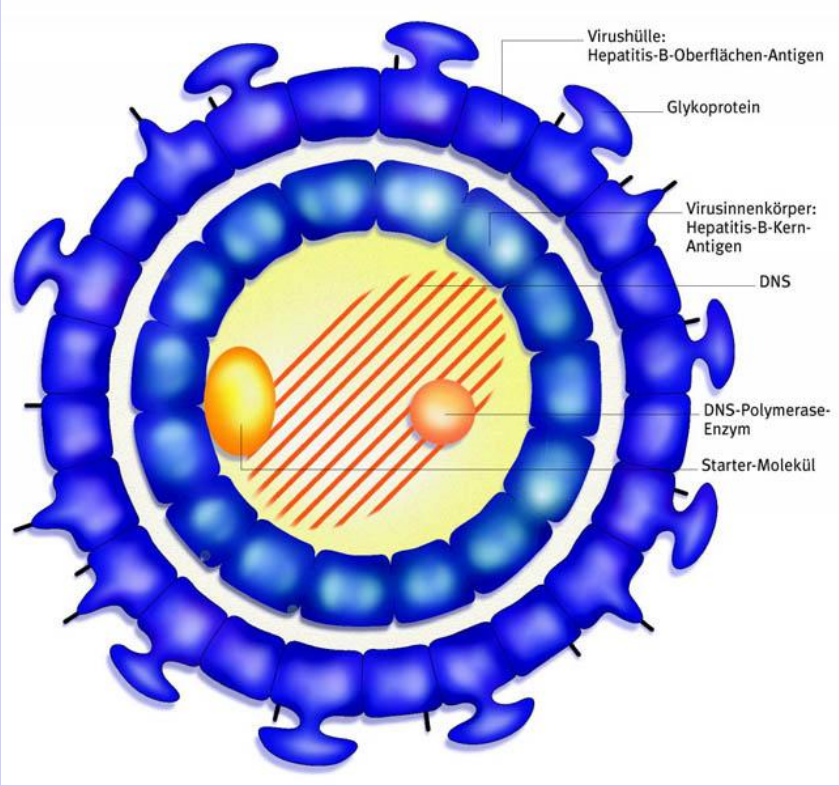
1-л РНК-сателітні віруси

- **Рід Deltavirus**

єдиним описаним представником цього роду є **вірус гепатиту дельта**.

