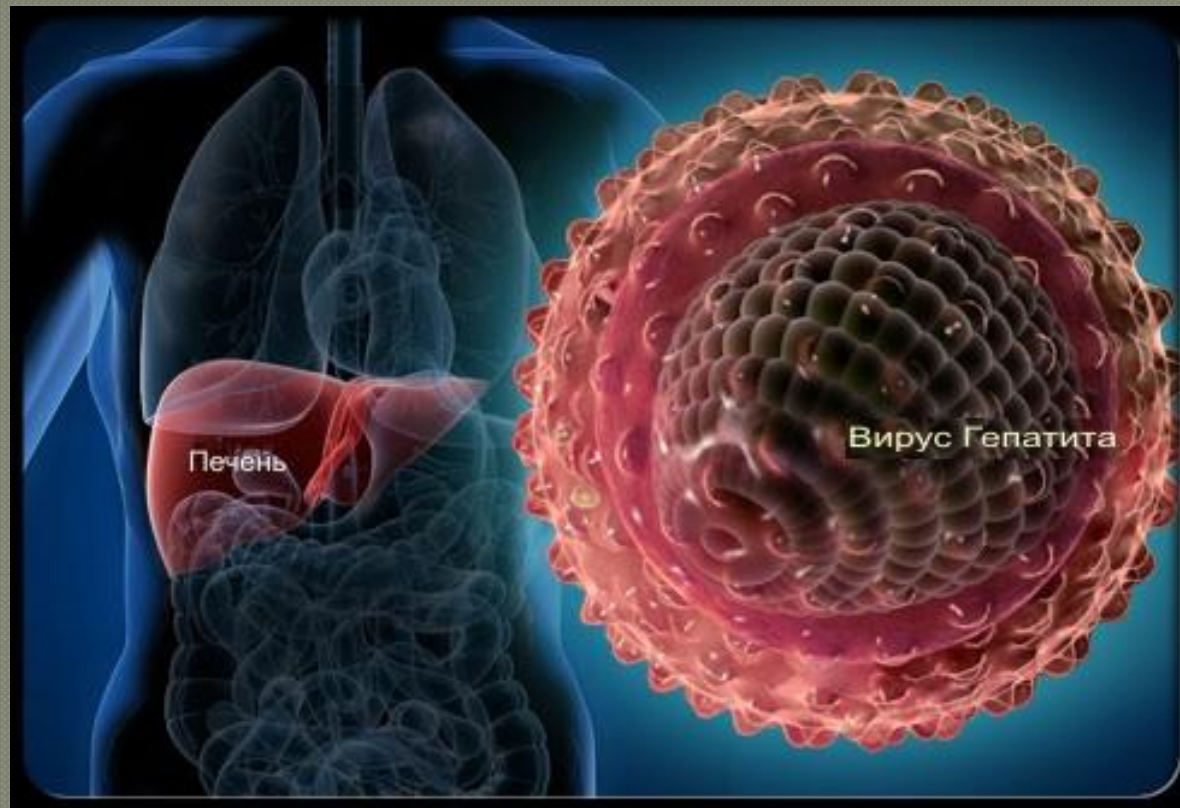


Вирусы гепатита



Вирусы представляют собой неклеточную форму жизни. Они неспособны к самостоятельному размножению и обмену веществ, поэтому для реализаций этих функций вирусам необходима клетка-хозяин. Вирусы были обнаружены двадцативосьмилетним русским ученым Д.И. Ивановским в 1892 г.

Жизненный цикл вирусов. Вирусы не могут самостоятельно размножаться и осуществлять обмен веществ.

Первая стадия представляет собой *адсорбцию вирионов* на поверхности клетки-мишени, которая для этого должна обладать соответствующими поверхностными рецепторами. Именно с ними специфически взаимодействует вирусная частица, после чего происходит их прочное связывание, по этой причине клетки восприимчивы не ко всем вирусам. Первая фаза адсорбции обратима - вирусную частицу можно отделить от клетки-мишени (например, обычным встряхиванием), после чего следует необратимая фаза, при которой разделение уже невозможно.

Вторая стадия состоит в *проникновении* целого вириона или его нуклеиновой кислоты внутрь клетки-хозяина.

Третья стадия называется *депротеинизация*. В ходе ее происходит освобождение носителя генетической информации вируса - его нуклеиновой кислоты. Пути реализации генетической информации разными вирусами называют стратегией вирусного генома.

В ходе **четвертой стадии** на основе вирусной нуклеиновой кислоты происходит синтез необходимых для вируса соединений. Вначале образуется «ранняя» мРНК, которая будет служить матрицей для «ранних» вирусных белков. У вирусов ранними молекулами считаются те, что появились до репликации вирусной нуклеиновой кислоты. Именно они будут направлять последующий синтез нуклеиновой кислоты вируса. Молекулы, которые образовались после репликации нуклеиновой кислоты, называются поздними.

В **пятой стадии** происходит синтез компонентов вирусной частицы - нуклеиновой кислоты и белков капсида, причем все компоненты синтезируются многократно.

В ходе **шестой стадии** из синтезированных ранее многочисленных копий нуклеиновой кислоты и белков формируются новые вирионы путем самосборки. Для этого необходимо, чтобы концентрация компонентов вириона достигла высокого (критического) уровня.

