двухцепочечной структурой
- ❑ «Минус» цепь полная
- ❑ «Плюс» цепь короче, 5'-конец оканчивается олигорибонуклеотидами.

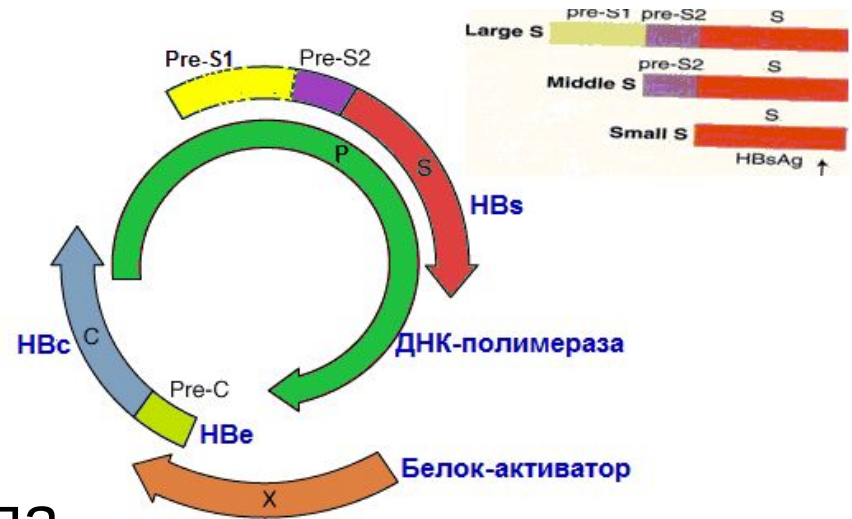
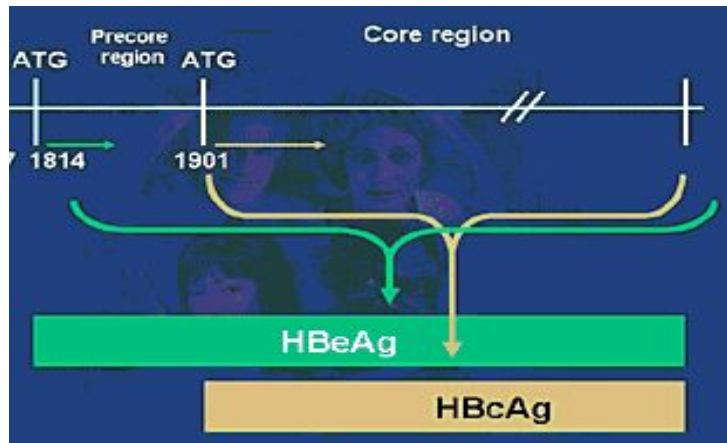
ORF1, ORF2, ORF3, ORF4 – 4 сильно перекрывающиеся рамки считывания (ORF-open reading frame – открытая рамка считывания)

Геном ВГВ



- ❑ **Ген S** кодирует главный белок оболочки и содержит всю информацию об антигене **HBs**.
- ❑ Средний белок **HBs-M** кодируется пре-S2 и геном S,
- ❑ Большой **HBs-L** - пре-S1, пре-S2 и геном S.
- ❑ Пре-S1 область играет важную роль в проникновении вируса в клетки печени.

Геном ВГВ



- ❑ **Ген С** кодирует белок капсида,
- ❑ пре-С область имеет два ATG-кодона в одной рамке считывания.
- ❑ Начало трансляции с первого ATG-кодона → **HBe**-антиген.
- ❑ Трансляция со второго ATG-кодона → **HBc**-антиген
- ❑ **Ген Р** кодирует ферменты, необходимые для репликативного цикла
- ❑ **X-ген** регуляция синтеза матричных РНК.

