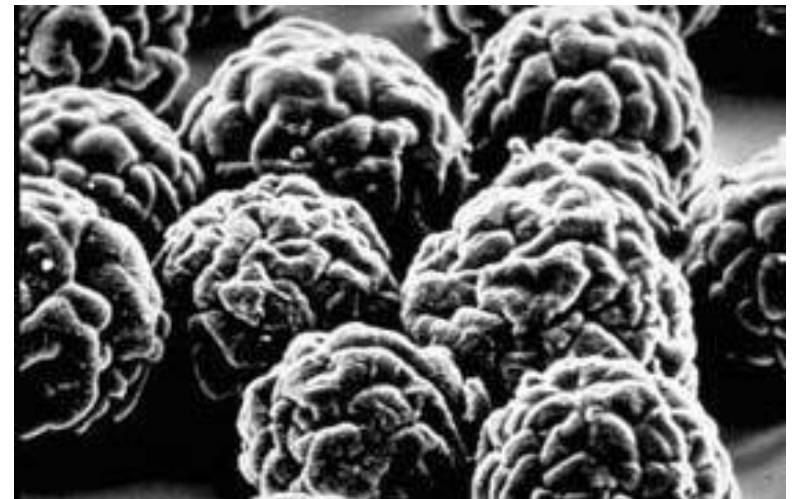
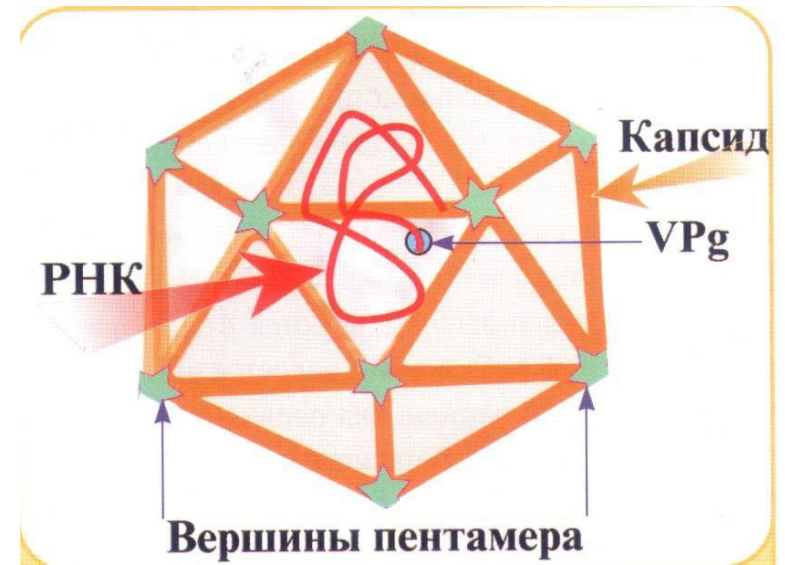




Вирусы гепатитов

Вирус гепатита А

- Гепатит А (болезнь Боткина).
- Семейство **Picornaviridae**, род **Hepatovirus**.
- Содержит главный антиген (НААг);
- ВГА представлен единственным антигенным типом.

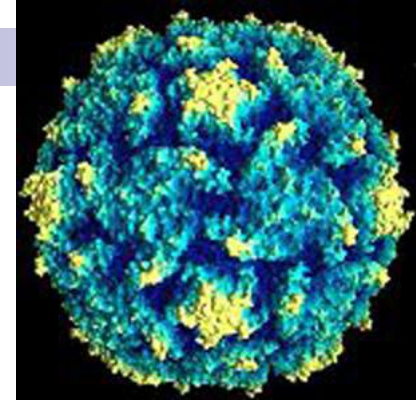


КУЛЬТИВИРОВАНИЕ

- Перевиваемые культуры клеток почки эмбриона макаки резус и перевиваемой линии клеток почек зеленых мартышек (4647). ЦПД не выражено.
- Экспериментальную инфекцию можно воспроизвести только на обезьянах – мармозетах, павианах, гамадрилах и шимпанзе.



Эпидемиология гепатита А



■ Эпидемиология энтеровирусов



Патогенез

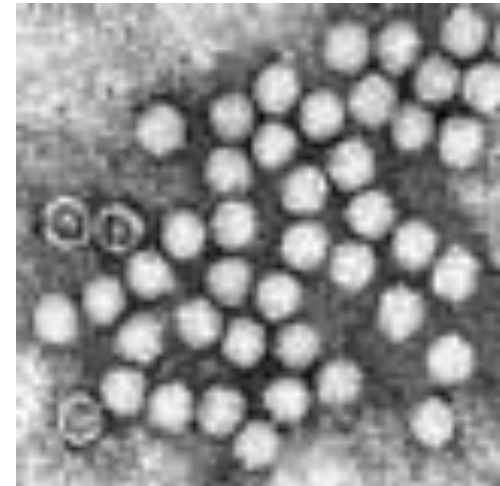
- **Источник инфекции** – больные с манифестными и с бессимптомными формами.
- **Механизм заражения** – фекально-оральный, **пути** – водный, контактно-бытовой и пищевой.
- **ИП** составляет от 15 до 50 дней, чаще около месяца.
- Вирус в большом количестве **выделяется с фекалиями**, начиная со второй половины ИП и в начале клинических проявлений, с появлением желтухи интенсивность выделения вируса снижается → **эпидемический парадокс гепатита А**.
- Входные ворота – слизистая тонкой кишки → вирусемия → **острый диффузный гепатит**.
- Повреждение гепатоцитов: **иммунологические механизмы**, прямое ЦПД вируса.

Самогенез

- АТ появляются уже в ИП и блокируют распространение вируса.
- Цитотоксические Т-лимфоциты лизируют зараженные вирусом клетки, уничтожая внутриклеточный вирус.
- После инфекции формируется стойкий пожизненный иммунитет, связанный с *IgG*.
- Помимо гуморального, развивается и местный иммунитет в кишечнике.

Микробиологическая диагностика

- **Исследуемый материал** – кровь, сыворотка, испражнения.
- **Вирусоскопический метод:** иммуноэлектронная микроскопия.
- **Вирусологический метод.** Не используется. **АГ** в фекалиях (ИФА), пик – за 7-10 дней до первых клинических проявлений болезни. **ПЦР.**
- **Серологический метод.** IgM к АГ ВГА в ИФА.



Диагностические маркеры гепатита А

Маркер	Клиническое значение
IgM анти-HAV	указывают на острую инфекцию
IgG анти-HAV	свидетельствуют о перенесенной инфекции, сохраняются в крови пожизненно

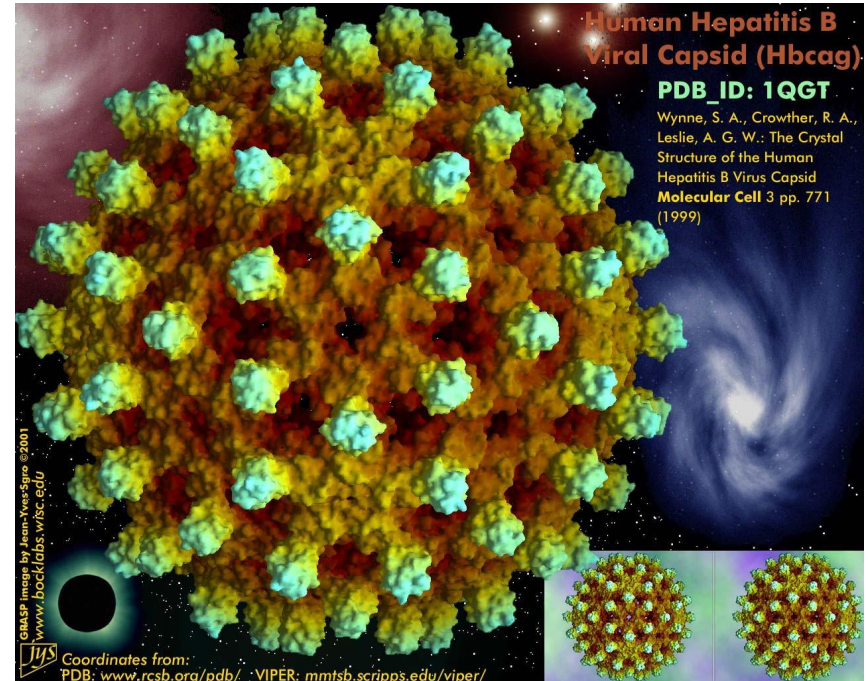
Лечение и профилактика гепатита А

- Для специфической пассивной профилактики используют **иммуноглобулин**.
- Для специфической активной профилактики разработаны живые, **инактивированные** и рекомбинантные **вакцины**.
- В некоторых странах (Израиль, Италия, Испания, США) вакцинация против гепатита А включена в **календарь прививок**.