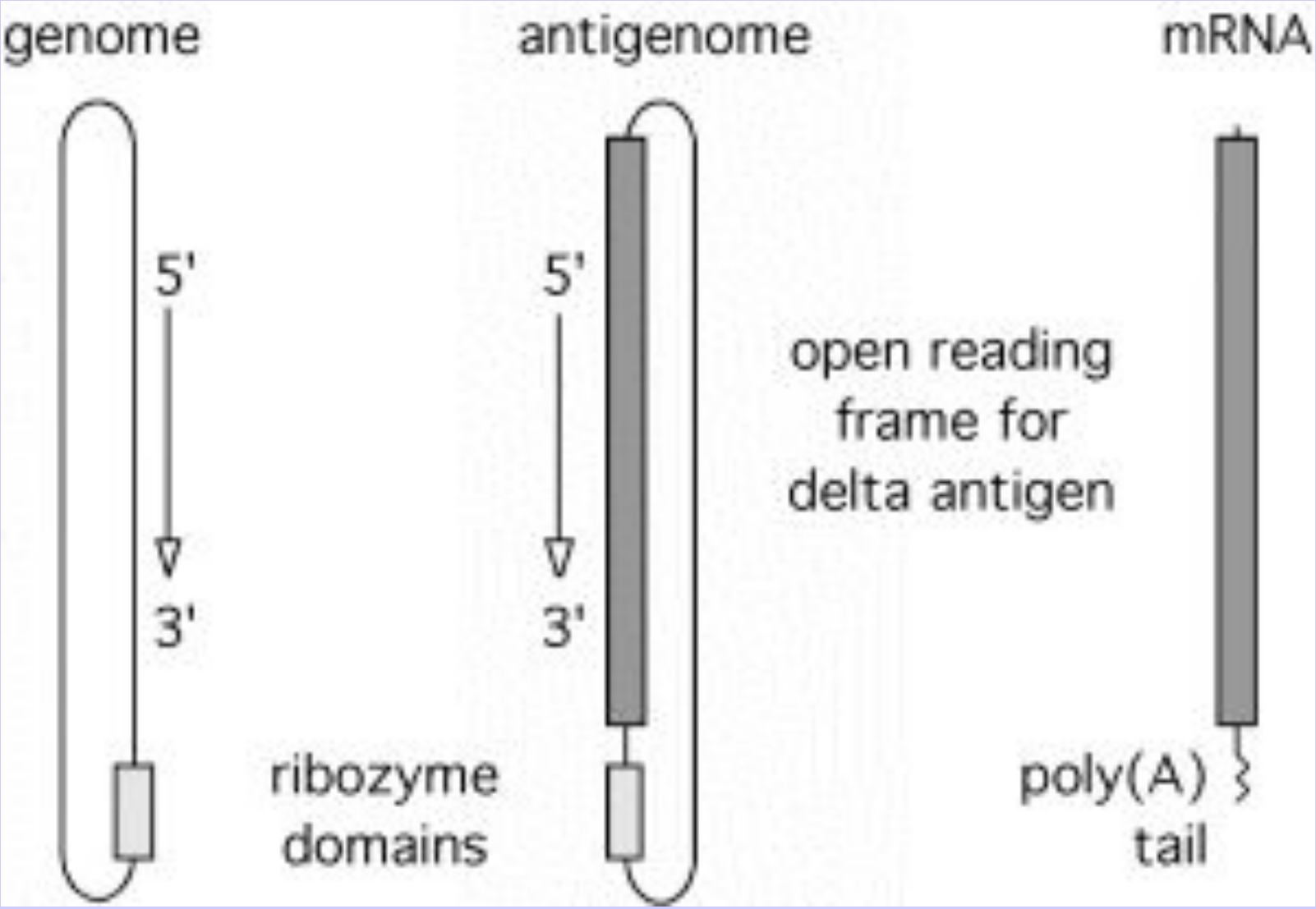


- Віріони – сферичні, діаметром 34 нм, без зовнішніх виступів.
- Оболонка отримується від вірусу-помічника (HBsAg, у випадку ВГВ);
- Рибонуклеїновий комплекс формує серцевину, діаметром 18-19 нм.

Геном

- Геном складається з єдиної циркулярної молекули негативної 1-л РНК, близько 1700 нт у розмірі.
- Геном - нерозгалужена паличкоподібна жорстка структура, що сформована за рахунок внутрішньо молекулярних зв'язків.
- У РНК присутні численні автокомплементарні послідовності (близько 70% довжини), що дозволяє їй приймати стержнеподібну форму.

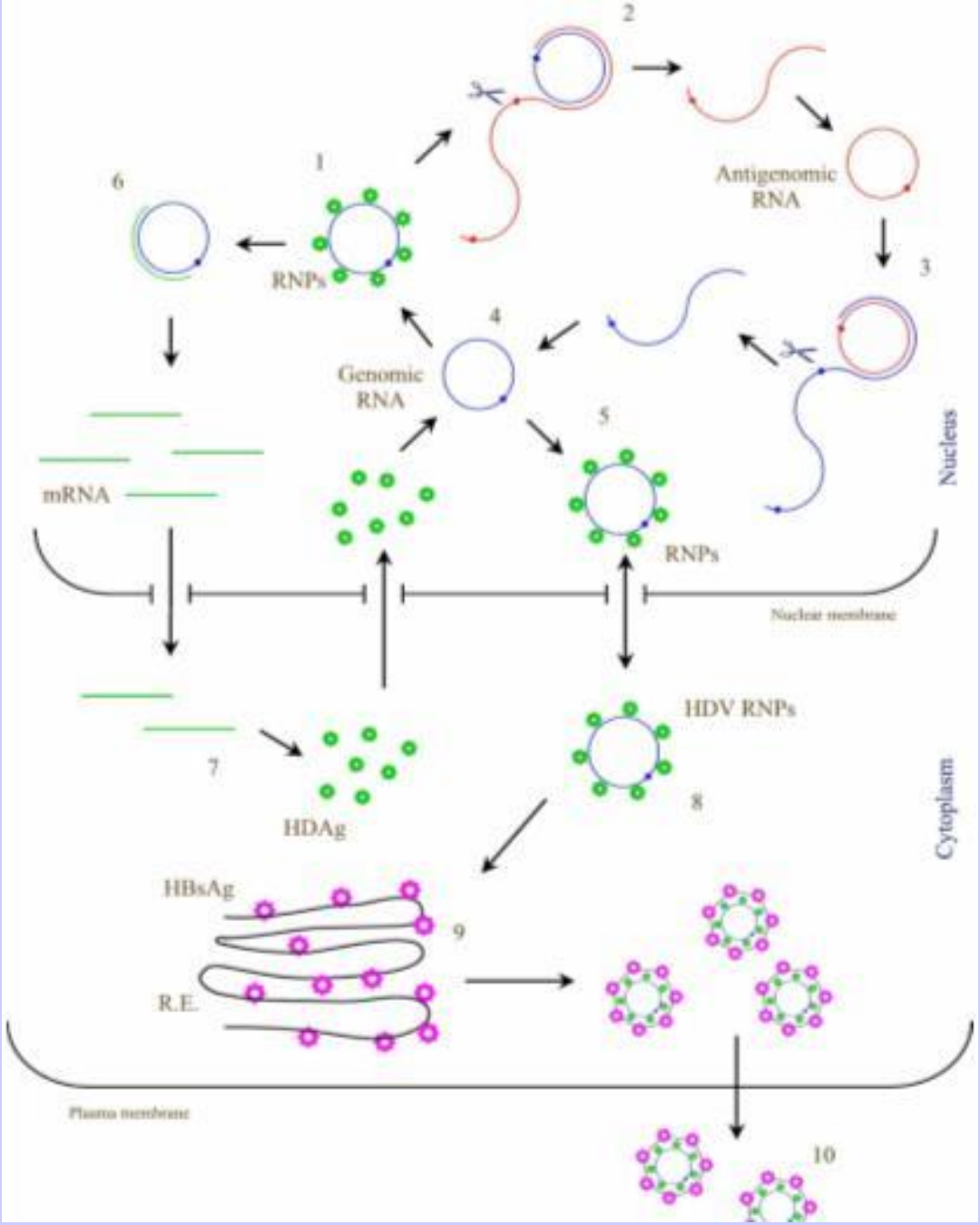
Геном віріону вірусу гепатиту Д і стратегії реалізації генетичної інформації