Мутанты ВГВ

Мутации в области precore

Неспособность

ь продуцировать HBsAg (HBsAg-мутант)

- ❑ Прогрессирование поражения печени
- ❑ Фульминантное течение

Мутации в области S-гена

- ❑ Вакцинорезистентность
- ❑ Ложноотрицательный диагностический тест на HBsAg

Мутации в области Р-гена

- ❑ Резистентность к лечению ламивудином

Генотипы ВГВ

- ❑ 10 генотипов вируса гепатита В: А, В, С, D, E, F, G, H, J и w4В.
- ❑ Нуклеотидные последовательности генотипов отличаются на 8% и более.
- ❑ Имеют относительно устойчивое географическое распределение
- ❑ В Москве и Московской области преобладает генотип D
- ❑ Есть связь между генотипом и особенностями клинического течения

Geographic Distribution of Hepatitis B Virus Genotypes



Резистентность

- ❑ К широкому диапазону температур
- ❑ К кислым рН
- ❑ К повторным циклам замораживание - оттаивание



Чувствительность

- ❑ К действию
 - ❑ жировых растворителей: эфир, хлороформ, детергенты
 - ❑ Перекиси водорода
 - ❑ формальдегида (1 час)
 - ❑ УФ-облучения
 - ❑ Щелочных рН
- ❑ **Стерилизация** автоклавированием сухим жаром.

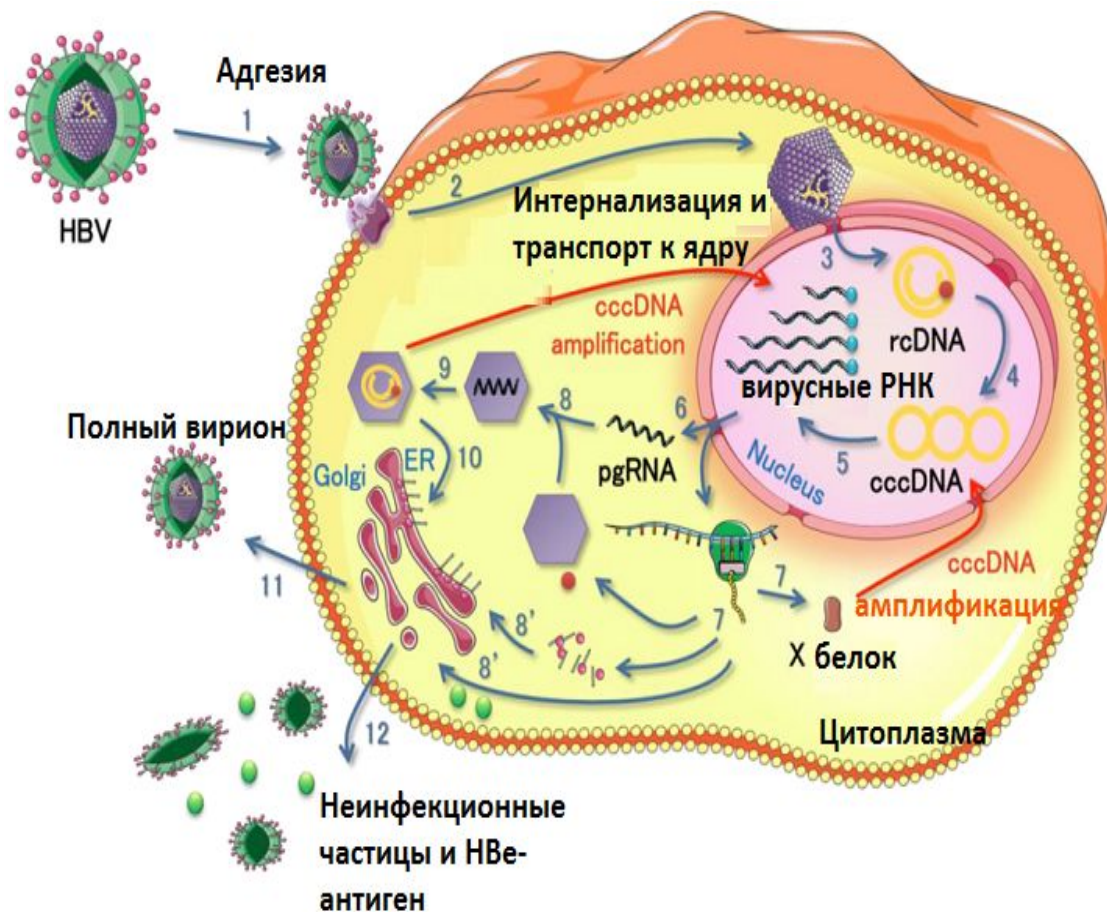


Взаимодействие HBV с клеткой

□ 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.