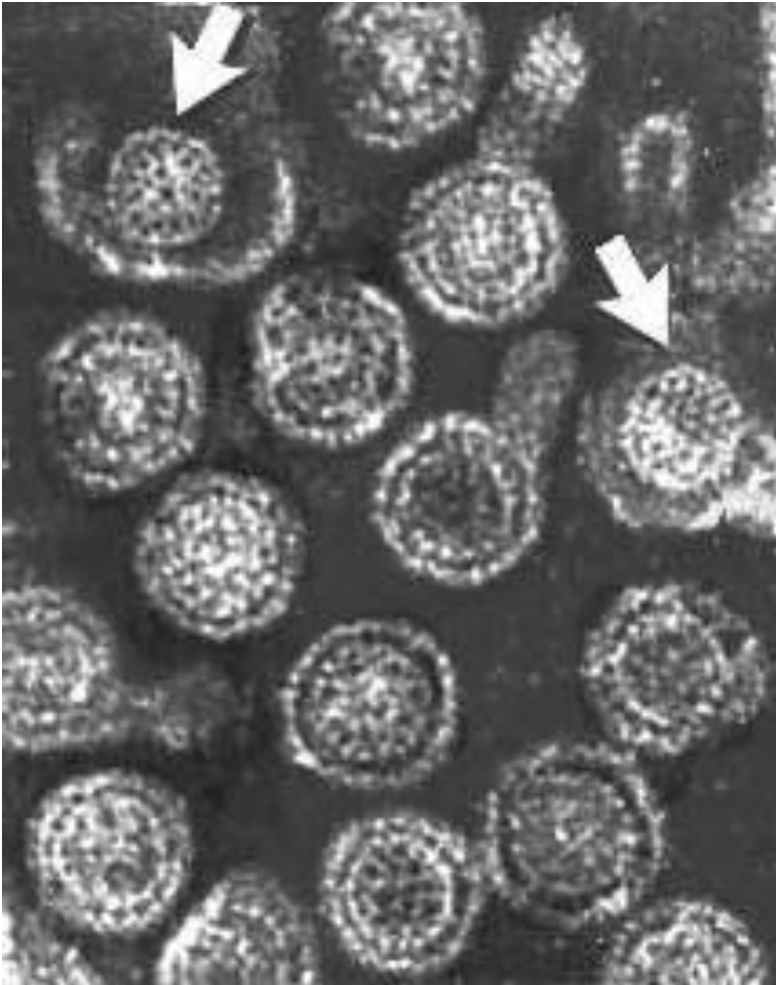


Вирус гепатита В

- Вирус вызывает гепатит В или **сывороточный гепатит**, инфекцию с длительным инкубационным периодом, клинически и гистологически схожую с гепатитом А.



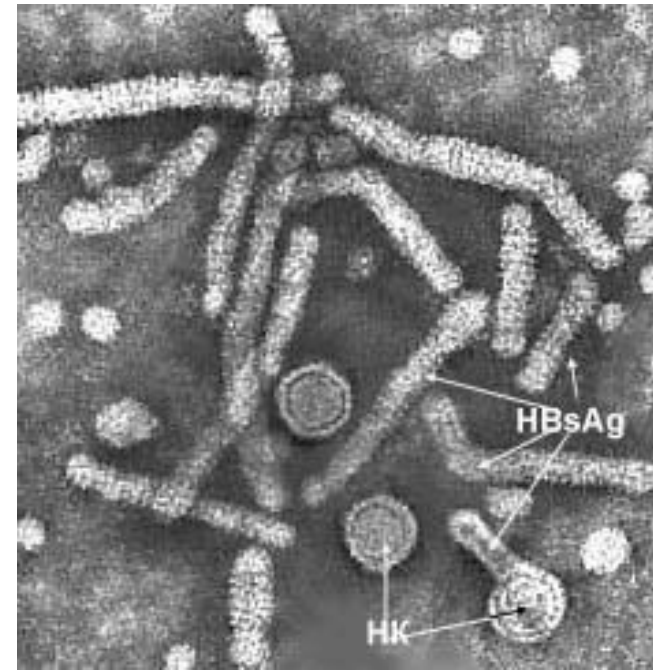
Таксономическое положение

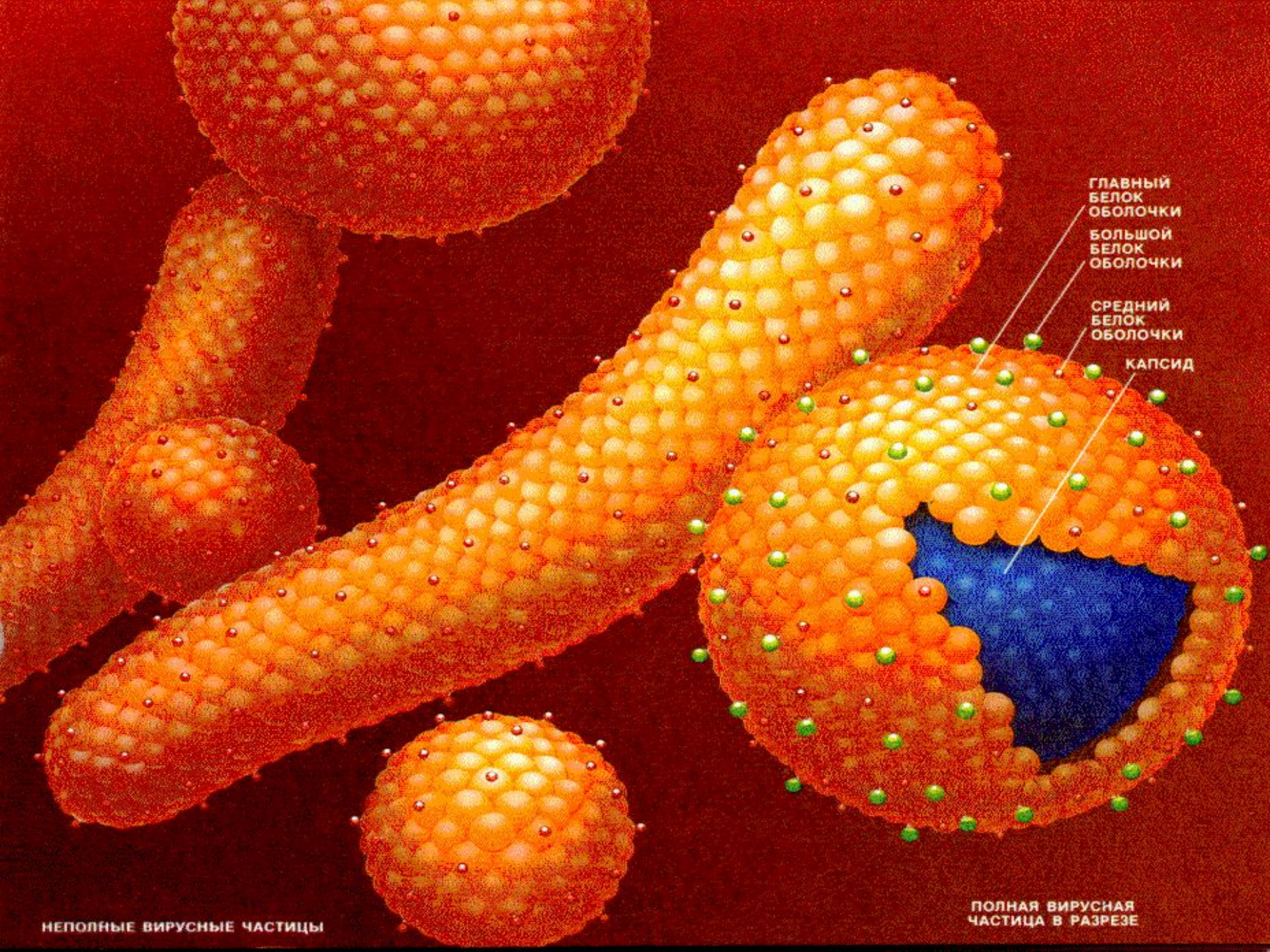


- Семейство – *Нерадnaviridae*;
- Род – *Orthohepadnavirus*;
- Вид – Вирус гепатита В (*Hepatitis B virus*).