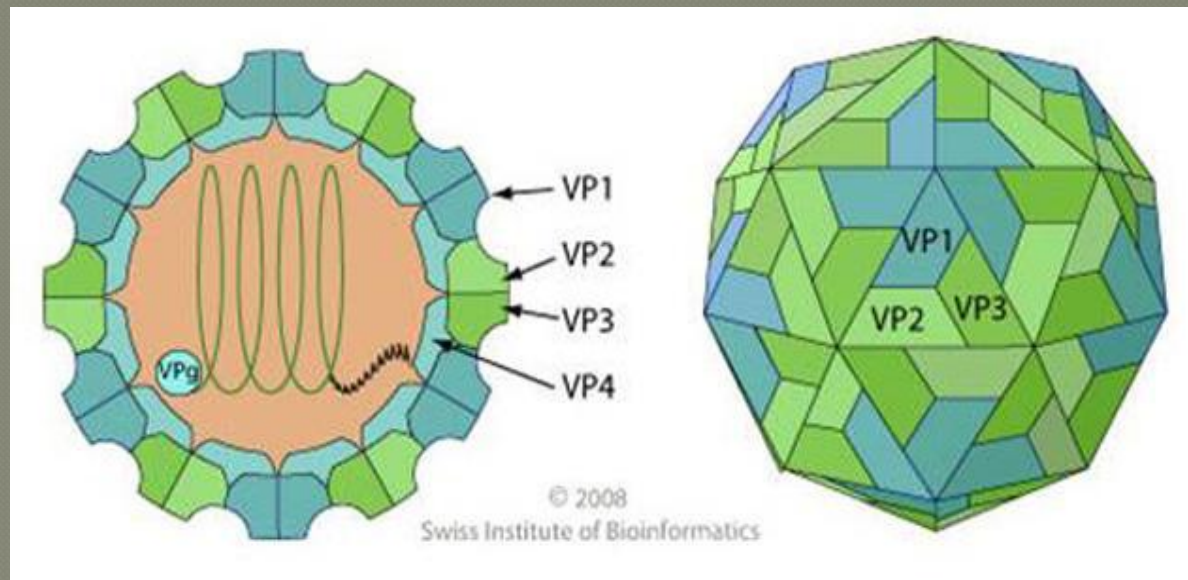
Последняя - **седьмая стадия** - представляет собой выход вновь собранных вирусных частиц из клетки-хозяина. У разных вирусов этот процесс проходит неодинаково. У некоторых вирусов это сопровождается гибелью клетки за счет освобождения литических ферментов лизосом - лизис клетки.

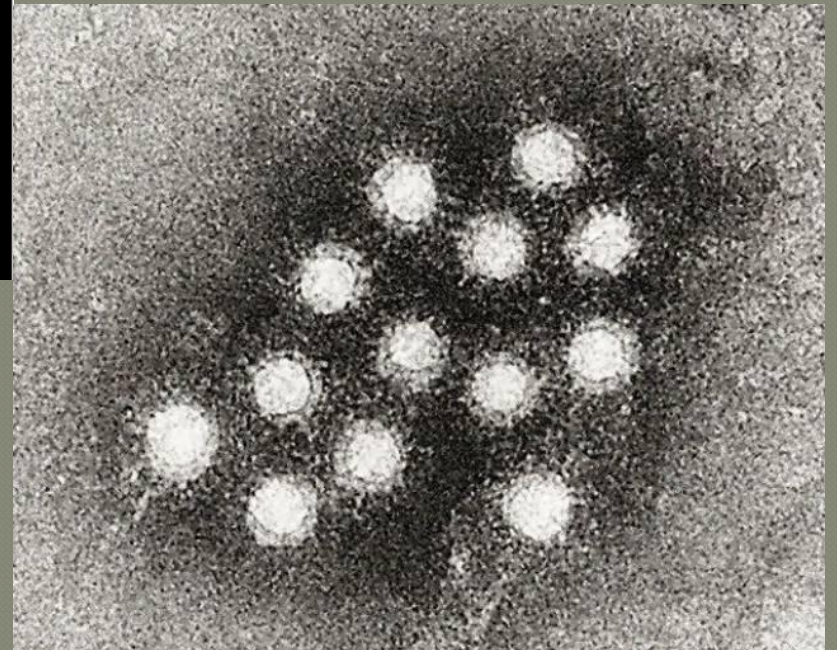
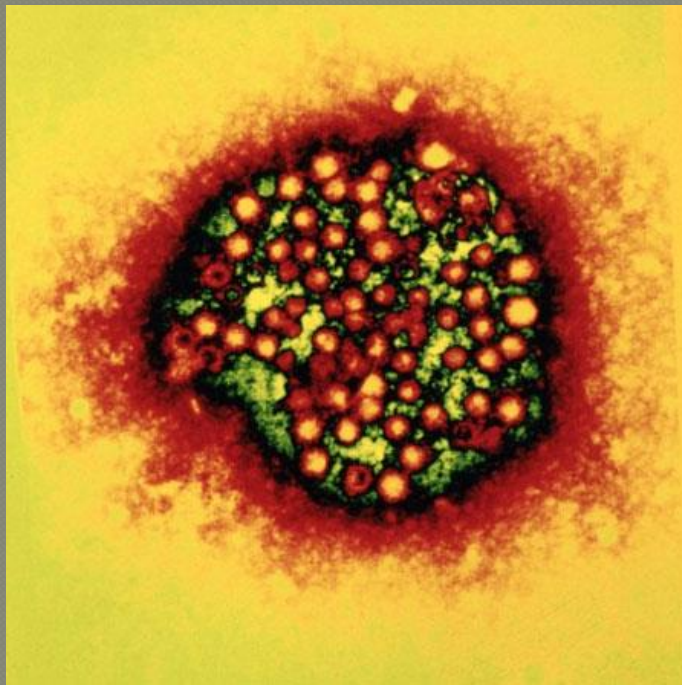
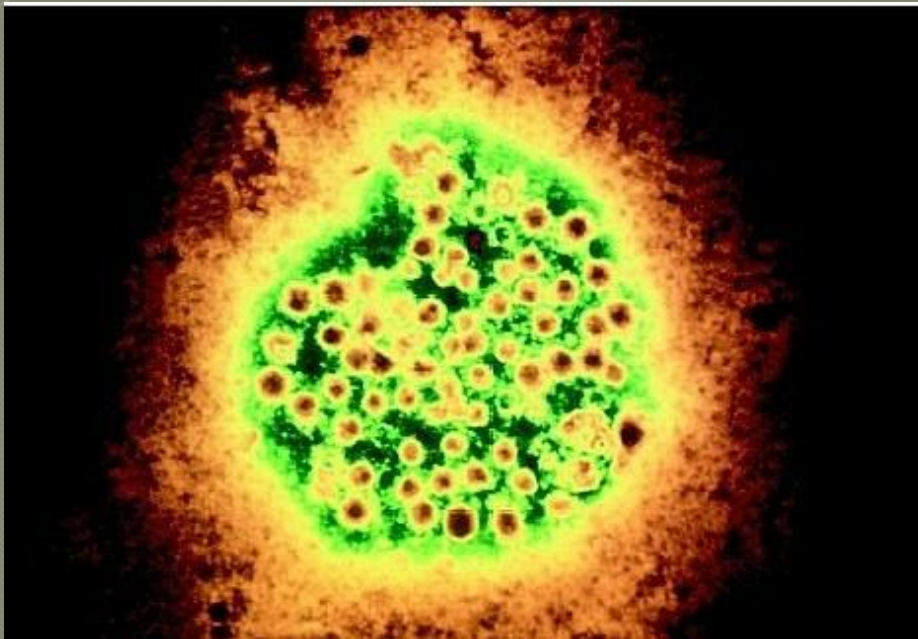
Транскри́пция (от лат. *transcriptio* — переписывание) — процесс синтеза **РНК** — переписывание) — процесс синтеза РНК с использованием **ДНК** в качестве матрицы, происходящий во всех живых клетках. Другими словами, это перенос генетической информации с ДНК на РНК.