Взаимодействие HBV с клеткой

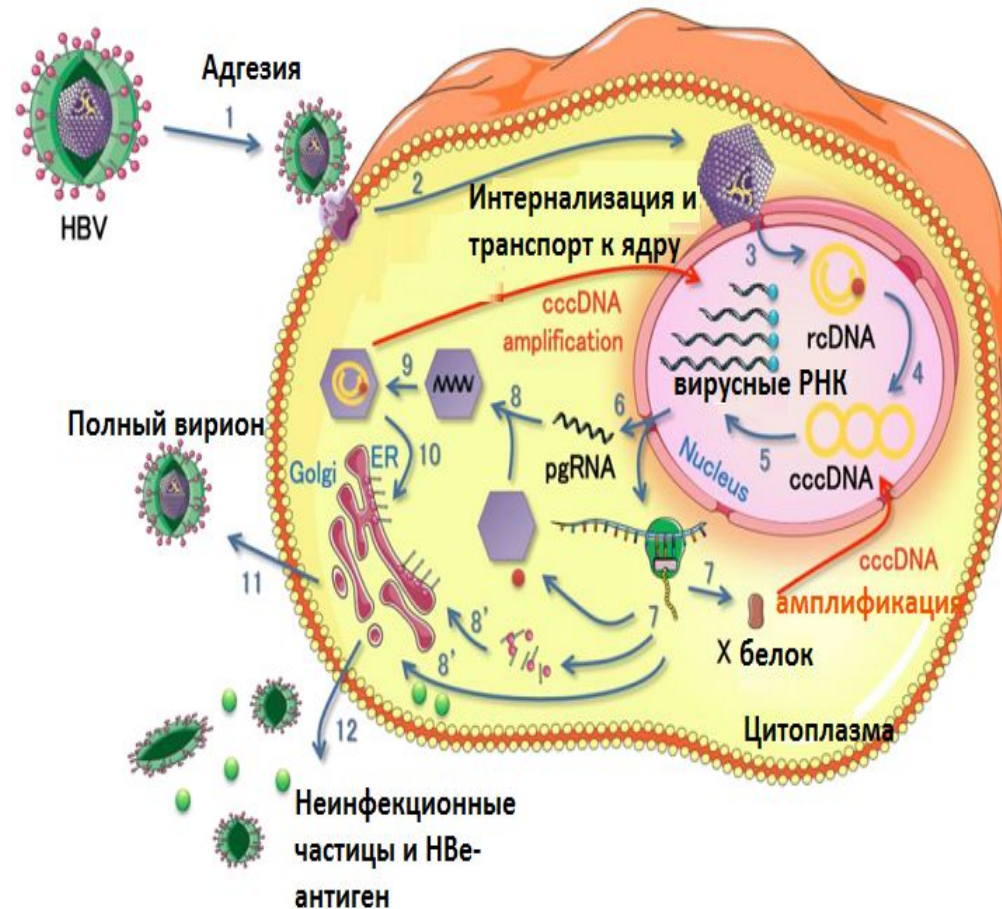
□ Двунитевая ДНК вируса в ядре образует комплекс с гистонами клетки-хозяина, в таком виде транскрибируется клеточной РНК-полимеразой.

□ 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.

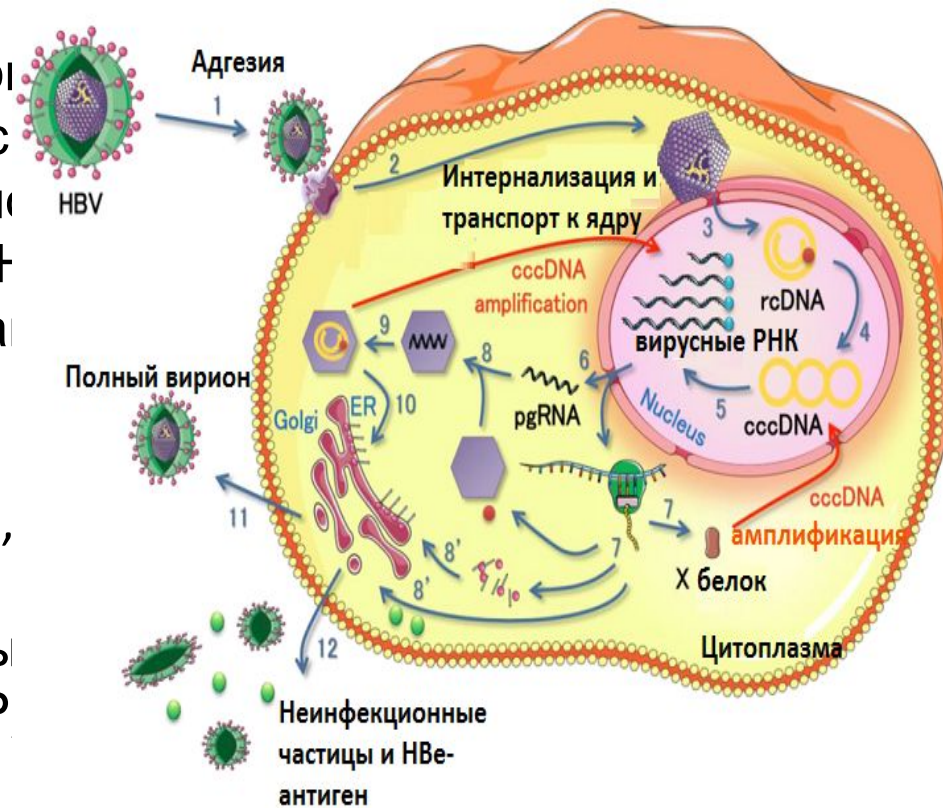
□ На прегеномной РНК с помощью обратной транскриптазы строится –ДНК (цепь может достраиваться как вирусными, так и клеточными полимеразами).