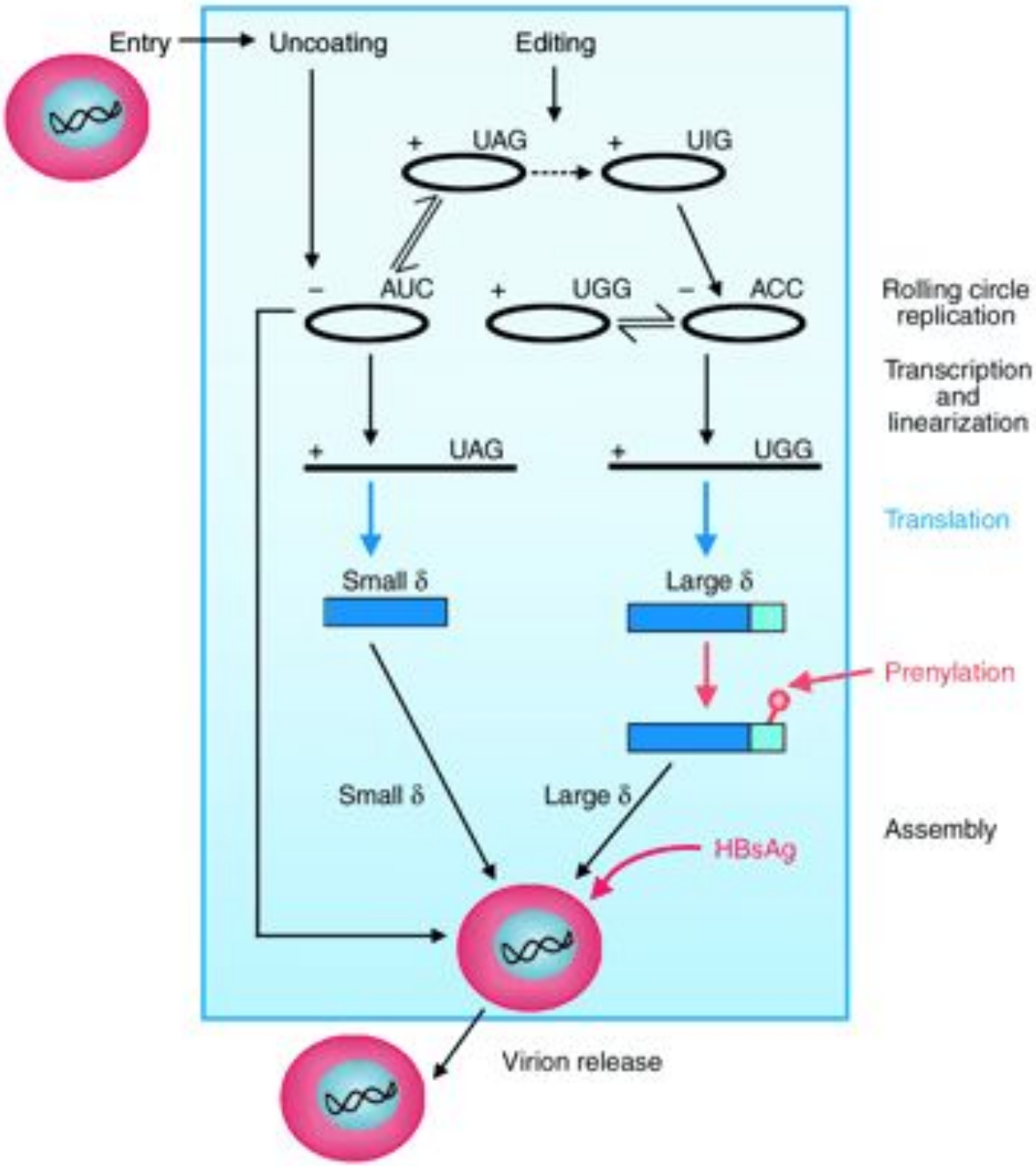


- Антиген вірусу гепатиту дельта (HDAg)- білок, що має молекулярну масу 22-27 кДа.
- Дві ізоформи: S-HDAg та L-HDAg.

