

# Что за зверь вирусный гепатит?



# Гепатит – воспалительное заболевание печени

---

- **Вирусный гепатит**
- Аутоиммунный гепатит
- Алкогольный гепатит
- Лекарственный гепатит
- Токсический гепатит
- Лучевой гепатит
- Болезнь Вильсона — Коновалова
- И др.

# План:

---

- ✓ Таксономическое положение
- ✓ Морфология
- ✓ Устойчивость
- ✓ Цикл репродукции
- ✓ Антигены
- ✓ Эпидемиология
- ✓ Лаб. Диагностика
- ✓ Профилактика/Лечение



---

# Гепатит А

## Вирус гепатита А (ВГА, HAV)

## Свойства вируса гепатита А ✓ C – Picornaviridae

- Безоболочечный ✓ P – Hepatovirus

- Диаметр вириона 27нм ✓ B – Hepatovirus A

---

- Капсид икосаэдрической симметрии (60 субъединиц, каждая состоит из 5 протомеров)

- Протомер состоит из 4 полипептидов

- VP1 – прикрепительная структура вириона, отвечающая за связывание с рецептором чувствительной клетки.

- Рецептором является  $\alpha_2$ -макроглобулин клеток печени.

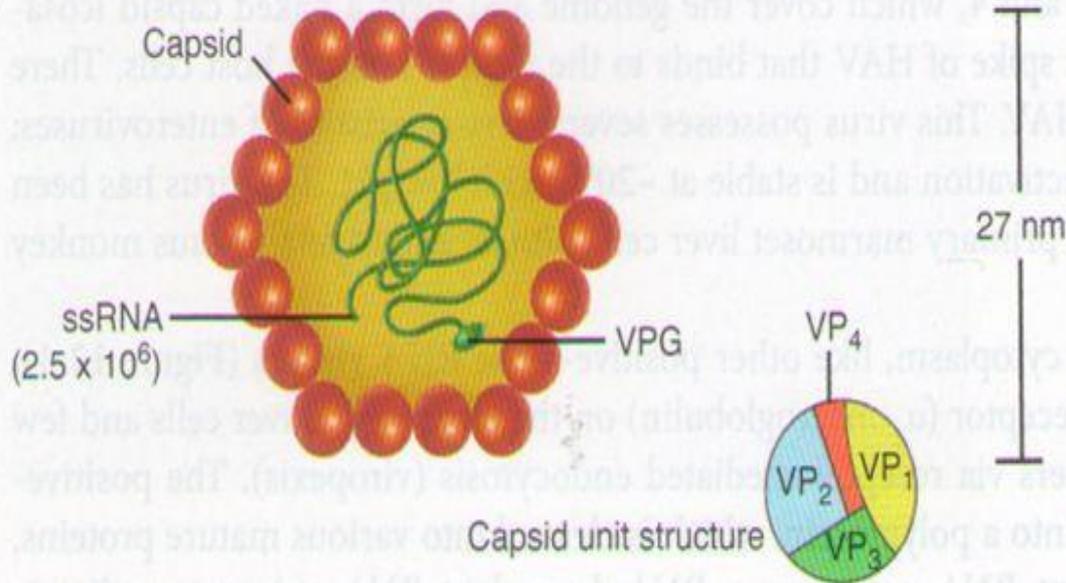
- Геном: однонитевая +РНК

- На 5` конце вирусного генома находится геномный белок (VPg)

- В природе существует один серотип ВГА.

# Морфология

## ВГА



# Резистентность



Устойчив к:

Кислым рН

Жировым растворителям

Низким температурам

Кипячению

Чувствителен к:

Формалину

Хлору

Ультрафиолету

Стерилизация: автоклавирование (120°C) 20 мин., сухой жар – 1 час.