Продуктивный тип

инфекции

- ВГВ – единственный из ДНК-вирусов человека, который реплицируется с использованием механизма обратной транскрипции по схеме ДНК-РНК-ДНК.
- HBs-антиген встраивается в мембрану ЭПР (8').
- Оболочка вириона формируется из мембран эндоплазматической сети, содержащих HBs-антиген (10),
- полные и неинфекционные частицы покидают клетку по каналам ЭПР, нанося ущерб гепатоциту (11, 12).

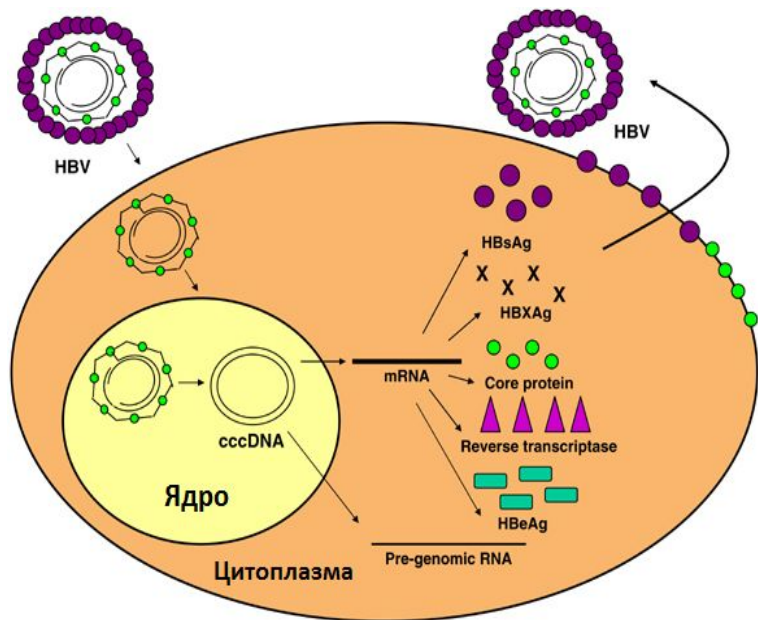


- Вновь синтезированный нуклеокапсид (9), содержащий ДНК вируса и X белок (HBx) может вернуться в ядро для увеличения копий – амплификации - cccДНК для поддержания стабильного внутриядерного пула транскрипционных матриц.