Морфология вируса гепатита В

- Наиболее часто обнаруживаются **сферические частицы** (средний размер – 22 нм) и **нитевидные (филаментозные) формы** (около 22 нм в диаметре и 50-230 нм в длину). Не проявляют инфекционных свойств.
- **Частицы Дейна** – единственные, обладающими вирусными антигенами, ДНК и ДНК-зависимой ДНК-полимеразой. 42 нм в диаметре. Проявляют выраженную инфекционность.





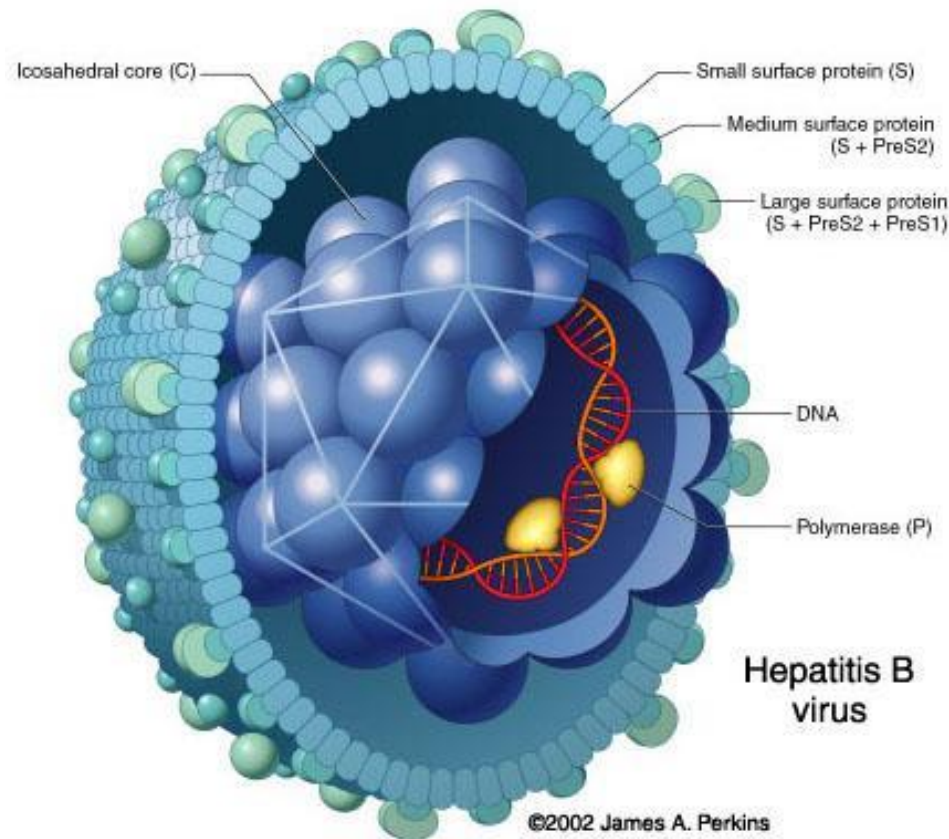
ГЛАВНЫЙ
БЕЛОК
ОБОЛОЧКИ
БОЛЬШОЙ
БЕЛОК
ОБОЛОЧКИ
СРЕДНИЙ
БЕЛОК
ОБОЛОЧКИ
КАПСИД

НЕПОЛНЫЕ ВИРУСНЫЕ ЧАСТИЦЫ

ПОЛНАЯ ВИРУСНАЯ
ЧАСТИЦА В РАЗРЕЗЕ

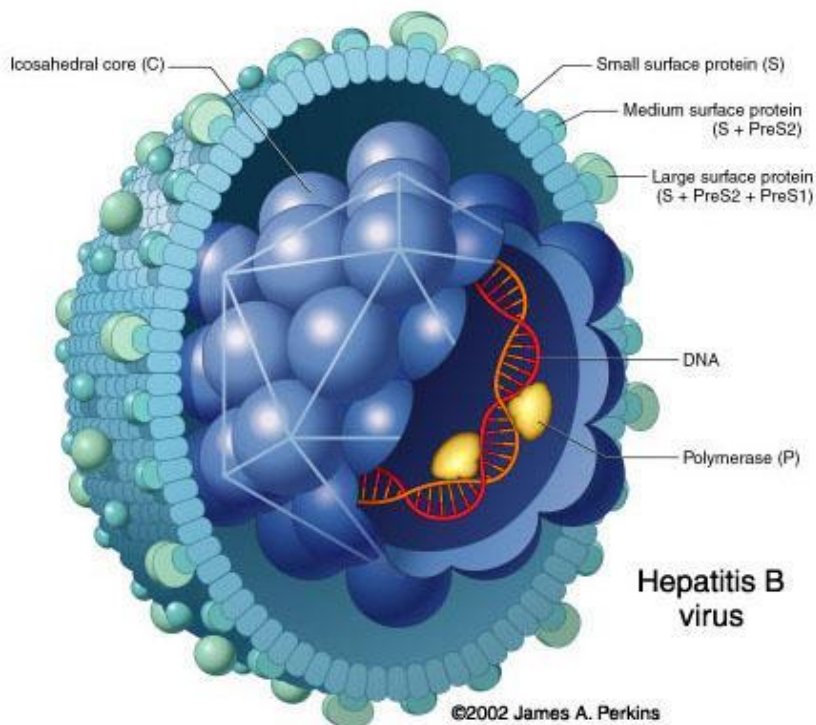
Строение вириона гепатита В

- Двунитевая ДНК, плюс-нить короче минус нити на 20-30%.
- Икосаэдрический капсид;
- Суперкапсид с шипами;
- ДНК-полимераза.
- Для эффективной репликации необходим синтез вирус индуцированной **обратной транскриптазы**, так как вирусная ДНК образуется на матрице РНК.



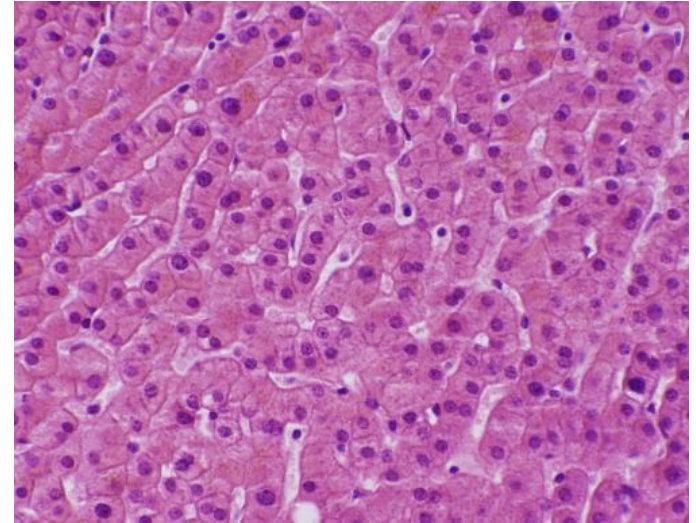
Антигены вируса гепатита В

- **HBsAg:**
 - **HBsAg-S** – (small) главный оболочечный антиген (70%);
 - **HBsAg-M** (medium);
 - **HBsAg-L** – (large) принимает участие в стыковке суперкапсида с кором и в рецепции на клетке.
- По HBsAg выделяют четыре основных субтипа вируса.
- **HBcorAg**
- **HbeAg**
- **HBxAg**



Культивирование вируса гепатита В

- Единственная культура – это **органный культура ткани печени человека**. Используется культура клеток первичной гепатомы, инфицированная HBV.
- Единственное чувствительное животное – **шимпанзе**, но заболевание у него протекает без выраженной клинической картины.