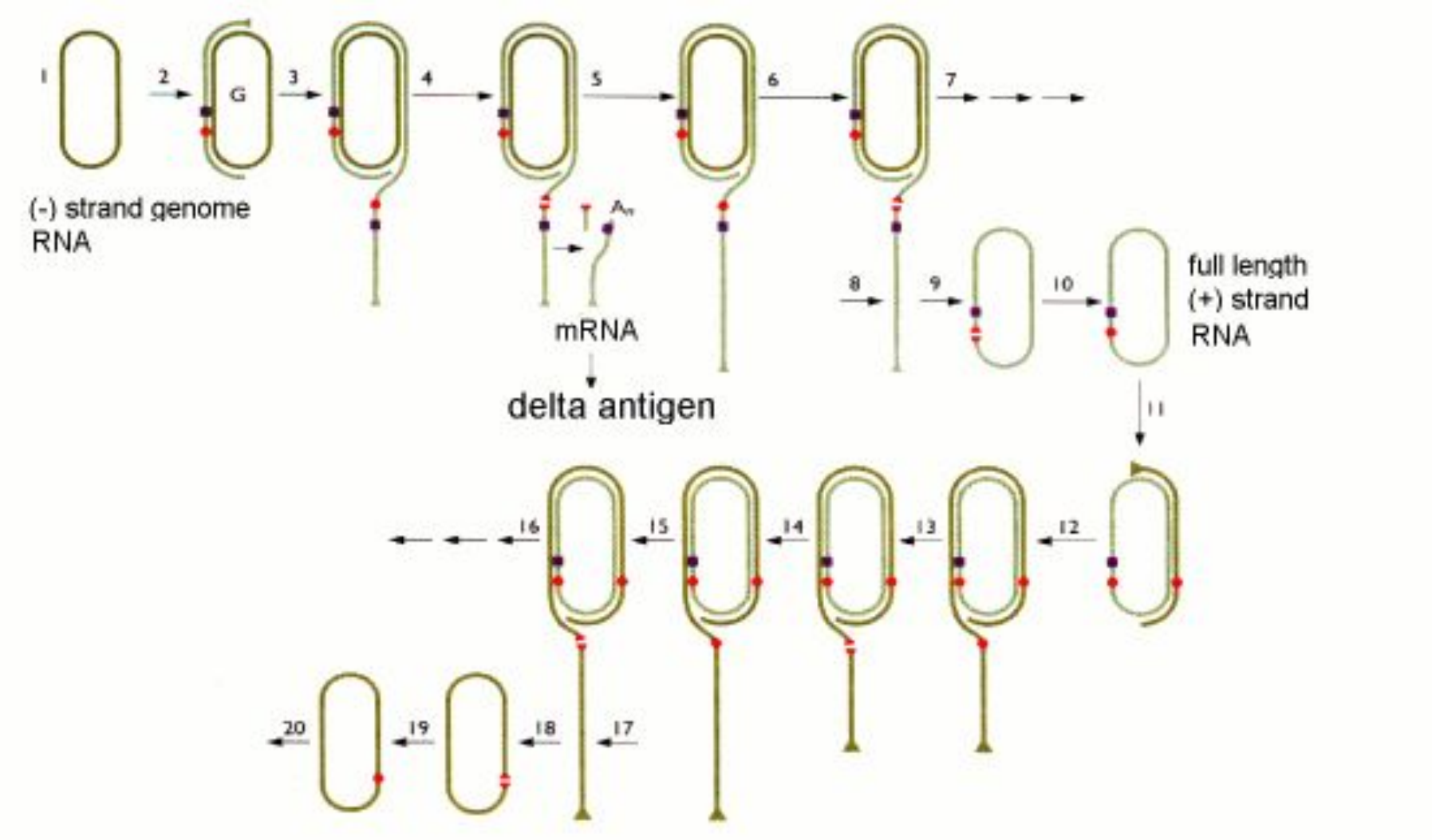
Фізико-хімічні властивості

- Плавуча густина віріонів у градієнті CsCl – 1,24–1,25 г/см3.
- Вірус відносно стійкий до впливу фізико-хімічних чинників. Наприклад, він стійкий до дії кислот, нуклеаз, сечовини, нагрівання й руйнується під дією лугів і протеаз.
- За стійкістю до впливу фізико-хімічних чинників вірус гепатиту дельта близький до вірусу гепатиту В.


2
1
6
Antigenomic
RNA
3
RNPs
4
Genomic
RNA
5
Nucleus
mRNA
RNPs
Nuclear membrane
HDV RNPs
7
8
HDAg
Cytoplasm
HBsAg
9
R.E.
Plasma membrane
10


Entry
Uncoating
Editing
+ UAG
+ UIG
− AUC
+ UGG
− ACC
Rolling circle replication
Transcription and linearization
+ UAG
+ UGG
Translation
Small δ
Large δ
Prenylation
Small δ
Large δ
Assembly
HBsAg
Virion release

Реплікація геному вірусу гепатиту Д



Реплікація

РНК-полімераза II

Реплікація геному включає стадію прямого РНК-залежного-РНК синтезу за рахунок механізму «кільце, що котиться”, у результаті чого утворюється комплементарні олігомерні форми, та включає сайт-специфіний автокаталітичний розпад та зшивку і формування мономерів.

- Формування антигеному не потребує модифікації вірусного білка (HDAg). Фермент, задіяний в формування АГ – це полімераза I.
- Взаємодія АГ-РНК з модифікованим HDAg необхідний етап для формування геномної РНК (Г РНК) ВГД. В цьому процесі приймає участь полімераза II.

- мРНК транслюється з утворенням єдиного вірусного білка, антигену вірусу гепатиту дельта (HDAg, Mr 22-27 кДа). Цей білок існує у двох формах, що різниться на 19 АК залишків для С-кінця білка. Менша форма необхідна для реплікації геному, а більша – для збірки віріонів.

Клітинний фермент аденозиндеаміназа длРНК – перетворює стоп кодон UAG на UGG в наслідок чого мРНК HDAg продовжує синтезуватися до наступного стоп кодона і замість S-HDAg транслюється більш довгий L-HDAg.

Обидві форми мають ЯЛС і здатні зв'язуватися з РНК.

S-HDAg синтезується на ранніх етапах, стимулює реплікацію вРНК.

L-HDAg – пізній, інгібує процес реплікації.