Интегративный тип инфекции

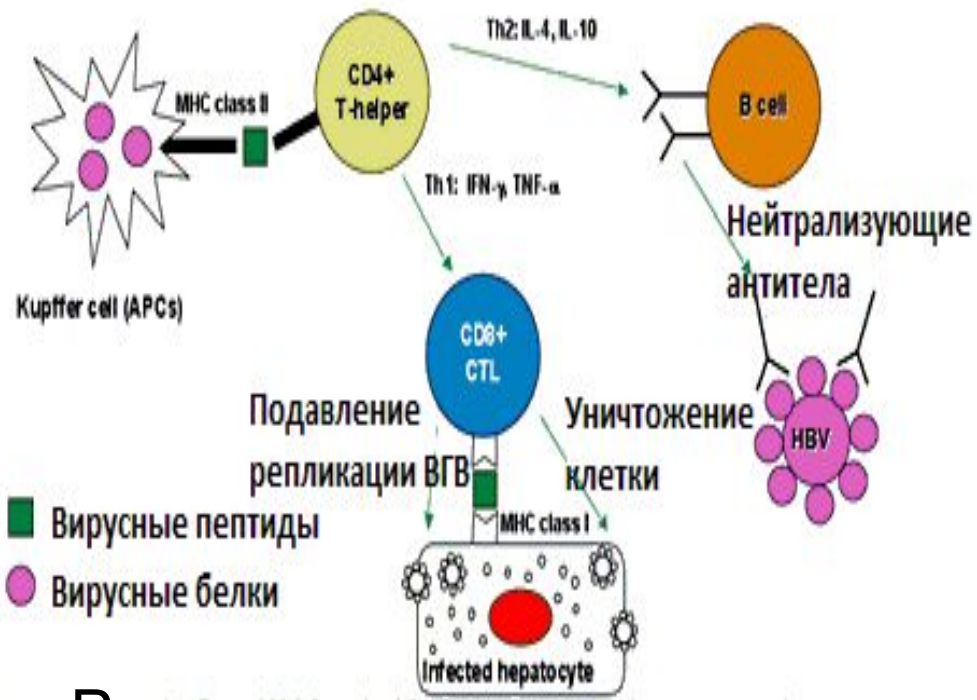
- При интегративной инфекции ДНК вируса встраивается в геном клетки.
- Вирус при интеграции в геном хозяина, меняет программу клетки по самоуничтожению инфицированных клеток на противоположную.
- Подавление апоптоза способствует хронизации процесса с перспективой онкотрансформации.

Патогенез ВГВ



Представление вирусных белков на поверхности гепатоцитов

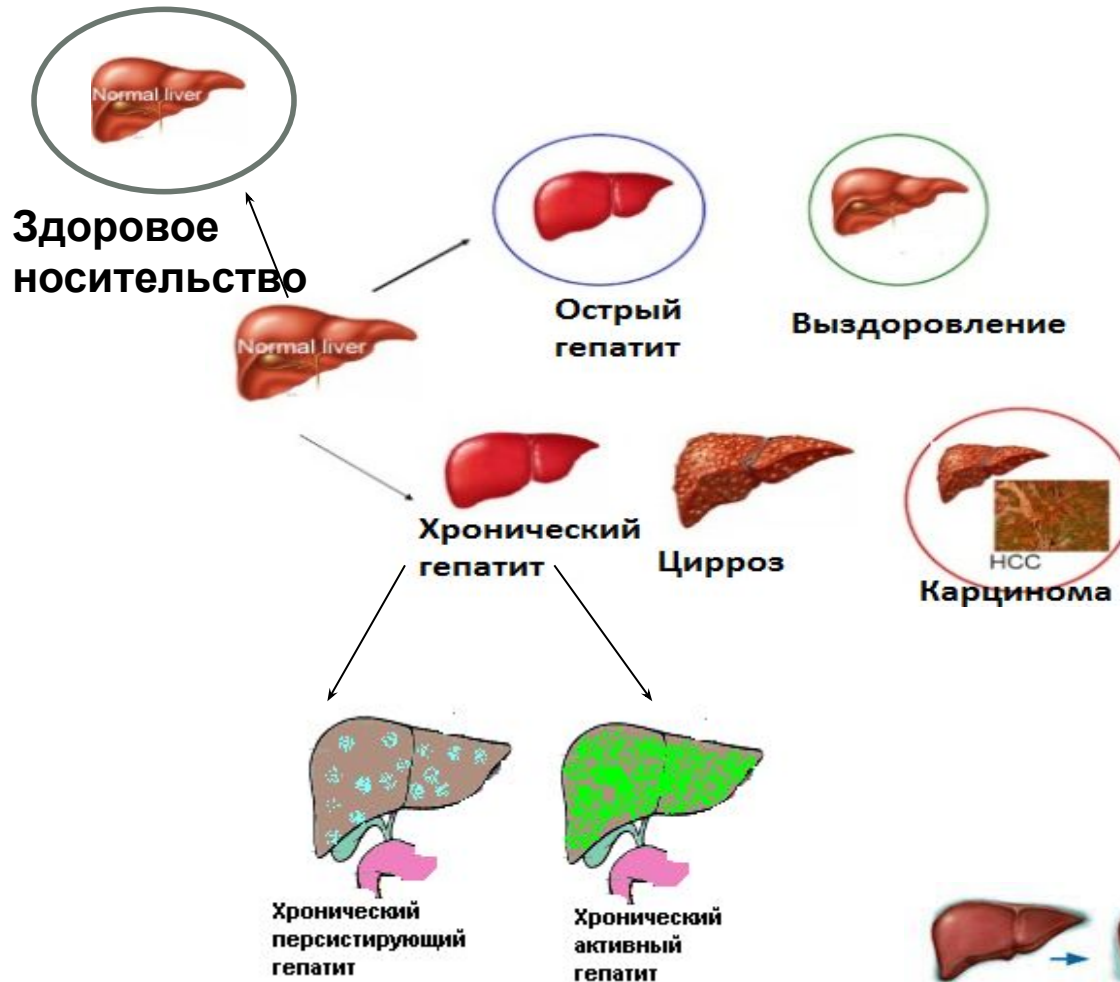
HBV не обладает прямым цитопатогенным эффектом. Инфицированные гепатоциты атакуются и разрушаются в ходе защитных иммунологических реакций. Основным вирусным антигеном-мишенью является HBcAg