Патогенез гепатита В

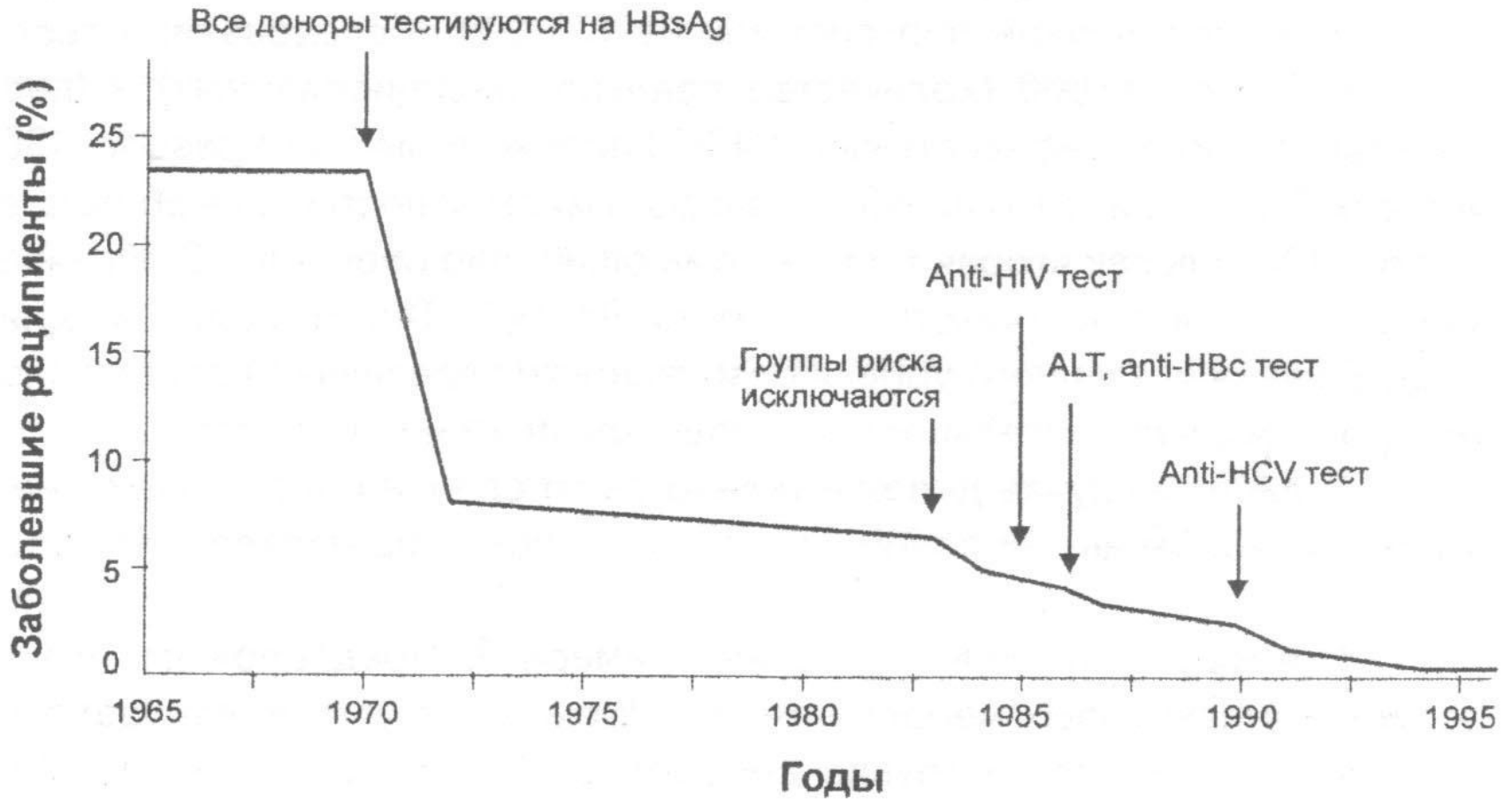


- **Источник** инфекции – человек больной или хронический вирусоноситель.

Механизм	Пути
Гемоконтактный (искусственный)	Парентеральный
Контактный	Половой
Вертикальный	Трансплацентарный, интранатальный

- **«Правило трех»:** риск шприцевого заражения при гепатите В – 30%, гепатите С – 3%, и ВИЧ – 0,3%.

Посттрансфузионный гепатит в США



Патогенез гепатита В

- **ИП** – от 6 нед. до 6 мес.
- Заболевают острым ГВ чаще молодые люди (**15-35 лет**).
- Внедрение возбудителя – кровь.
- Фиксация на гепатоците и проникновение внутрь клетки.
- Размножение вируса и выделение его на поверхность гепатоцита и в кровь.
- Включение иммунологических реакций, направленных на элиминацию возбудителя.
- Поражение других органов и систем.
- Формирование иммунитета, освобождение от возбудителя и выздоровление.

Виды взаимодействия ВГВ с гепатоцитом

Репликативная инфекция

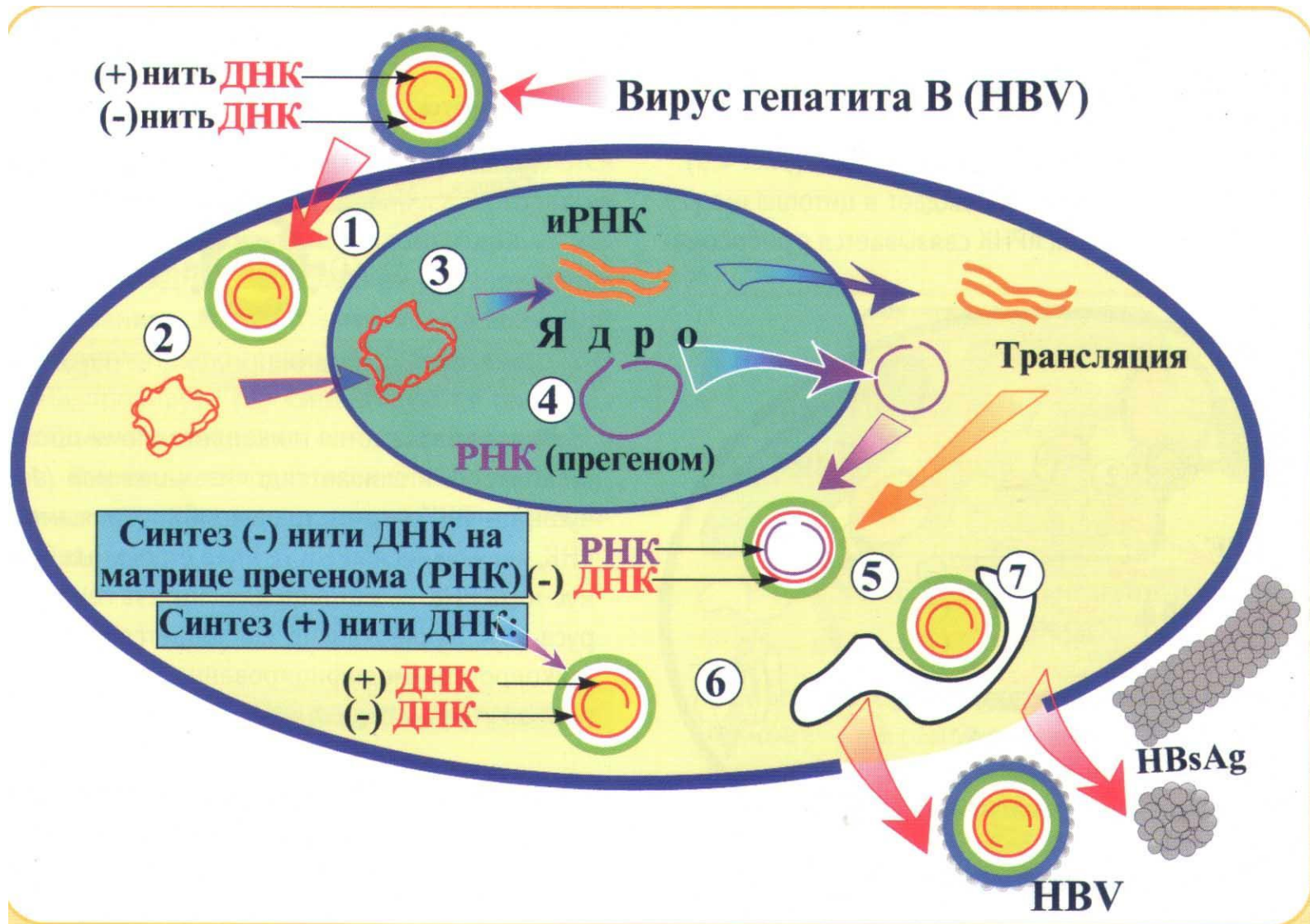
- ДНК→РНК→ДНК – вирионная **полимераза**.
- нуклеокапсид (кор) **«одевается»** наружной оболочкой и **высвобождается из клетки**. ВГВ не обладает цитотоксичностью.
- Цитолиз гепатоцитов – результат **иммунного ответа**.