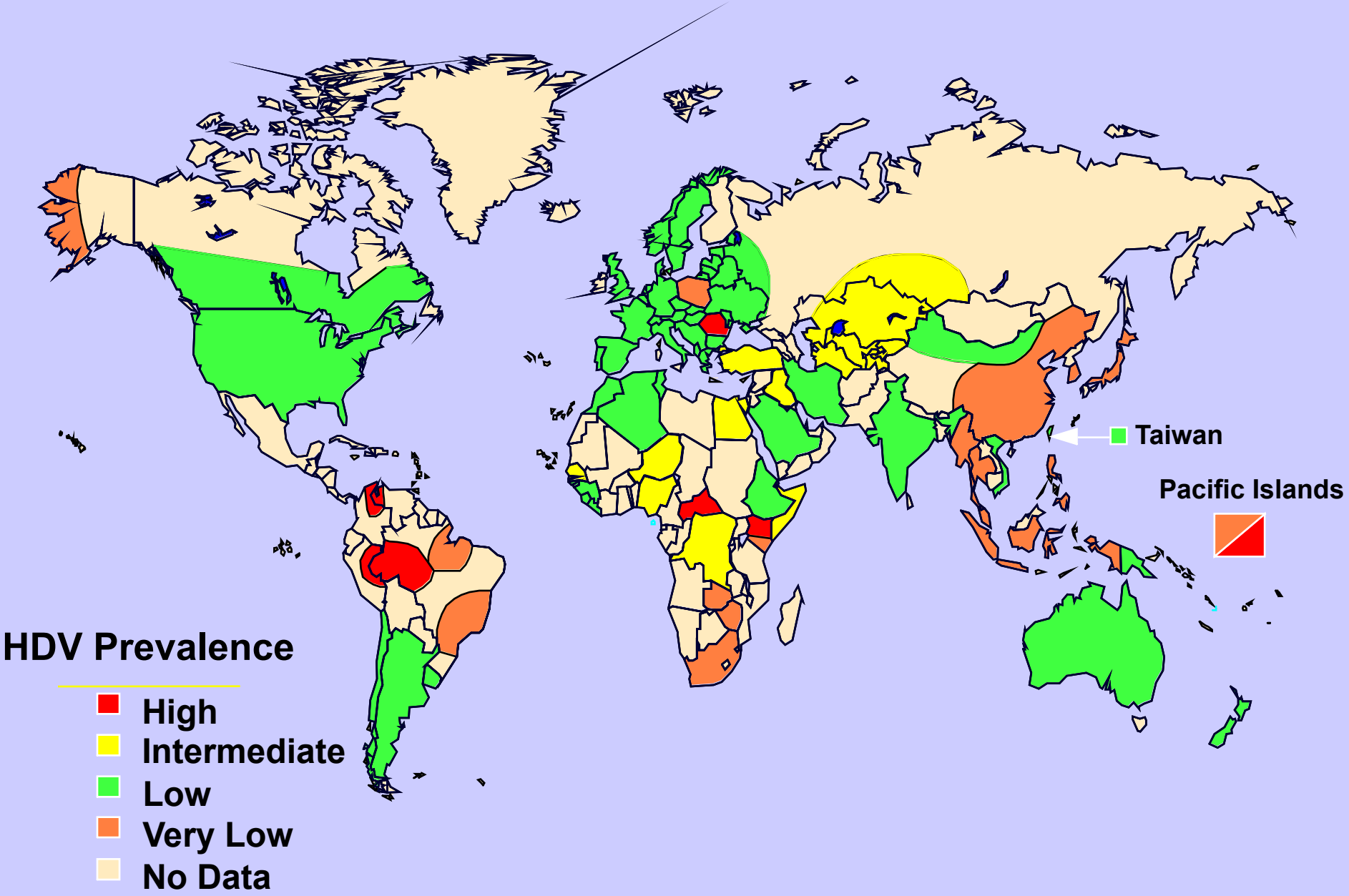
- Вірус гепатиту дельта не культивується на клітинних культурах, проте, за деякими даними, можливе його культивування в клітинах гепатоми (гепатоцелюлярна карцинома) людини та клітинах нирок мавп після трансфекції РНК ВГД.
- Вірус можна культивувати в організмі людиноподібних мавпах – носіях HBsAg і лісових бабаках – носіях вірусного гепатиту бабаків.

Епідеміологія

- **Джерело інфекції** – хворий на гострий або хронічний гепатит Д, вірусоносій, носії анти-HDV.
- **Шляхи передачі**
- Статевий
- Парентеральний
- Від матері до дитини.

Нині в світі ВГД інфіковано близько 15 млн. осіб.

Поширення ВГД-інфекції в світі

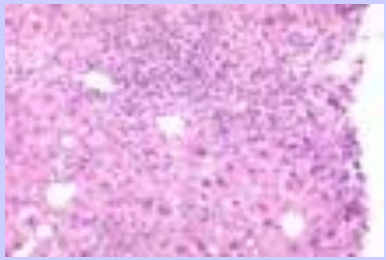
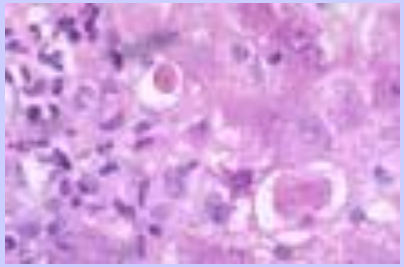


Генотипи

- I генотип традиційно вважається європейським, оскільки частіше зустрічається у хворих південної, центральної та північної Європи.
- II генотип по виявлений у хворих з Японії, Тайваня. За даними вчених з Якутії та Санкт-Петербурга саме цей генотип став причиною хвороби у корінного населення Якутії.
- III генотип виявлений у хворих з гострою ко-інфекіцією в Періанської частни басейна річки Амазонка, екваторіальної Африки и тропічної Азії.