Реплика́ция ДНК — процесс синтеза дочерней молекулы **дезоксирибонуклеиновой кислоты** на матрице родительской молекулы ДНК. В ходе последующего деления материнской клетки каждая дочерняя клетка получает по одной копии молекулы ДНК, которая является идентичной ДНК исходной материнской клетки. Этот процесс обеспечивает точную передачу генетической информации из поколения в поколение. Репликацию ДНК осуществляет сложный ферментный комплекс, состоящий из 15—20 различных белков, называемый **реплисомой**

● Гепатит А

- Возбудитель эпидемического гепатита А принадлежит к семейству Picornaviridae, рода Hepatovirus, типа 72. Он имеет сферическую форму, кубический тип симметрии, диаметр зрелого вириона - 27-32 нм. В центре вириона находится однониточная линейная плюс нитка РНК. Поверхность капсида создается 32 отдельными капсомерами, поверхностных выступлений нет. Вирусы имеют четыре структурных белки - VP1, VP2, VP3, VP4.
- От других энтеровирусов вирус гепатита А отличается более высокой резистентностью к действию факторов внешней среды.
- В частности, он частично сохраняет свою инфекционность в культуре клеток при 60 ° С в течение 4-12 ч, неделями при комнатной температуре в течение нескольких месяцев при 4 ° С. Ультрафиолетовое излучение уничтожает его за 1 мин, при автоклава ванне (121 ° С) - за 20 мин, воздействие сухого жара (180°С) - за один час.





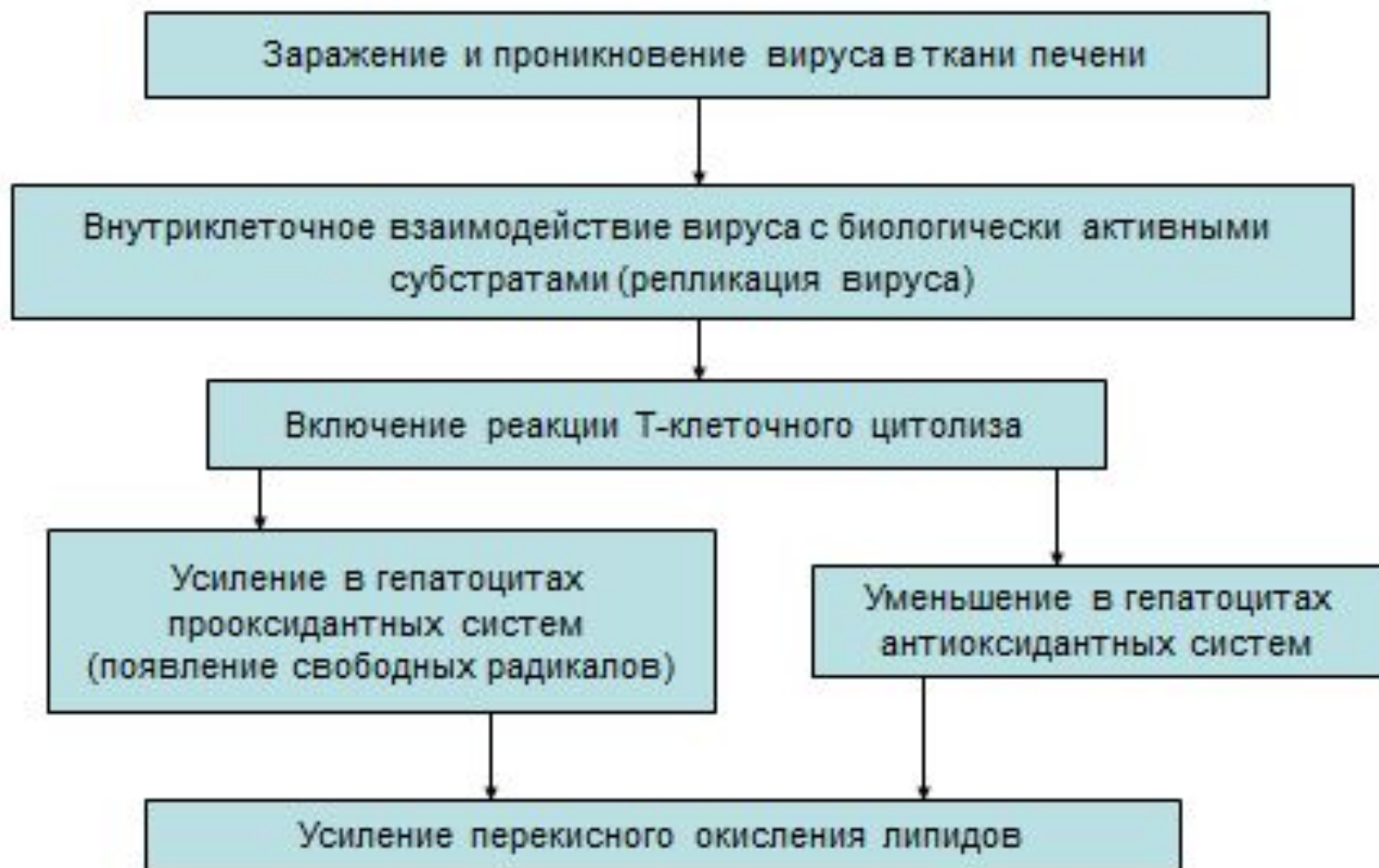
Электронные фотографии
вируса.