Интегративная инфекция

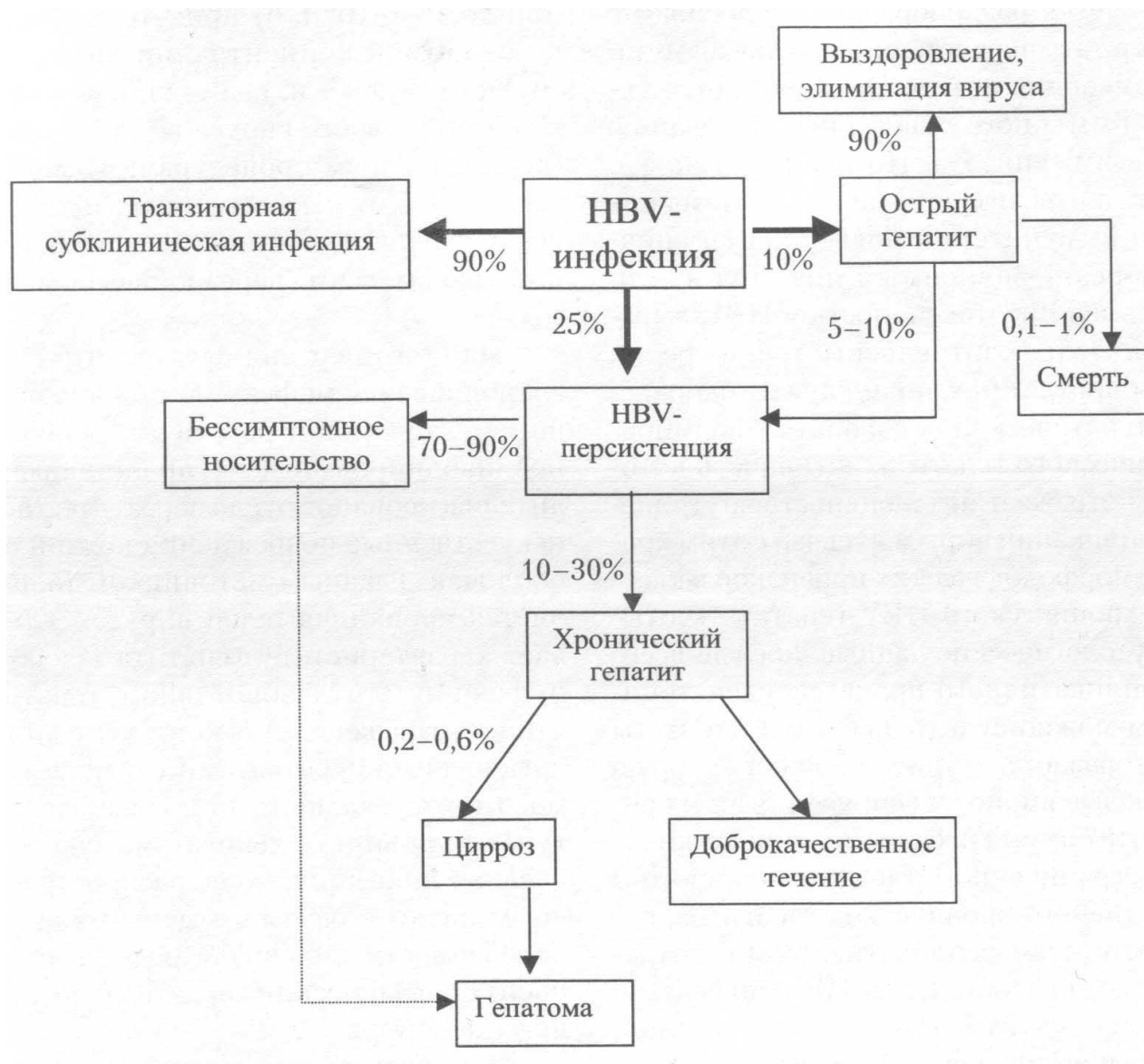
- Встраивание всего генома вируса или его фрагмента в геном клетки хозяина.
- Вирус **длительно персистирует** в инфицированной клетке.
- **Цирроз печени и первичная гепатокарцинома**.



Репродукция вируса гепатита В



Взаимоотношения вируса гепатита В с человеком



Проявления гепатита В

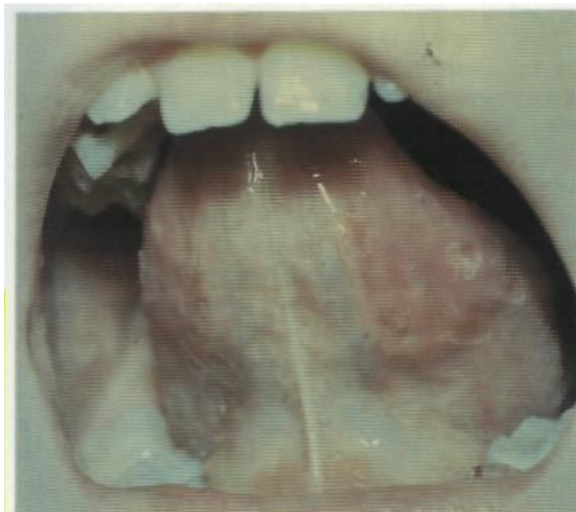
Желтушность склер



Рак печени



Асцит при
циррозе печени



80
Вирусный гепатит.
Желтушность
слизистых оболочек
у корня языка.

Самогенез

- Иммунонные реакции на внеклеточный вирус – АТ (**HBsAg**).
- Иммунонные реакции на внутриклеточный вирус – ЦТЛ.
- У реконвалесцентов вырабатывается длительный, пожизненный, иммунитет.

Микробиологическая диагностика

- **Материал:** кровь, слюна, желчь.
- **Вирусологический метод:**
 - ДНК вируса в **ПЦР**.
- **Серологический метод:** определение: HBsAg, HBeAg; АТ к HBsAg, HBeAg и HBcorAg и IgM к HBcorAg в реакциях: **ИФА, РНГА, РИА.**

Диагностические маркеры гепатита В

Маркер	Клиническое значение
HBV-DNA	наличие и репликация HBV
HBsAg	инфицированность HBV
HBeAg	репликация HBV в гепатоцитах, высокая инфекционность крови и высокий риск перинатальной передачи вируса
HBcAg	репликация HBV в гепатоцитах, обнаруживается только в биоптатах печени
IgM анти-HBc	ранний сывороточный маркер острой инфекции или активации хронической
анти-HBe	может указывать на начало стадии реконвалесценции
анти-HBs	указывают на перенесенную инфекцию или наличие поствакцинальных антител

Лечение и профилактика гепатита В

- **Лечение: α -ИФН**, противовирусные препараты ингибиторы ДНК-полимеразы.
- **Иммунопрофилактика:** специфический иммуноглобулин (НВІg), рекомбинантные **вакцины** против гепатита В.

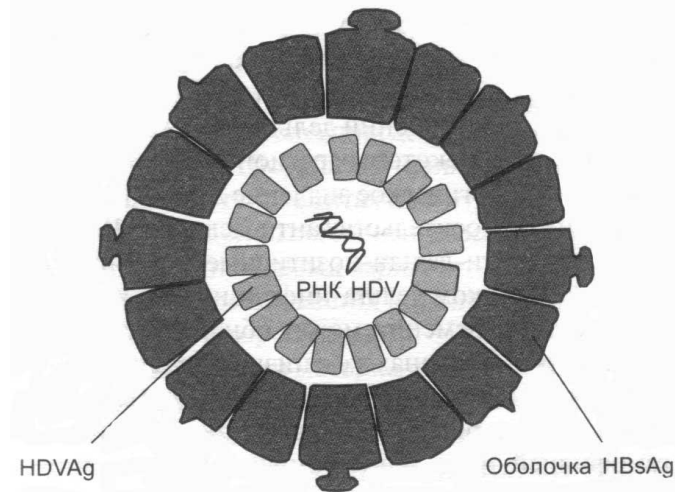
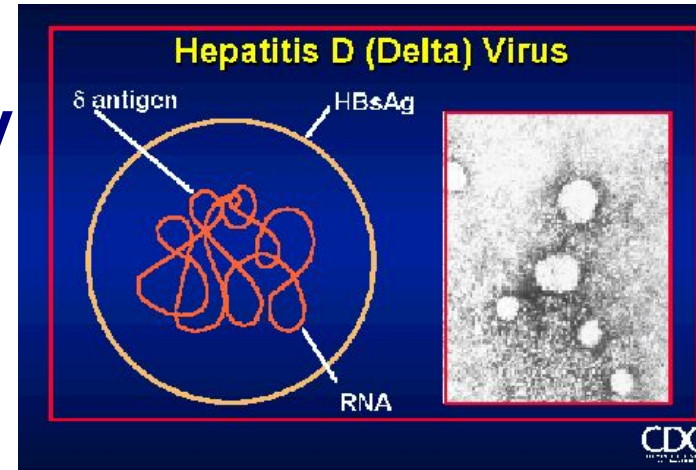


Применение вакцины против гепатита В

- Курс вакцинации состоит из трех внутримышечных введений вакцины по следующим схемам:
 - **Стандартная:** 1-ая доза – в выбранный день; 2-ая – доза месяц спустя; 3-я – через 6 месяцев после первой дозы (0-1-6).
 - **Экстренная:** 1-ая доза – в выбранный день; 2-ая доза – месяц спустя; 3-я доза – через три месяца после 1 дозы (0-1-3).
- Для пациентов гемодиализа вакцина вводится четырехкратно с месячными интервалами между прививками.