# АНТИГЕНЫ

---

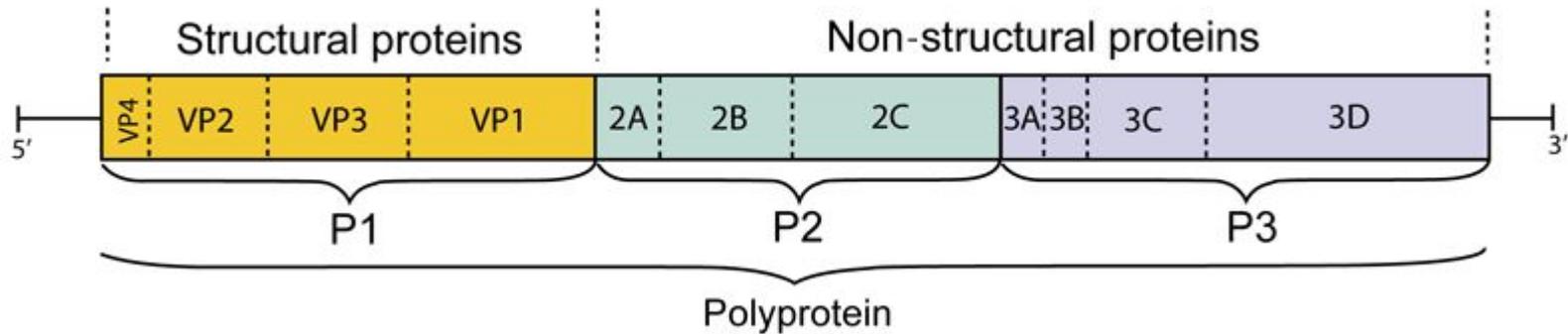
- ✓ Капсидные белки
  - ✓ Поверхностные гликопротеины
  - ✓ Антигены неструктурных белков
- \*Иммуногенной активностью (интерфероны)  
обладает двойная цепь РНК