Патогенез и иммунитет

HAV так же, как и другие энтеровирусы, с пищей попадает в желудочно-кишечный тракт, где репродуцируется в эпителиальных клетках слизистой оболочки тонкой кишки и регионарных лимфатических узлах. Затем возбудитель проникает в кровь, в которой он обнаруживается в конце инкубационного периода и в первые дни заболевания. В отличие от других энтеровирусов основной мишенью поражающего действия HAV являются клетки печени, в цитоплазме которых происходит его репродукция. Не исключена возможность поражения гепатоцитов НК-клетками (натуральными киллерами), которые в активированном состоянии могут взаимодействовать с ними, вызывая их разрушение. Активация НК-клеток происходит и в результате их взаимодействия с интерфероном, индуцированным вирусом. Поражение гепатоцитов сопровождается развитием желтухи и повышением уровня трансаминаз в сыворотке крови. Далее возбудитель с желчью попадает в просвет двенадцатиперстной и тонкой кишки и выделяется с фекалиями, в которых отмечается высокая концентрация вируса в конце инкубационного периода и в первые дни заболевания (до развития желтухи). Гепатит А обычно заканчивается полным выздоровлением, летальные исходы редки. После перенесения клинически выраженной или бессимптомной инфекции формируется пожизненный гуморальный иммунитет, связанный с синтезом противовирусных антител. Иммуноглобулины класса IgM исчезают из сыворотки через 3-4 мес. после начала заболевания, в то время как IgG сохраняются в течение многих лет. Установлен также синтез секреторных иммуноглобулинов

SIgA.

Основные звенья патогенеза вирусного гепатита А



Маркеры гепатита А

- **HA Ag** Определяется в кале, моче, дуоденальном содержимом, редко в крови больных в конце инкубационного периода, остром преджелтушном, раннем желтушном периодах в течение 3—4 недель.
- **анти-HAV (IgM и IgG)** Антитела к вирусу гепатита А класса IgM появляются в остром периоде через 2 недели заболевания и постепенно их титр снижается к 7—8-й неделе. Одновременно появляются антитела класса IgG.

Гепатит А	IgM анти-HAV	антитела класса М к вирусу гепатита А	указывают на острую инфекцию
	IgG анти-HAV	антитела класса G к вирусу гепатита А	свидетельствуют о перенесенной инфекции или HAV-пастинфекции, сохраняются в крови пожизненно