Развитие иммунного ответа при вирусном гепатите

- Вирус гепатита В имеет сродство к различным тканям: хотя он чаще всего поражает печень, но вирусная ДНК и белки также обнаруживаются в *почках, селезенке, поджелудочной железе, коже, костном мозге и мононуклеарах периферической крови.*
- Периферические мононуклеары могут быть первыми мишенями при HBV инфекции, и поражение клеток крови может играть прямую роль в развитии апластической анемии.
- Одним из мест изоляции вируса являются почки или поджелудочная железа, органы с микроваскулярными барьерами, которые предохраняют клетки-мишени от атаки HBsAg-специфических Т цитотоксических лимфоцитов.
- 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.

Клинические исходы ВГЕ



Симптомы гепатита В



Эпидемиология

- ❑ Гепатит В – антропонозная инфекция,
- ❑ Пути передачи:
 - ❖ Естественные
 - ❑ половой,
 - ❑ вертикальный.
 - ❖ Артифициальные
 - ❑ парентеральный (переливание крови и ее препаратов, использование нестерильных инструментов),
- ❑ Основной фактор передачи – кровь (HBe-аг+)
- ❑ Инкубационный период 45-180 дней
- ❑ Хронический гепатит развивается:
 - ❑ у 90% рожденных от инфицированных матерей;
 - ❑ у 30% детей, инфицированных в возрасте от 1 до 5 лет;
 - ❑ у 6% людей, инфицированных в возрасте старше 5 лет.

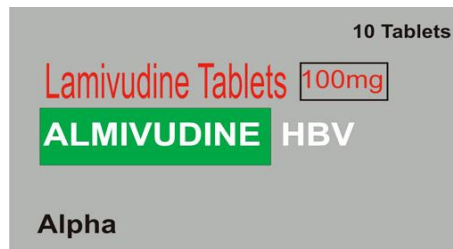


Лечение и профилактика

Стандартная схема лечения:
пегинтерферон + аналоги нуклеозидов:



Рибавирин - нуклеозидный аналог с широким спектром активности: ингибирование ДНК- и РНК-полимераз, подавляет кэпирование вирусспецифических мРНК и др.



Ламивудин, аденовир (нуклеозидные аналоги, мишень - обратная транскриптаза, подавляет HBV-репликацию).



Человеческий Ig. Содержит специфические антитела (преимущественно IgG) против вируса гепатита В.