Патогенез

- Механізм пошкоджуючої дії дельта віруса на гепатоцити ймовірно пов’язаний з прямою цитопатичною дією на відміну від HBV.

- Дельта-інфекція розвивається у вигляді ко-інфекції або суперінфекції.
- При коінфекції відбувається одночасне зараження ВГВ + ВГД осіб, що раніше не хворіли на гепатит В, а при суперінфекції ВГД-інфекція нашаровується на вже існуючу ВГВ-інфекцію в здорових носіїв HBsAg, у реконвалісцентів основного ВГВ, у хворих на хронічний гепатит В.

Патогенез

Суперінфекція

- Як правило розвивається хронічна інфекція
- Високий ризик розвитку хронічних захворювань печінки

Коінфекція

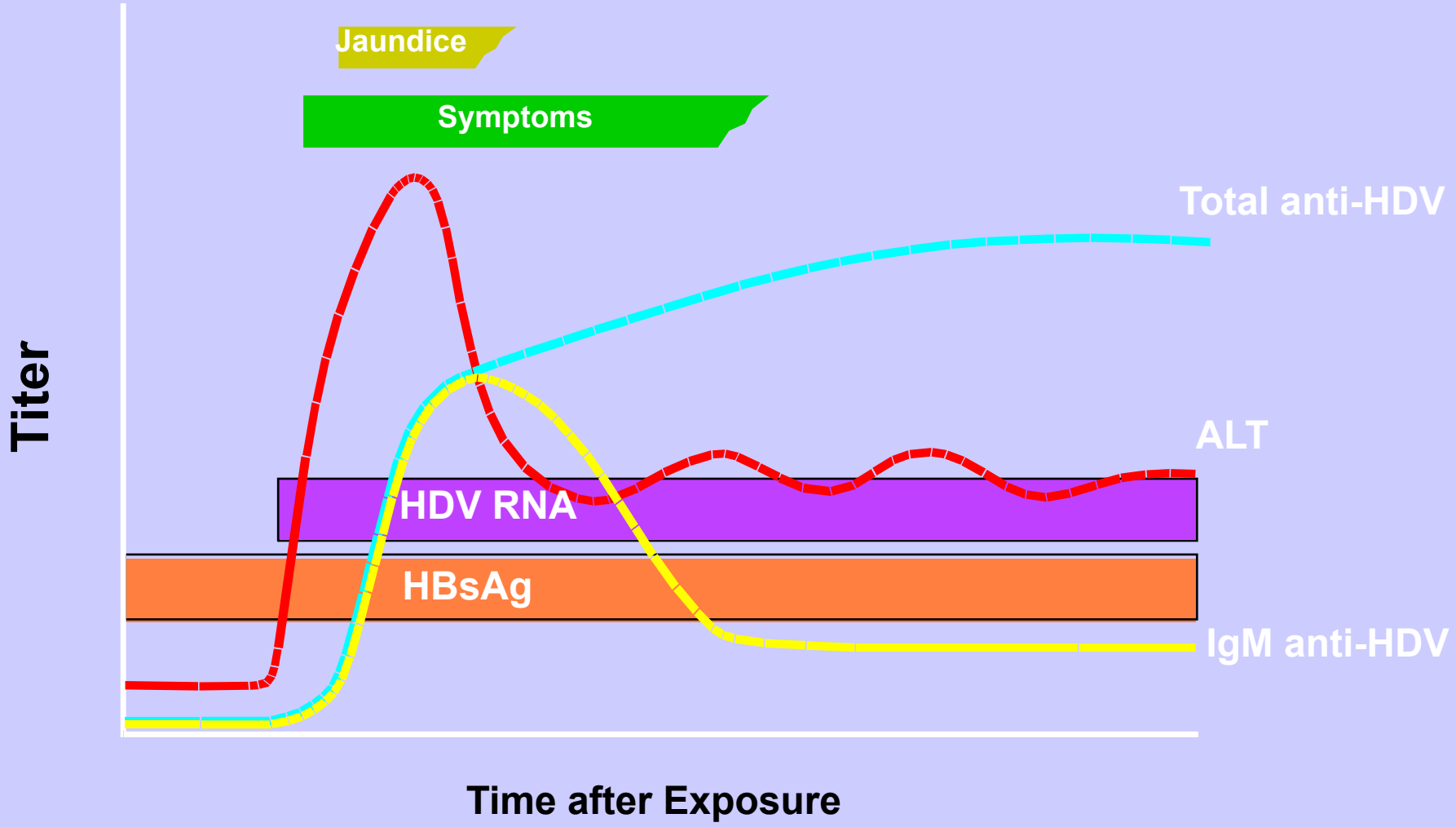
- Гострий перебіг
- Низький рівень виникнення хронічної інфекції (1-3%)