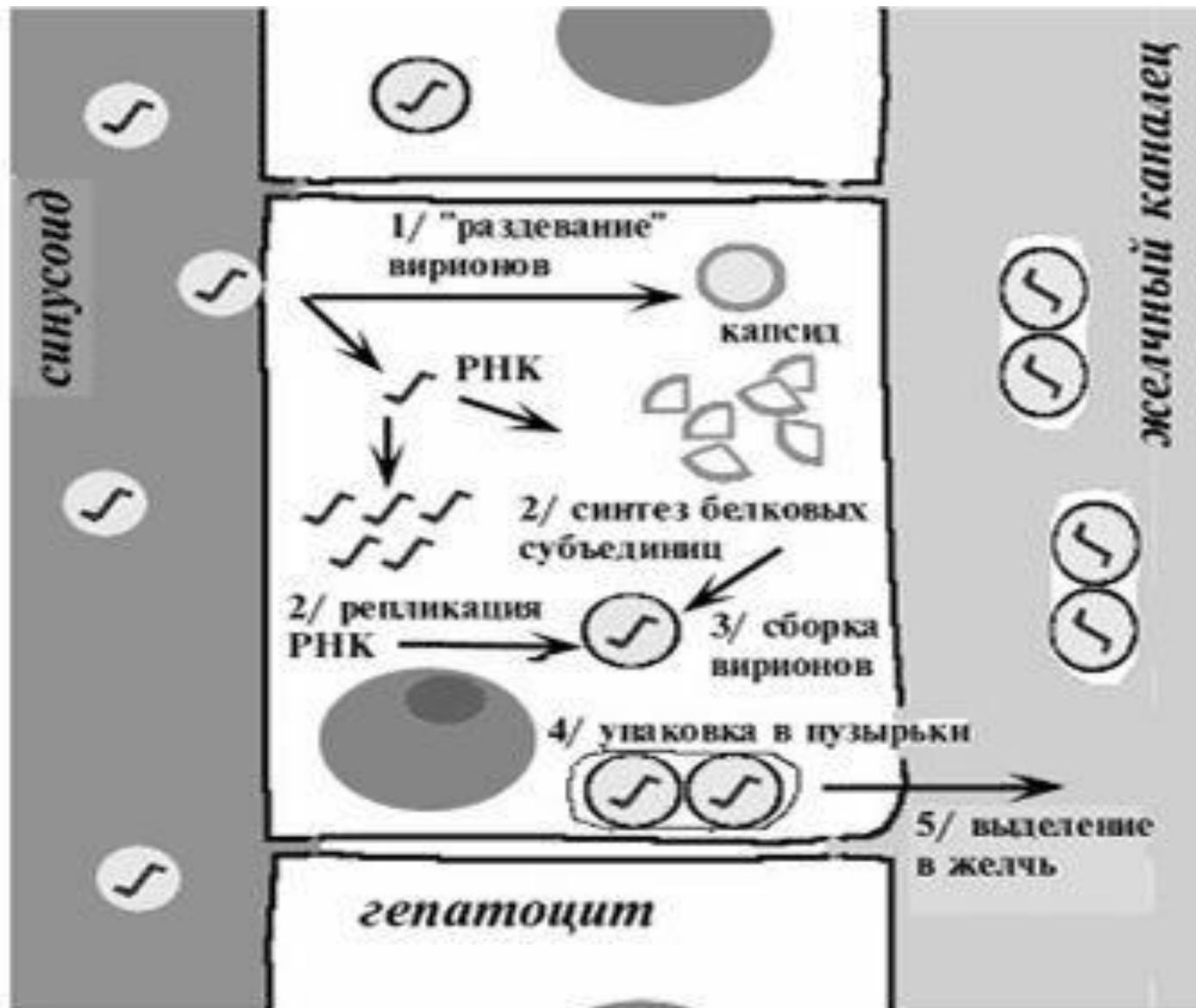
# Цикл вируса гепатита А

Весь цикл репродукции вируса – в цитоплазме

1. Вирус проникает в клетку путём **виropексиса**, при этом капсид теряется и вирусная РНК высвобождается
2. РНК связывается с рибосомами и транслируется с образованием гигантского белка-предшественника.
3. ГБП нарезается на 3 фрагмента (Р1/Р2/Р3)
4. Р1 – Предшественник структурных белков, Р2 разрушается, Р3 – несет информацию о структуре протеаз и РНК-полимеразы
5. На матрице РНК+ реплицируется РНК-, которая является матрицей для синтеза дочерних РНК
6. На мембране ЭПС происходит сборка вируса
7. Вирус выхода из клетки продуктивным путем

# Гигантский белок-предшественник





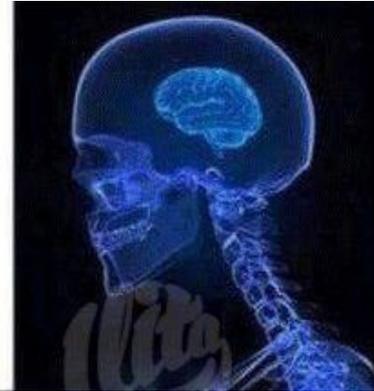
## Репликация вируса гепатита А

- Вирус локализуется в цитоплазме гепатоцитов, дает прямой цитогенный эффект, **но без острой деструкции клеток.**
- Репликация вируса в гепатоцитах приводит к нарушению клеточного метаболизма, усилению перекисного окисления липидов, повышению проницаемости клеточных мембран, повреждению лизосом, нарушению энергетического обмена.
- Вышеперечисленные признаки клеточных изменений являются признаками усиленного апоптоза в гепатоцитах.
- Патогенез многих болезней человека связан с неспособностью клеток подвергаться апоптозу.
- Смерть клетки может играть биологически полезную роль в элиминации тех клеток, выживание которых вредно для организма в целом, например, клеток, пораженных вирусом.
- Как правило, течение гепатита А благоприятное, а организм проводит адекватное уничтожение инфицированных гепатоцитов.

# Эпидемиология

- Антропоноз: источник инфекции – больной человек, начиная с инкубационного периода;
- Здорового носительства нет
- Механизм передачи – фекально-оральный, главный путь передачи – водный, у детей кроме того от попадающих в рот предметов (игрушек), и грязных рук. Возможна передача через кровь в период вирусемии
- Выражена сезонность – осенний подъем заболеваемости (запаздывание по сравнению с другими кишечными инфекциями объясняется длительным инкубационным периодом, что, возможно, связано с длительным циклом репродукции вируса)

Передаваться  
фекально-оральным  
путем



# Патогенез

Входные ворота – слизистые оболочки носоглотки и пищеварительного тракта

Первичная репродукция вируса в эпителиальных клетках и клетках лимфоидной ткани на все протяжении ЖКТ от миндалин до пейеровых бляшек

В результате первичной репродукции до появления симптомов поражения печени (желтуха) вирус обнаруживается в испражнениях и крови (вирусемия)

После появления симптомов поражения печени (желтуха) вирус обнаруживается только в гепатоцитах

**ВГА проявляет строгий тропизм к гепатоцитам**

Иметь строгий тропизм к гепатоцитам



# Клиника

---

- Инфекционный процесс может протекать в следующих формах:
  - Инапарантная (бессимптомная) инфекция (у детей составляет до 80%)
  - Безжелтушная форма (распознается по изменениям биохимических показателей крови (уровней трансаминаз) и появлению антител к ВГА
  - Желтушная форма
- По тяжести течения различают легкие (как правило), среднетяжелые и тяжелые формы ВГА.
- Молниеносные формы составляют от 0,04 до 0,1%, среди пожилых на фоне предшествующих хронических заболеваний печени.