Лечение и профилактика

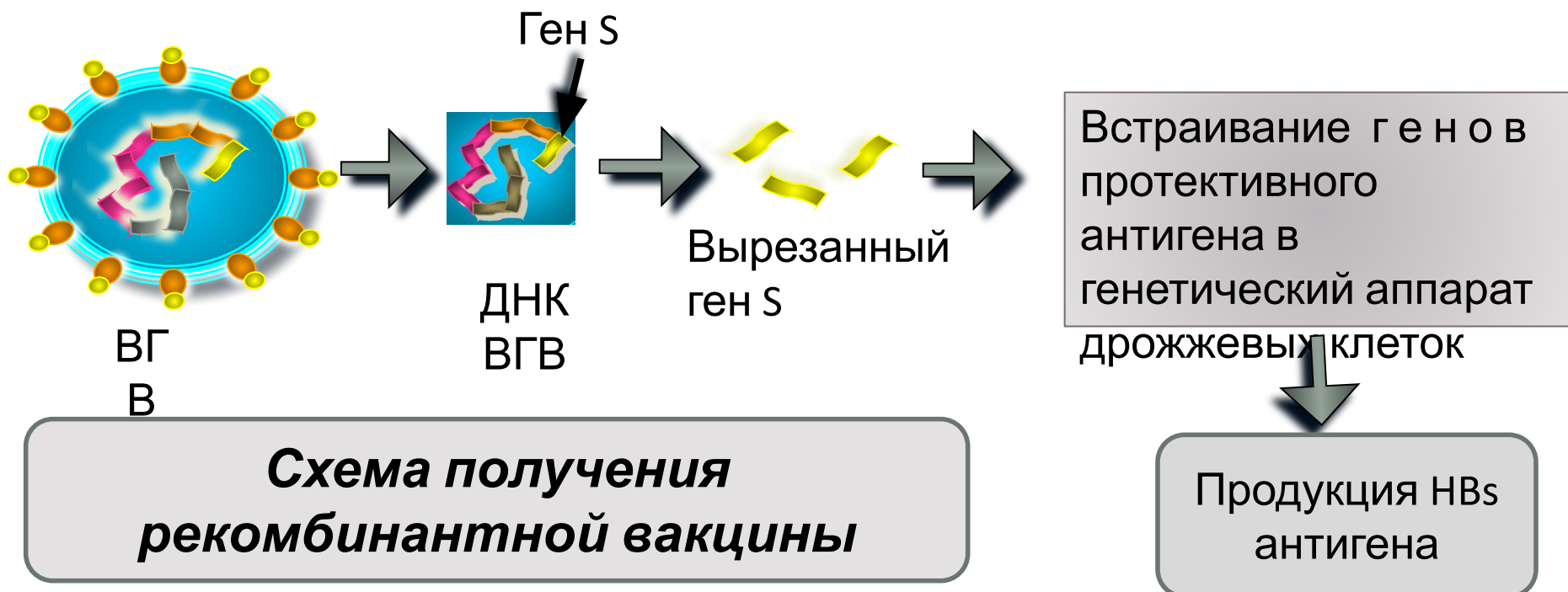
- Комбинация энтекавир + тенофовир (пероральные нуклеозидные аналоги) эффективна у пациентов с гепатитом В и отсутствием ответа на предшествующую терапию