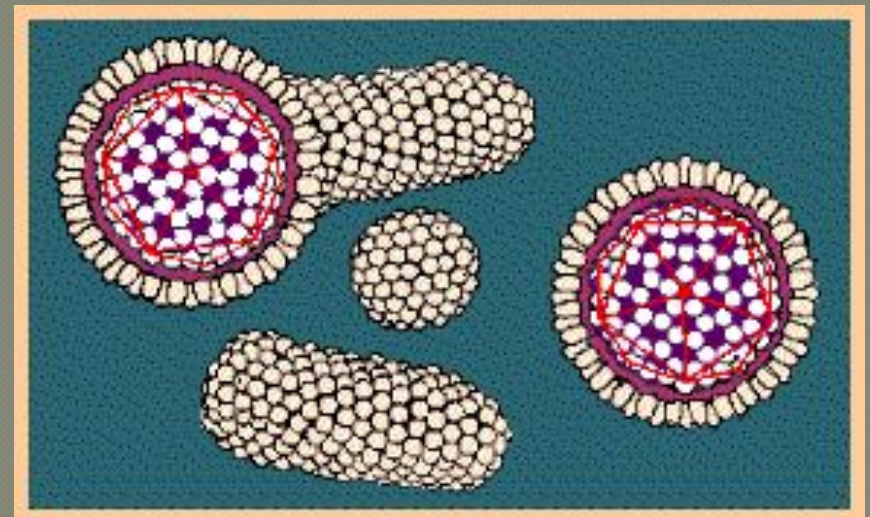
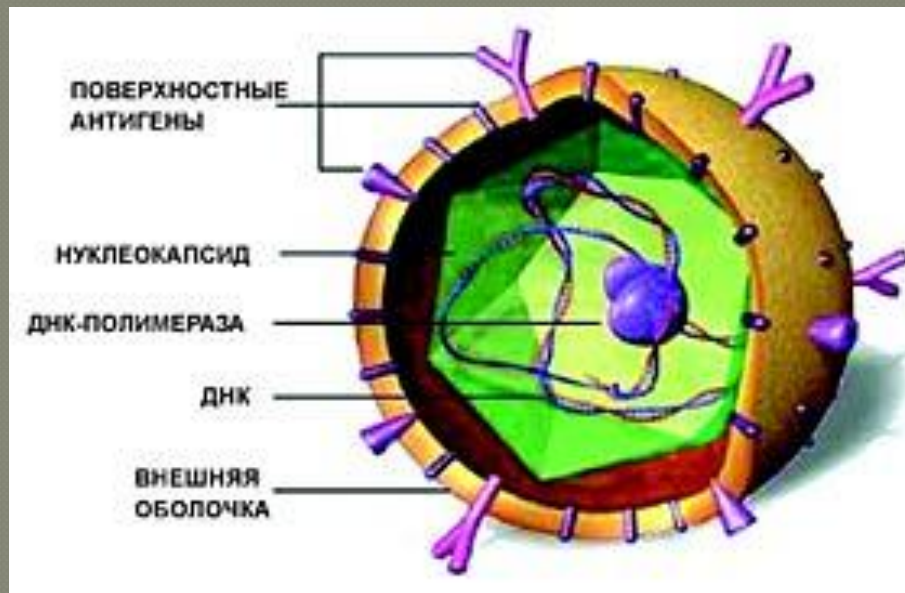
● Гепатит В

Впервые частицы вируса гепатита В были обнаружены Д. Дейном в 1970 г. и впоследствии названы частицами Дейна. Структура и химический состав. Вирионы, или частицы Дейна, имеют сферическую форму диаметром 42 нм. Сердцевина вириона - нуклеокапсид в форме икосаэдра - состоит из 180 капсомеров. Снаружи он окружен липосодержащей внешней оболочкой. В состав вириона входят ДНК, белки, ферменты липиды и углеводы. Структура генома HBV необычна. Он состоит из кольцевой двунитевой молекулы ДНК, которая в отличие от ДНК других вирусов имеет одонитевой участок. Его длина непостоянна и составляет 15-60% длинной цепи. Кольцевая молекула ДНК может принимать линейную форму. В изолированном виде она не обладает инфекционными свойствами. В составе вирусного генома обнаружено около 6 генов, которые контролируют образование антигенов, структурных белков и не менее двух ферментов (ДНК полимераза, протеинкиназа).



АНТИГЕНЫ

В составе вируса гепатита В обнаружено 4 антигена: HBs, HBc, HBe и HBx. HBs-антиген (ранее именовался австралийским антигеном) представляет собой гликопротеин с липидным компонентом, который содержится во внешней оболочке вириона. В его составе обнаружено два полипептидных фрагмента. Один из них (preS2) является полиглобулиновым рецептором, ответственным за адсорбцию вируса на аналогичных рецепторах гепатоцитов. Он связывается с сывороточным альбумином, который при полимеризации превращается в полиальбумин.



Таким образом, в составе внешней оболочки вируса гепатита

В имеются те же полиальбумины, которые содержатся в сыворотке крови человека. Второй фрагмент (preS1) обладает выраженными иммуногенными свойствами. Этот пептид, полученный генноинженерными методами, может быть использован для приготовления вакцины. HBs-антиген обнаруживается в крови. HBc-антиген является нуклеопротеином. Он содержится в сердцевине вирионов, находящихся в ядрах гепатоцитов и не поступает в кровь.

HBe-антиген отщепляется от HBc-антигена при его прохождении через мембрану гепатоцитов, вследствие чего обнаруживается в крови. HBx-антиген наименее изучен. Возможно, он имеет отношение к раковой трансформации гепатоцитов. В организме больных гепатитом В синтезируются антитела к трем антигенам HBs, HBc, HBe.

Патогенез и иммунитет

Поскольку входными воротами инфекции при гепатите В являются кровеносные сосуды, вирус сразу же попадает в кровь, с которой разносится по всему организму, фиксируясь прежде всего на гепатоцитах. Однако репродукция вируса не сопровождается цитолизом данных клеток. Это свидетельствует о том, что вирус гепатита В не обладает прямым цитопатическим действием, а патологический процесс в печени возникает не с момента внедрения возбудителя в гепатоциты, а только после распознавания иммуноцитами его антигенов на наружной мембране этих клеток.

Таким образом, поражение клеток печени при гепатите В является иммунообусловленным. Многообразие патогенетических форм данного заболевания (острые, подострые, хронические или персистирующие) определяется антигенами возбудителя и характером его взаимодействия с гепатоцитами, в результате которого развивается продуктивная или интегративная инфекция, с одной стороны, формой иммунного ответа и выраженностью иммунопатологических процессов - с другой. При острых формах гепатита В подавляется активность Т-хелперов, при хронических - в процесс вовлекаются Т-супрессоры. При стабильном подавлении клонов Т-супрессоров формируются условия для развития аутоиммунных реакций направленных против собственных клеточных антигенов и прежде всего печеночного липопротеина. При ингибировании Т-хелперов нарушается распознавание вирусных антигенов, что в конечном итоге приводит к подавлению антителиобразования.