Патогенез

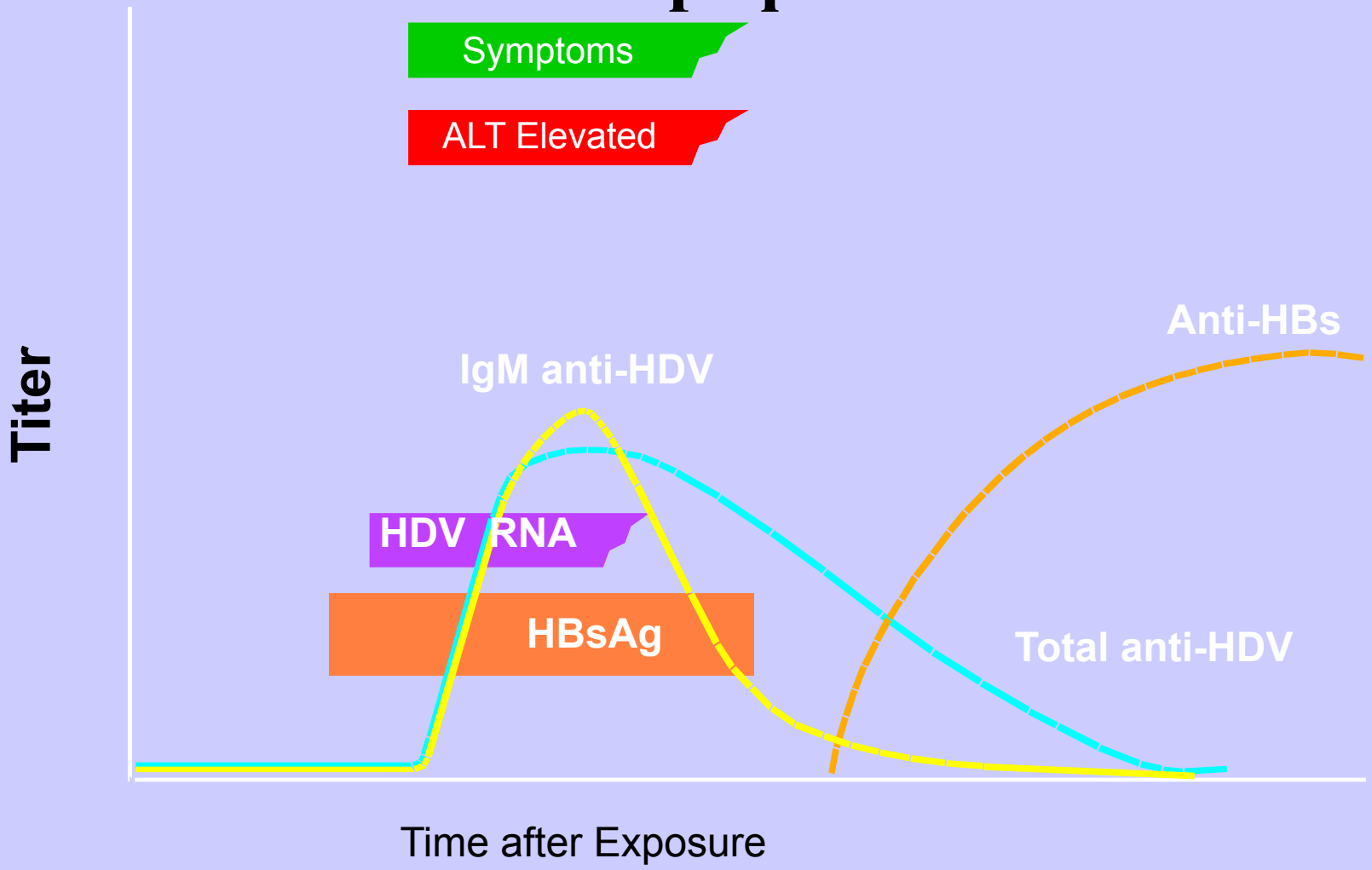
Інкубаційний період

- При коінфекції – 4-5 днів;
- При суперінфекції – 3-7 тижнів.

HBV – HDV супер-інфекція
Типовий серологічний профіль



HBV – HDV ко-інфекція
Типовий серологіний профіль



Діагностика

- Серологічна діагностика дельта-інфекції базується на виявленні антитіл до антигену вірусу в сироватці крові за допомогою ІФА або РІА.
- Діагностичні маркери – антиген ВГД (МФА), анти-ВГД, анти-ВГД IgM та IgG (ІФА), РНК ВГД (ПЛР).

Діагностичні маркери

- **HDAg** – маркер активної реплікації дельта-вірусу;
- **РНК ВГД** – маркер наявності ВГД та його активної реплікації;
- **анти-HDV IgM** – маркер активної реплікації ВГД, гострої інфекції;
- **анти-HDV IgG**, так само як і сумарні анти-HDV,– маркер, що свідчить про попередню зустріч з ВГД і про можливість наявності ВГВ.

Серологічні профілі макрерів при гострому вірусному гепатиті В+Д-коінфекції

Сироваткові матеіали	Інкубаційний період		Гостра фаза		Період видужання	Статус після видужання
	Початок	Кінець	Активна реплікаці В і Д	Кінець реплікації В і Д		
HBsAg	+/-	+	+	+	+	-
HBeAg	+/-	+	+	-	-	-
Анти-HBsAg	-	-	-	-	-	+
Анти-HBeAg	-	-	-	+	+	+/-
Анти-HBcorAg IgM	-	-	+	+	+	-
Анти-HBcorAg IgG	-	-	+	+	+	+
ДНК ВГВ	-	+	+	-	-	-
РНК ВГД	-	+	+	-	-	-
HDAg	-	+	+/-	-	-	-
Анти-HD IgM	-	-	+	+/-	+/-	-
Анти-HD Ig (M+G)	-	-	+	+	+	-