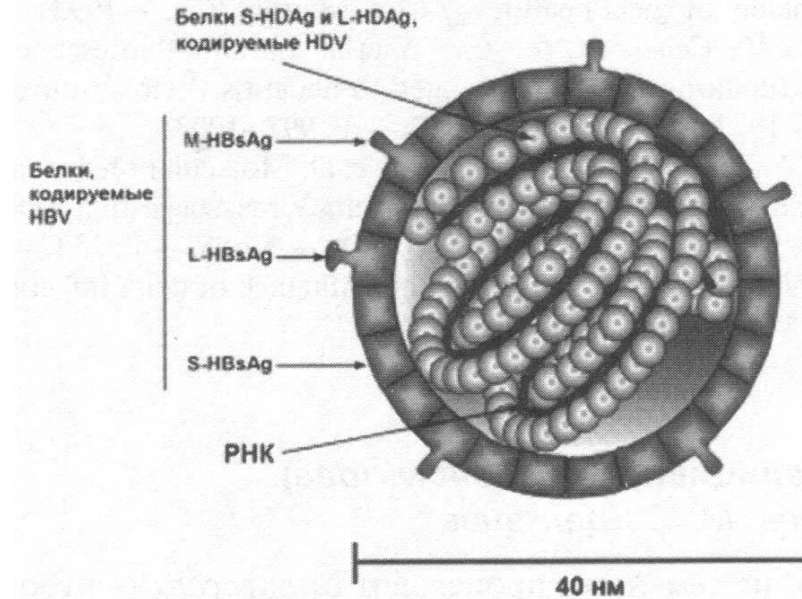
Вирус гепатита D

- Возбудитель дельта инфекции открыт **М. Rizzetto** в **1977 году** во время необычно тяжелой вспышки сывороточного гепатита в Южной Европе.
- М. Rizzetto обнаружил в ядрах гепатоцитов **«дельта антиген»** (HBdAg) – дельта вирус.
- Вирус является представителем **«сателлитов»** (спутников). Не классифицирован.



Строение вируса гепатита D

- Сферический вирус, диаметром 35-43 нм;
- однонитевая циркулярная молекула –РНК;
- два дельта–антигена (DAg): p24 (DAg-Small) и p27 (DAg-Large);
- «оболочка» составлена из HBs-АГ.
- Вирус представлен **единственным серотипом**.
- Дельта-антиген не экспрессируется на поверхности инфицированных гепатоцитов и не принимает участия в реакциях Т-клеточного иммунитета. **Антитела против HDAg не обладают протективным эффектом.**



Культивирование вируса гепатита D

- На клеточных культурах не культивируется.
- Экспериментальные модели:
 - Шимпанзе;
 - Североамериканские лесные сурки.



Патогенез гепатита D

- **Источник** – больные острой или хронической дельта-инфекцией.
- Необходимость наличия HBV → **общность путей передачи** HDV и HBV.
- По сравнению с HBV для заражения дельта-гепатитом требуются **большие концентрации возбудителя** →
- наибольшее значение имеет **параэнтеральный путь**, возможны **половой и трансплацентарный пути**.
- **ИП** при гепатите D – в среднем 35 дней.
- **Коинфекция** ВГВ/ВГД вызывает симптомокомплекс, аналогичный проявлениям ВГВ инфекции.
- **HDV-суперинфекция** у носителей ВГВ часто вызывает резкое обострение гепатита, способное привести к фатальным последствиям, 60-70% – **цирроз печени**.

Иммунитет при гепатите D

- Дельта-инфекция оставляет после себя прочный иммунитет, но протективные АГ вируса не установлены.
- Возможно, эту роль выполняет HBsAg, который обеспечивает адсорбцию HDV на гепатоцитах.

Микробиологическая диагностика

- **ПЦР** – вирусная РНК.
- **Серологический метод** – ИФА и РИА.
- **Высокие титры HBsAg** – повод для того, чтобы заподозрить наслоение дельта-инфекции.

Диагностические маркеры гепатита D

Маркер	Клиническое значение
IgM анти-HDV	репликация HDV в организме
IgG анти-HDV	возможная инфицированность HDV или перенесенная инфекция
HDAg	маркер наличия HDV в организме
HDV-RNA	маркер наличия и репликации HDV

Профилактика гепатита D

- Вакцинация, профилактическое введение специфического Ig против гепатита **B** и др.

Вирус гепатита С

- Альтер (1978) – посттрансфузионный «ни А ни В» гепатит.
- В 1988 г., американские вирусологи (М. Хоутон) клонировали часть генома неизвестного гепатотропного вируса посттрансфузионного ни-А-ни-В-гепатита – «телега впереди лошади» (H.J.Alter).
- Вирус гепатита С (HCV).



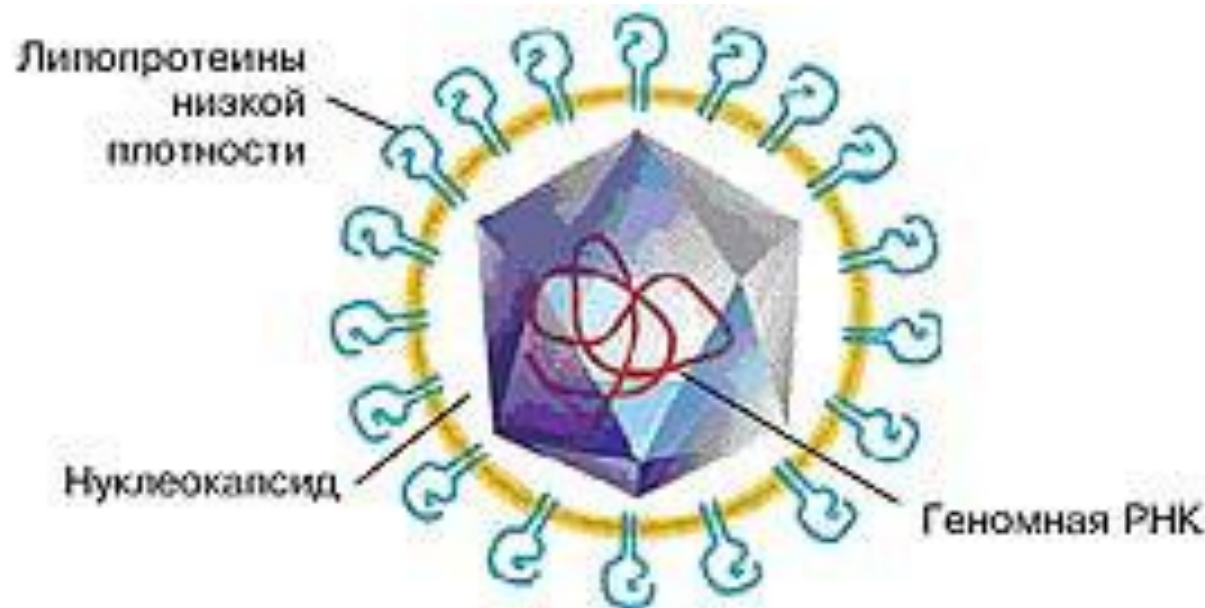
Таксономическое положение

- Семейство – Flaviviridae;
- Род – Heparavirus;
- Вид – вирус гепатита С (HCV).