Маркеры гепатита В

- **HBsAg** Поверхностный антиген гепатита В. Появляется в сыворотке крови через 2—8 недели после заражения и исчезает в среднем через 4 месяца после начала острой инфекции. Наличие HBsAg при хроническом гепатите и циррозе печени свидетельствует об инфицированности HBV.
- **анти-HBs** Антитела к поверхностному антигену гепатита В. Появляются к концу острого гепатита В, чаще через 3 мес от начала инфекции. Сохраняются в среднем около 10 лет. Анти-HBs свидетельствуют о приобретенном иммунитете.
- **HBcorAg** Ядерный антиген гепатита В. В момент инфекции появляется в ткани печени, в свободной форме в сыворотке крови не определяется. Является маркером репликации HBV в гепатоцитах.
- **анти-HBcor** Антитела к ядерному антигену. Самый чувствительный маркер острого вирусного гепатита В (ОВГ) и ХВГ. Анти-HBcor класса IgM характерны для ОВГ, сохраняются в течение года. Анти- HBcor класса IgG могут определяться в течение нескольких лет после острой инфекции. Исчезновение анти-HBcor класса IgM при ОВГ и ХВГ является маркером освобождения организма от вируса гепатита В. Наличие в крови анти-HBcor IgM при ХВГ является маркером репликации HBV.
- **HBcAg** Антиген е гепатита В. Обнаруживается в сыворотке крови больных ОВГ и ХВГ, свидетельствует о репликации вируса, инфицированности больного. Наличие этого маркера является показанием к назначению противовирусных препаратов (интерферона-а).
- **анти-HBc** Антитела к антигену е гепатита В указывают на выведение вируса из организма, инфицирование больного незначительное.
- **HBV-ДНК** ДНК вируса гепатита В. Прямое выявление HBV.
- **DNA-р** ДНК-полимераза указывает на репликацию вируса.
- **HDV** Вирус гепатита D (дельта-вирус) обычно сопутствует гепатиту В (вирус-спутник), способствует переходу заболевания в хроническую форму, определяется в крови через 3 недели после заражения.
- **анти-HDV** Антитела к вирусу гепатита D свидетельствуют о дельта-инфекции, являются более надежным маркером инфекции. Анти-HDV класса IgM обнаруживаются в острой стадии дельта-инфекции или периоде реконвалесценции.

Гепатит В	HBsAg	поверхностный антиген HBV	маркирует инфицированность HBV
	HBeAg	ядерный «е»-антиген HBV	указывает на репликацию HBV в гепатоцитах, высокую инфекционность крови и высокий риск перинатальной передачи вируса
	HBcAg	ядерный «core» антиген HBV	маркирует репликацию HBV в гепатоцитах, обнаруживается только при морфологическом исследовании биоптатов печени и на аутопсии, в крови в свободном виде не выявляется
	анти-HBc (total) (HBcAb)	суммарные антитела к HBcAg	важный диагностический маркер , особенно при отрицательных результатах индикации HBsAg, используется для ретроспективной диагностики ГВ и при неverified гепатитах, определяют HBcAg без разделения на классы

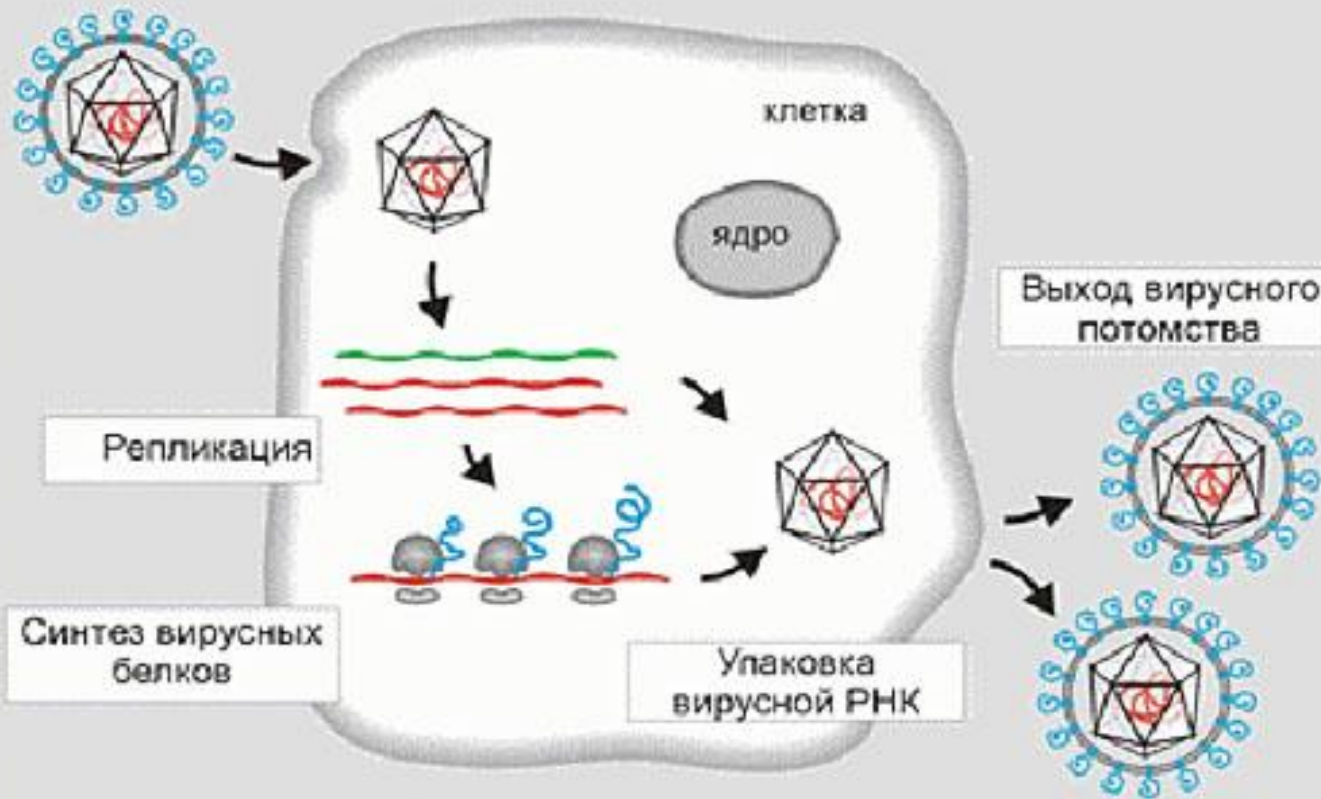
Гепатит В	IgM анти-HBc (HBcAb IgM)	антитела класса М к ядерному антигену	один из наиболее ранних сывороточных маркеров гепатита В , наличие его в крови указывает на острую инфекцию (фазу болезни), при хроническом ГВ маркирует репликацию HBV и активность процесса в печени
	анти-HBe (HBeAb)	антитела к «е»-антигену	может указывать на начало стадии реконвалесценции (исключение — мутантная форма HBV)
	анти-HBs (HBsAb)	протективные антитела к поверхностному антигену HBV	указывают на перенесенную инфекцию или наличие поствакцинальных антител (их защитный титр от HBV-инфекции >10 МЕ/л); обнаружение же антител в первые недели гепатита В прогнозирует развитие гипериммунного варианта фульминантного ГВ
	HBV-DNA	ДНК вируса ГВ	маркер наличия и репликации HBV