Серологічні профілі Д-суперінфекції при хронічному вірусному гепатиті В

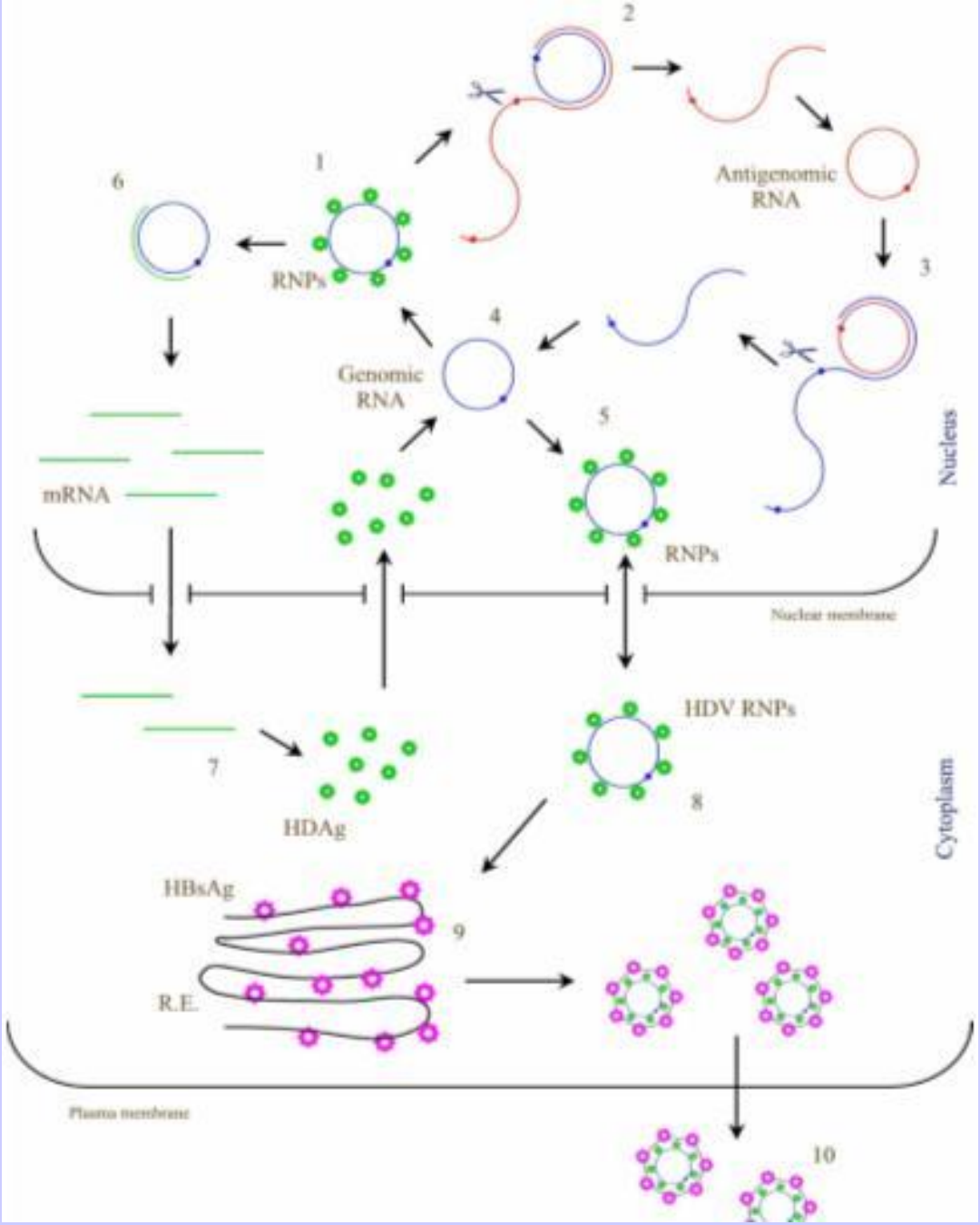
Сироваткові матеріали	Інкубаційний період		Гостра фаза		Період видужання	Статус після видужання
	Початок	Кінець	Активна реплікаці В і Д	Кінець реплікації В і Д		
HBsAg	+	+	+	+	+	+
HBeAg	+/-	+/-	-	-/+	+/-	-
Анти-HBsAg	-	-	-	-	-	-
Анти-HBeAg	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+
Анти-HBcorAg IgM	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-
Анти-HBcorAg IgG	+	+	+	+	+	+
ДНК ВГВ	+/-	+/-	-	-/+	+/-	-
РНК ВГД	-	+	+	-	-	-
HDAg	-	+	+	-	-	-
Анти-HD IgM	-	-	+/-	+	+/-	+/-
Анти-HD Ig (M+G)	-	-	+/-	+	+	+

Профілактика

- Антитіла до HBsAg (перенесення гострого гепатиту В або вакцинація) захищають від дельта-інфекції

Лікування

- Рекомбінантний альфа-ІФН.
- У випадку фульмінантного гепатиту – трансплантація печінки.
- Мірклудекс В – синтетичний N-ацильований pre-S1, приєднується до NTCP (Na+-taurocholate cotransporting polypeptide/ liver bile acid transporter) і блокує проникнення вірусу в клітину.
-


2
1
6
Antigenomic
RNA
3
RNPs
4
Genomic
RNA
5
Nucleus
mRNA
RNPs
Nuclear membrane
HDV RNPs
7
8
HDAg
Cytoplasm
HBsAg
9
R.E.
Plasma membrane
10