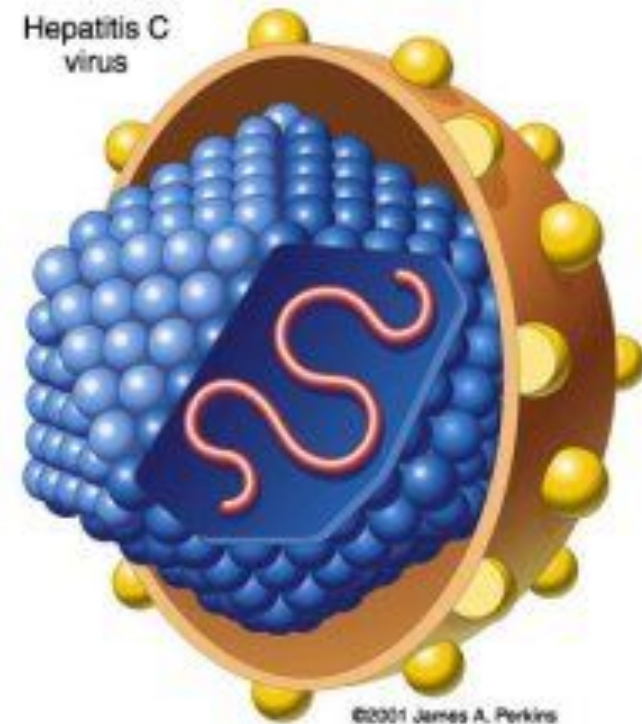
Строение вируса гепатита С

- Возбудитель ВГС – оболочечный вирус;
- диаметр вириона 35-50 нм;
- геном – однонитевая +РНК,



Антигены вируса гепатита С

- Три структурных белка: поверхностные гликопротеины (белок **E1** и **E2**), белок нуклеокапсида (белок **C**).
- Семь неструктурных белков (NS1, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) – ферментов в том числе – **протеаза и РНК-полимераза**.



Генотипы вируса гепатита С

- **Генетическая неоднородность** → возможность одновременного инфицирования несколькими близкородственными вирусами – псевдовидами.
- В **России** чаще всего обнаруживаются генотипы: **1 (a и b), 2a и 3a**.
- С генотипом **1b** связывают случаи заболеваний с высоким уровнем виремии и низким ответом на интерферонотерапию.

Культивирование вируса гепатита С

- Вирус не удается культивировать *in vitro*, и единственной возможностью для его репликации остается заражение высших приматов (**шимпанзе**).

Эпидемиология гепатита С

- **«Копия в миниатюре»** эпидемиологии гепатита В – относительно низкая концентрация вируса в крови
- Заражаются в основном молодые люди **15-29 лет.**
- **Источник инфекции** – человек, больной манифестной или бессимптомной формами инфекции.
- Гепатит С распространяется во многом так же как и гепатит В, основное отличие – более низкая способность ВГС к передачи от беременной плоду и половым путем.

Механизм	Пути
Гемоконтактный (искусственный)	Парентеральный
Контактный	Половой
Вертикальный	Трансплацентарный, интранатальный

Патогенез гепатита С

- **ИП** – в среднем 6-8 недель, но может быть от 2 до 26 недель.
- Вирус **реплицируется** преимущественно в гепатоцитах (без ЦПД), может реплицироваться в клетках СМФ.
- **Высокий хронический потенциал вируса:**
 - слабость иммунного реагирования;
 - “ускользание” из-под иммунологического надзора;
 - присутствие в организме множества постоянно изменяющихся антигенных вариантов вируса;
 - антиинтерфероновая активность.

Патогенез гепатита С

- Доминирующая роль биологических свойств ВГС по сравнению с иммунным ответом.
- Значительная часть поражений протекает **субклинически**, желтуха возникает у 10-30% больных, при этом уровень сывороточных трансаминаз часто не меняется.
- У 60-75% заболевших развивается **хронический гепатит**, часто – цирроз и карцинома печени.
- Гепатит С – **«ласковый убийца»**.
- HCV может **«исчезнуть»** из хронически инфицированного организма спонтанно.

Необратимые изменения в печени при длительном течении гепатита С



Иммунитет при гепатите С

- HCV обладает **слабой иммуногенностью**.
- Характерным признаком гепатита С является **отсроченная сероконверсия**.
- Вируснейтрализующие АТ ограничивают инфекцию, но пропускают мутантные клоны (квазивиды). Между титрами АТ и исходами острого гепатита нет корреляции.
- У лиц, перенесших HCV, **не вырабатывается специфическая невосприимчивость к повторным заражениям**. Возможно множественное инфицирование различными генотипами и субтипами вируса.

Микробиологическая диагностика

- Основным методом выявления ВГС – **серологический** (ИФА): Анти-HCV IgG, Анти-HCV core IgM, Анти-HCV core IgG, Анти-HCV NS (NS3, NS4, NS5).
- ПЦР - "**золотой стандарт**" диагностики. В острую фазу гепатита РНК выявляется в крови уже через **1-2 недели** после заражения.
- При высоком содержании HCV-РНК в сыворотке крови она большей частью обнаруживается в **биоптатах печени**.

Диагностические маркеры ВГС

Маркер	Клиническое значение
Анти-НСV IgG	Возможная инфицированность или перенесенная инфекция
Анти-НСV core IgM	Текущая инфекция (острая или хроническая в фазе реактивации)
Анти-НСV core IgG	Инфицированность НСV или перенесенная инфекция
Анти-НСV NS	Хроническая стадия ГС
НСV-RNA	Маркер наличия и репликации НСV

Лечение и профилактика гепатита С

- При хронической инфекции – **α-ИФН**, противовирусные препараты (**рибавирин**).
- Средства специфической иммунопрофилактики не разработаны.

Микст-инфекции вирусами гепатита

- HBV+HDV, HBV+HCV, HBV+HDV+HCV.
- Наркоманы, ВИЧ-инфицированные, больные гемофилией, больные, находящиеся на гемодиализе.
- Частота хронизации острого гепатита В – 10%, при HBV+HDV – 70%, хронический гепатит переходит в цирроз печени у 15-30% больных, при HBV+HDV – у 70-80%.
- При сочетании HAV с хроническими HBV и HCV инфекция протекает тяжелее, возможны летальные исходы.

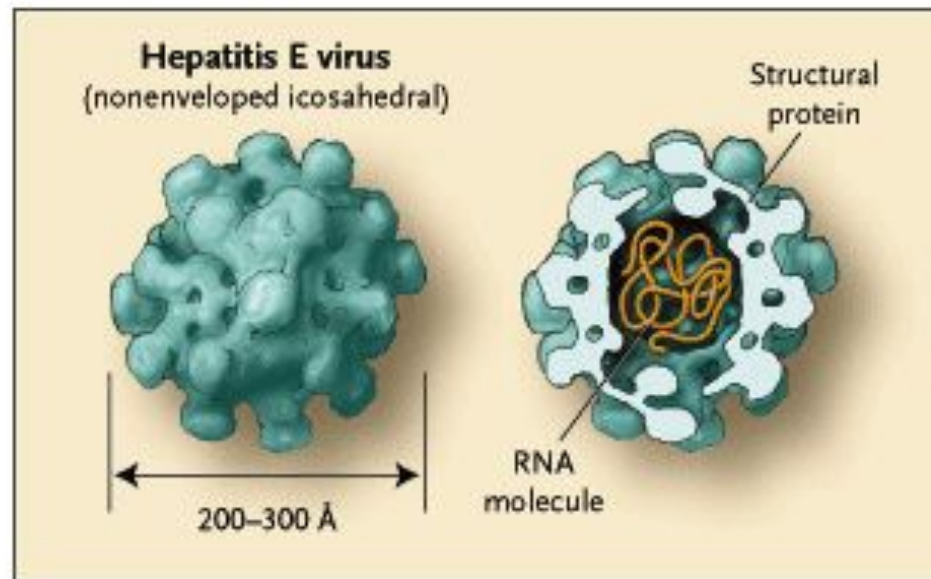
ВИРУС ГЕПАТИТА Е



- Михаил Суренович Балаян идентифицировал вирус гепатита Е в 1983 году (заразил себя материалом от больных гепатитом «ни А, ни В»).
- Заболевание аналогичное гепатиту А, возбудитель склонен вызывать **эпидемические вспышки** (Индия, Пакистан, страны СНГ, Африка, Южная Америка).
- **Hepivirus** – *hepatitis E-like viruses*.

Морфология вируса гепатита E

- Простой вирус 27-38 нм в диаметре с шипами и вдавлениями на поверхности;
- кубический тип симметрии,
- геном – одноцепочечная +РНК.