Гепатит С

НСV относится к семейству Flaviviridae. Содержит однонитевую плюс-РНК. Размер вирусной частицы менее 80 нм, имеет суперкапсид. Гепатит С чаще протекает в субклинической форме. Однако у 70% больных развивается хронический гепатит, осложняющийся во многих случаях циррозом печени или гепатомой. Источник инфекции - человек. Вирус передается так же, как и вирус гепатита В парентеральным или половым путем.

У вируса есть особенность. Она заключается в способности существовать в человеке в виде набора близкородственных, но не совсем идентичных вирусных частиц, называемых квазивидами. Среди вирусов такая способность встречается редко. В каждом квазивидовом наборе есть главный, преобладающий вариант, который чаще инфицирует клетки, и есть редкие вирусные варианты. Когда иммунной системе удастся уничтожить преобладающий вирус, один из редких занимает его место. Предпочтение всегда получает недоступный для существующих антител вариант. Таким образом, происходит своеобразное состязание между ВГС, который стремится создать много разных вариантов, и иммунной системой, которая уничтожает доступные варианты, способствуя распространению менее доступных.

Жизненный цикл вируса гепатита С



Патогенез

После инфицирования HCV гематогенно попадает в гепатоциты, где преимущественно и происходит его репликация. Поражение клеток печени обусловлено прямым цитопатическим действием компонентов вируса или вирусспецифических продуктов на клеточные мембраны и структуры гепатоцита и иммунологически опосредованным (в том числе аутоиммунным) повреждением, направленным на внутриклеточные антигены HCV. Течение и исход инфекции HCV (элиминация вируса или его персистенция), определяет прежде всего эффективность иммунного ответа макроорганизма. При острой фазе инфекции уровень РНК HCV достигает высоких концентраций в сыворотке крови в течение первой недели после инфицирования. При остром гепатите С (как у людей, так и в эксперименте) специфический клеточный иммунный ответ запаздывает как минимум на один месяц, гуморальный - на два месяца, вирус «опережает» адаптивный иммунный ответ.

Развитие желтухи (следствие Т-клеточного повреждения печени) редко наблюдают при остром гепатите С. Примерно через 8-12 нед после инфицирования, когда возникает максимальное увеличение уровня АЛТ в крови, происходит снижение титра РНК HCV. Антитела к HCV определяются несколько позже и могут вообще отсутствовать, а их появление не означает окончания инфекции.