Специфическая профилактика



Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая

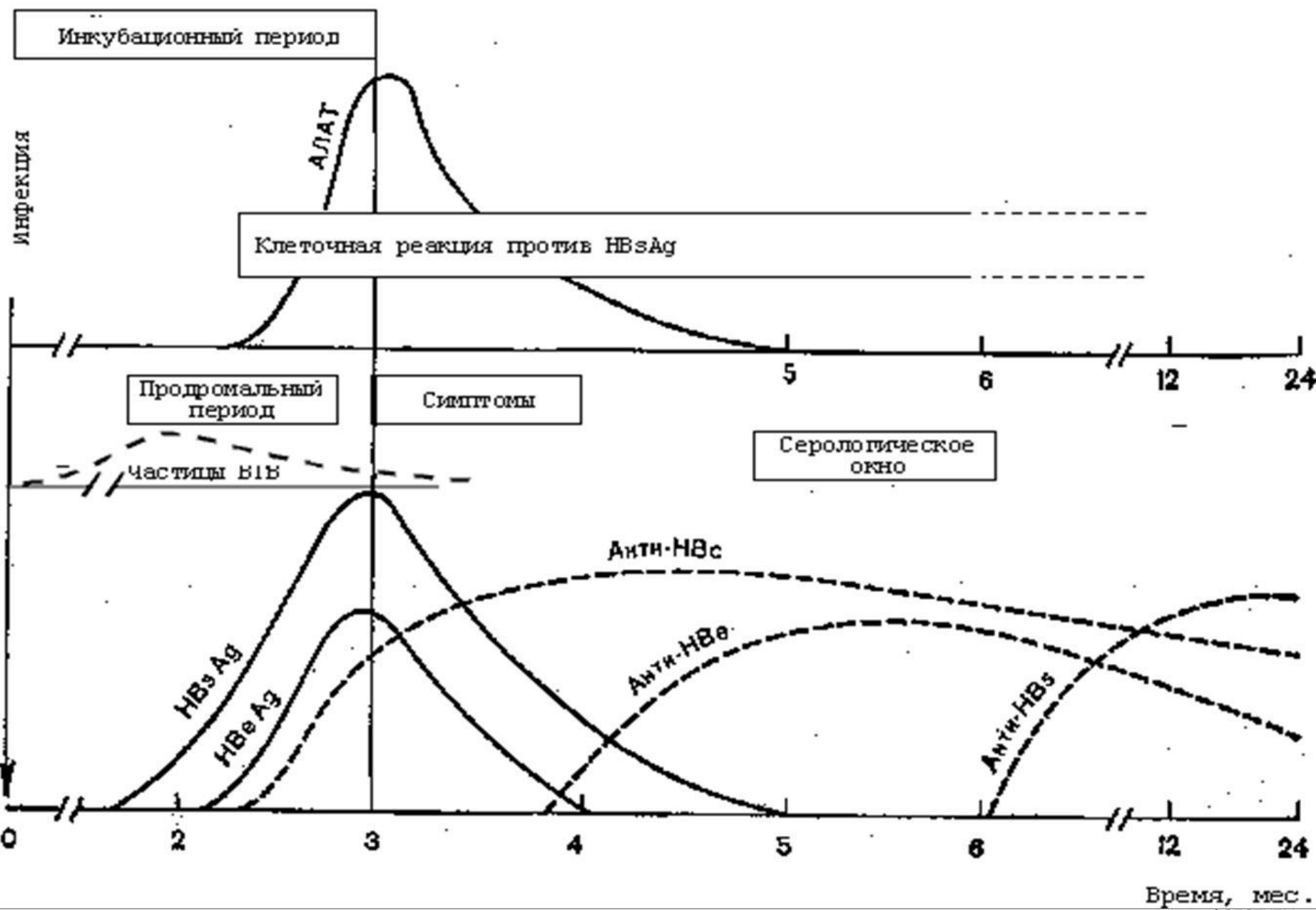


Лабораторная диагностика

<u>Серологические маркеры</u>	<u>Клиническое значение</u>
HBsAg - поверхностный Ag вируса	Маркер инфицированности вирусом
Анти- HBs - антитела	Наличие защиты от инфекции
□ HBeAg - ядерный Ag	Маркер активной репликации вируса и высокой инфицированности крови
□ Анти-HBe антитела	Начало стадии реконвалесценции
□ HBcAg – ядерный Ag	Только при исследовании биоптатов, в крови отсутствует
□ Анти-HBc антитела	Важный диагностический маркер, особенно при отрицательных результатах выявления HBsAg

Динамика лабораторных показателей при остром гепатите В

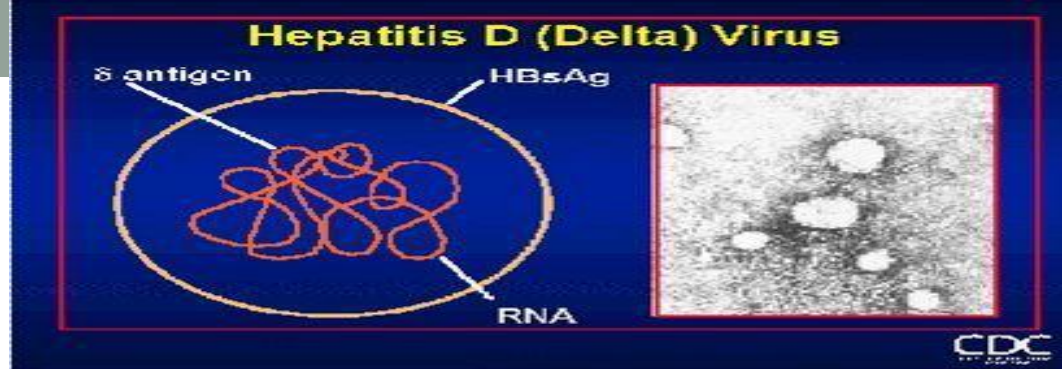
Относительное содержание маркеров в сыворотке



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		-	+	-	(+)	-	-

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.



**Благодарю
за внимание**