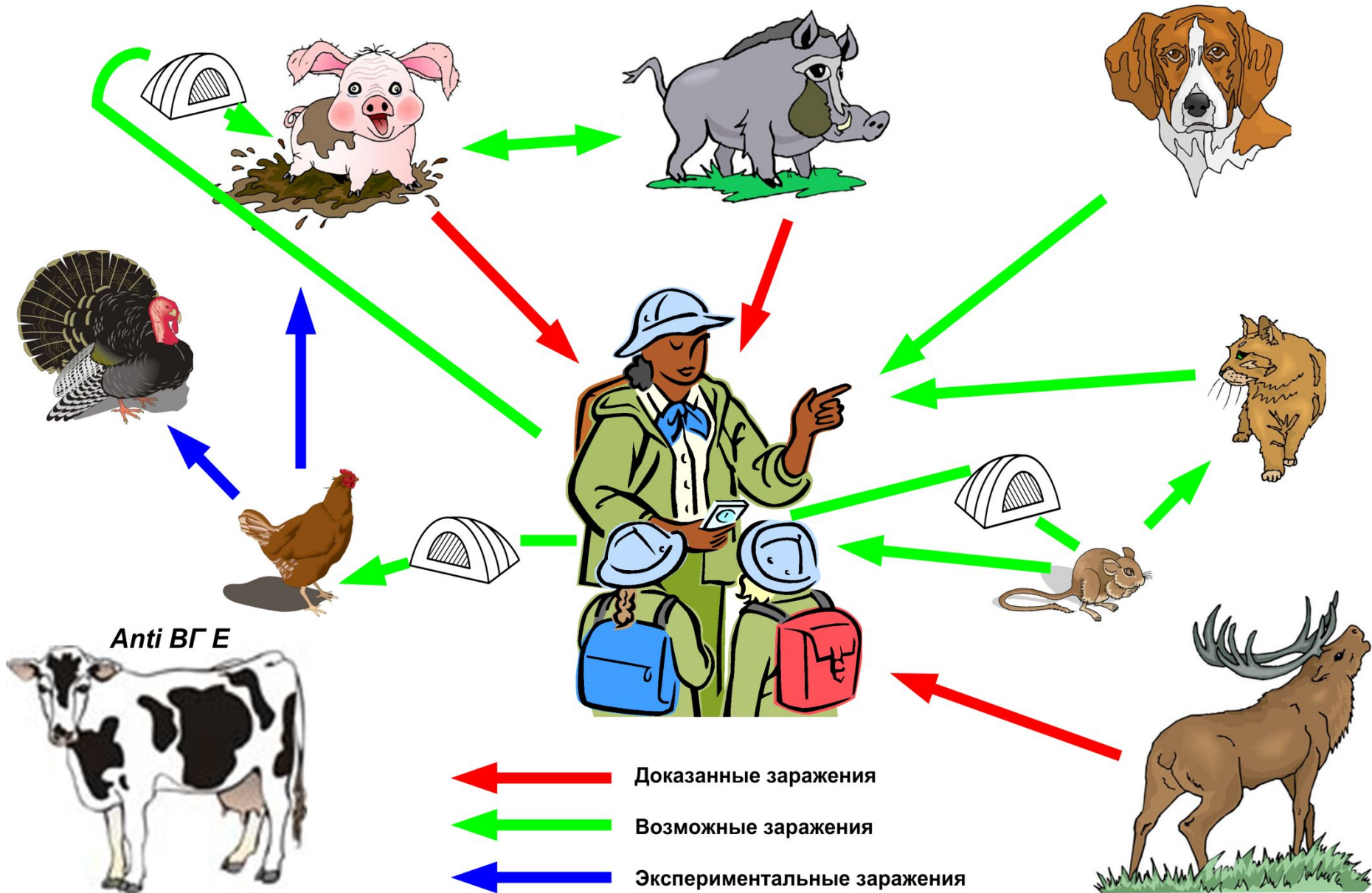
Культивирование вируса гепатита E

- Культивировать вирус не удастся, но его пассируют на приматах.

Эпидемиология вируса гепатита E

- Гепатит E является энтеральной инфекцией, т.е. передается при помощи **фекально-орального механизма**.
- Подобно гепатиту A, пик выделения вируса с фекалиями падает на инкубационный период, что затрудняет проведение профилактических мероприятий.
- Повышенная чувствительность к гепатиту E **беременных женщин**.

ЖИВОТНЫЕ — возможные источники заражения человека гепатитом E



Патогенез гепатита E

- Основной **резервуар** и **источник инфекции** – человек, приматы и др. животные.
- **Механизм передачи** – фекально-оральный.
- Пути передачи: **водный**, пищевой и контактно-бытовой.
- **Входные ворота** – слизистая тонкого кишечника.
- После первичного размножения в слизистой, вирус попадает в кровь и в **печень**, где реплицируется.
- **Инкубационный период** не превышает 2-9 недель, в среднем 6 недель.
- Клиника напоминает **гепатит А**. В большинстве случаев прогноз заболевания благоприятный.

Гепатит Е у беременных

- Особенности течения: болезнь может протекать в тяжелой и даже фульминантной форме с развитием геморрагического синдрома, гемоглобинурии с последующей почечной недостаточностью, печеночно-почечной недостаточности и др.
- Выкидыши и роды у больных ГЕ сопровождаются большой кровопотерей и высокой частотой гибели новорожденных.
- Особенно высокая летальность (20-40%) в III триместре беременности.

Иммунитет при гепатите E

- После перенесенного гепатита E формируется постинфекционный протективный иммунитет, но он не пожизненный.
- В гиперэндемичных зонах отмечено, что лица, перенесшие гепатит E, могут вновь заразиться при повторных эпидемических вспышках.

Микробиологическая диагностика

- Серологический метод: IgM к HEV-АГ.
- В раннюю стадию болезни можно выявить HEV-РНК при помощи **ПЦР** в крови.

Диагностические маркеры гепатита E

Маркер	Клиническое значение
IgM анти-HEV	указывают на острую инфекцию
IgG анти-HEV	свидетельствуют о перенесенной инфекции или HEV-пастинфекции

Лечение и профилактика гепатита E

- Лечение симптоматическое.
- Разработаны и выпускаются убитые вакцины.
- Для экстренной профилактики беременным вводят специфический иммуноглобулин.

Новые вирусы гепатита

- Понятие «**гепатит F**» остается терминологическим курьезом.
- **HGV** (1995 г.) – открыт в результате секвенирования (определение последовательности), был отнесен к роду **Hepacivirus** семейства **Flaviviridae**.
- Геном – однонитевая +РНК.
- Вирион имеет два структурных (Е1 и Е2) и четыре неструктурных белка.
- Особенностью вируса является наличие дефективного сердцевинного белка или его полное отсутствие

Вирус гепатита G

- **Группы риска:** наркоманы, внутривенно использующие наркотики, и лица, украшающие себя татуировкой.
- HGV распространен **повсеместно**, для Западной Африки – эндемичен.
- Клинически гепатит G ближе всего к **гепатиту С**, протекая чаще всего в субклинических, безжелтушных формах, но прогрессирование не характерно.
- HGV чаще встречается **в сочетании** с гепатитами В, С и D.
- **Основной маркер:** РНК, АТ-HGV обнаруживаются позже, когда из крови исчезает РНК HGV, и служат маркером выздоровления.

Вирус ТТ (TTV)

- В **1997** году вирус был обнаружен в сыворотке пациента с инициалами Т.Т., страдавшего гепатитом неизвестной этиологии.
- Вирус ТТ безоболочечный, содержит однонитевую спиральную кольцевую **ДНК**, капсид построен из единственного структурного белка VP1, вирус отнесен к семейству ***Circinoviridae***.
- **Распространение** TTV: в США и во многих странах Европы – 1% доноров, в Италии у 22% доноров, в Бразилии – у 62%. Большой процент в России.
- Передается как **параэнтерально**, так и **фекально-оральным путем**.
- Диагностика: ДНК в ПЦР.

SEN-вирус

- В 1999 году итальянскими исследователями от больного ВИЧ-инфекцией с признаками поражения печени выделен ДНК-содержащий безоболочечный вирус - SEN.
- По мнению итальянских исследователей, этим вирусом может быть инфицировано 3% больных гемофилией, 40-60% наркоманов, внутривенно использующих наркотики, и 60% больных гепатитом неverified этиологии.