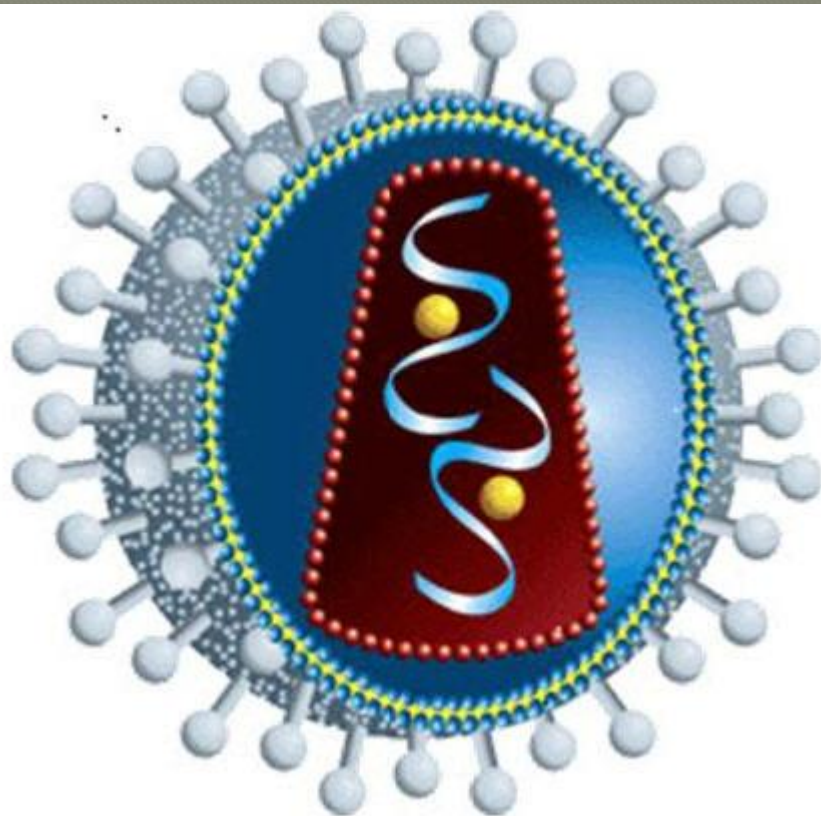
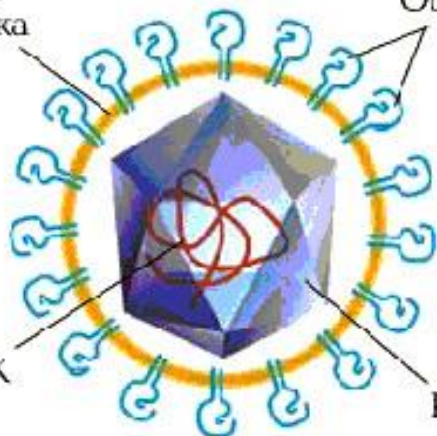
При HCV-инфекции возможно появление разнообразных внепечёночных поражений, обусловленных иммунопатологическими реакциями иммунокомпетентных клеток, которые реализуются либо иммуноклеточными (гранулёматоз, лимфомакрофагальные инфильтраты), либо иммунокомплексными реакциями (васкулиты различной локализации).

Липидная
оболочка

Оболочечные
белки

РНК

Капсид



Маркеры гепатита С

- **НС Ag** Антиген гепатита С невозможно определить в сыворотке крови из-за низкой концентрации.
анти-НСV(total) Антитела к различным белкам вируса гепатита С. Свидетельствуют о возможной инфицированности НСV или перенесенной инфекции.
- **НСV-РНК** РНК вируса гепатита С — указывает на репликацию. Прямое выявление НСV.
- **анти-НСVIgM** Указывают на текущую инфекцию.
- *Примечание. Сокращения (кроме приведенных в тексте): s — surface — поверхностный; c — core — ядро; e — ental — внутренний.*
- Таким образом, маркерами репликации HBV являются HBeAg, HBV-ДНК и IgM анти-HBcor. Выявление HBcAg, HBV-ДНК и IgM анти-HBcor у хронических «носителей HBsAg» позволяет верифицировать хронический гепатит В. При ХВГ-В интегративного типа имеет место постоянная HB-антигемия в сочетании с IgG анти-HBcor. HBeAg, HBV-ДНК и анти-HBcorIgM в сыворотке крови отсутствуют. Наличие в сыворотке крови суммарных (total) анти-НСV не позволяет дифференцировать острый и хронический вирусный гепатит С. Обнаружение в крови IgM анти-НСV и НСV-РНК свидетельствует о репликации НСV.

Гепатит С	анти-HCV IgG	антитела класса G к вирусу гепатита С	свидетельствуют о возможной инфицированности HCV или перенесенной инфекции (определяются в скрининговых исследованиях)
	анти-HCV core IgM	антитела класса M к ядерным белкам HCV	указывают на текущую инфекцию (острая или хроническая в фазе реактивации)
	анти-HCV core IgG	антитела класса G к ядерным белкам HCV	свидетельствуют об инфицированности HCV или перенесенной инфекции
	анти-HCV NS	антитела к неструктурным белкам HCV	обычно обнаруживаются в хронической стадии ГС
	HCV-RNA	РНК вируса ГС	маркер наличия и репликации HCV

Гепатит G

Вирус гепатита G (HGV GBV-C) относят к семейству флавивирусов. Он был обнаружен в 1995 г. в крови больного хирурга, перенёсшего острый вирусный гепатит неустановленной этиологии. Его геном состоит из одноцепочечной РНК: на одном конце располагаются структурные гены (область 5), а на другом - неструктурные (область 3). Протяжённость РНК HGV колеблется от 9103 до 9392 нуклеотидов. В отличие от РНК HCV, у HGV отсутствует гипервариабельный участок, ответственный за разнообразие генотипов. Возможно, существуют три генотипа и несколько субтипов вируса.

Известно, что, попадая в организм парентеральным путем, вирус циркулирует в крови. РНК HGV начинает выявляться в сыворотке крови спустя 1 нед после трансфузии инфицированных компонентов крови. Продолжительность виремии соответствует максимальному сроку наблюдения - 16 лет. Более чем 9-летние обследования пациентов с персистирующей HGV-инфекцией показали, что наблюдают как высокие (до 10^7 /мл), так и низкие (до 10^2 /мл) титры РНК, при этом титры могут оставаться постоянными в течение исследуемого периода или отмечаются их широкие колебания (до шести порядков), а также периодическое исчезновение РНК HGV в образцах сывороток.

Гепатит Е

Вирус гепатита Е (HEV) имеет сферическую форму, диаметр 27-34 нм, тип симметрии нуклеокапсида икосаэдрический, наружной оболочки нет. Вирус гепатита Е идентифицирован в фекалиях больных, переносивших вирусный гепатит «ни А, ни В» энтеральным путем инфицирования. Источник инфекции - только человек, возбудитель выделяется с испражнениями. Механизм заражения - фекально-оральный. Основной путь заражения - через загрязненную испражнениями воду. Заражающая доза по сравнению с вирусом гепатита А существенно выше. Восприимчивость к вирусу HEV всеобщая.