# Клиника

---

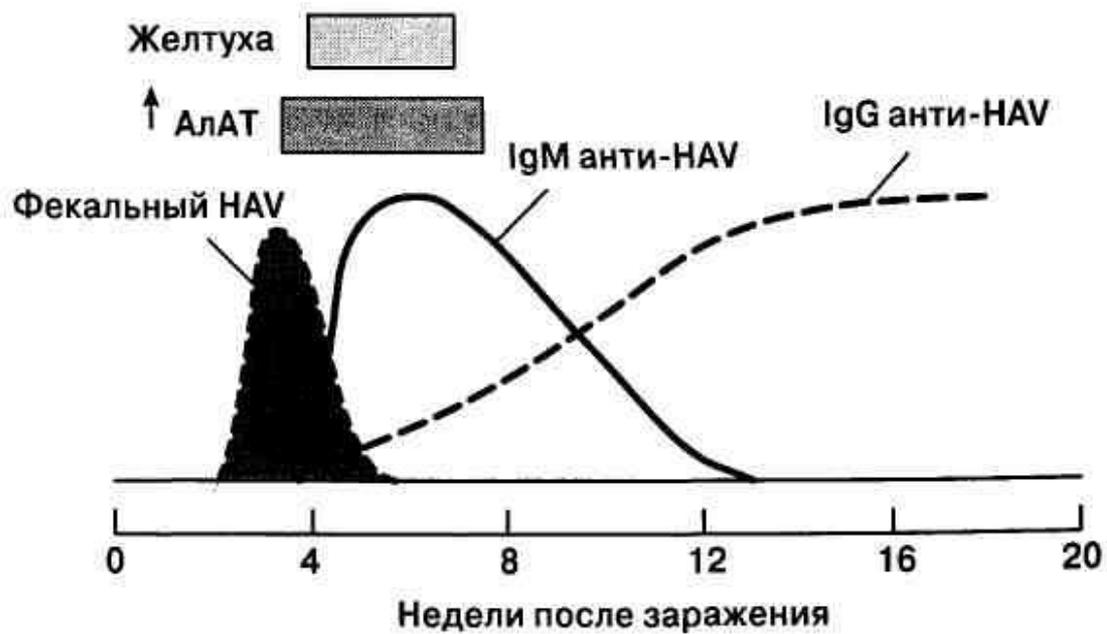
- В типичных случаях клиническое течение гепатита А имеет четыре стадии:
- инкубационный период (15-50 дней),
- продромальная фаза (5-7 дней, повышение температуры тела, слабость, снижение аппетита, боли в эпигастрии и правом подреберье, тошнота, рвота, жидкий стул, раздражительность и др.)
- период разгара (длится 5-20 дней; при наличии желтухи в нем прослеживаются стадии нарастания, максимального развития и спада желтухи)
- период выздоровления наступает через 4-6 недель. Хронические формы не развиваются.

# Лабораторная диагностика

---

- ✓ Серологический метод:
- ✓ Определения антител к вирусу анти-ВГА IgM (присутствуют в сыворотке с самых первых дней болезни и исчезают не ранее, чем через 3-4 месяца) методами твердофазного ИФА или радиоиммунного анализа
- ✓ ИЭМ
- ✓ Молекулярно-генетические методы – ПЦР, Секвенирование
- ✓ Морфологическое исследование

# Динамика маркеров ВГА



# Лечение и профилактика

- Специфическая профилактика ВГА осуществляется путем вакцинации и введения гамма-глобулина.
- В настоящее время разработаны живые, убитые, рекомбинантные вакцины против ВГА
- **Вакцинации** против ВГА подлежат лица, входящие в группы повышенного риска инфицирования: работники коммунального хозяйства, обслуживающие канализационные системы; лица (моряки, туристы и п.п.), отправляющиеся в эндемичные по ВГА районы; воинские коллективы; контактные в очагах ВГА. Вакцинации подлежат лица, не болевшие раньше ВГА, то есть не имеющие антиНАV (суммарных антител к НАV).
- **Пассивная иммунопрофилактика** целесообразна у лиц, направляющихся в эндемичные регионы на короткий срок
- Внутримышечное введение иммуноглобулина до заражения вирусом или в раннем инкубационном периоде может предотвратить или ослабить клиническое течение заболевания. **Продолжительность пассивного иммунитета не превышает 5-6 месяцев.**
- Неспецифическая профилактика ВГА заключается в улучшении санитарно-гигиенических условий жизни.
- Лечение симптоматическое, включает диету, витаминотерапию, дезинтоксикацию и др.

# Лечение и профилактика

- В настоящее время используются инактивированные формальдегидом вакцины, которые готовятся из вирусов, культивируемых на культуре диплоидных клеток человека.
- Курс вакцинации состоит из введения двух доз с интервалом от 6 до 12 месяцев. После введения первой дозы препарата защитный титр нейтрализующих антител вырабатывается не ранее чем через 2 недели с регистрацией почти у 100% привитых спустя месяц.
- Длительность поствакцинального периода после введения бустерной дозы – более 15 лет.



В Российской Федерации зарегистрированы:

**ГЕП-А-ин-ВАК**, Россия; **ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ**, Россия; **Аваксим** фирмы «Авентис Пастер», Франция; **Вакта** (25,50 Ед.) фирмы «Мерк, Шарп и Доум», США; **Хаврикс**(720,1440) фирмы «ГлаксоСмитКляйн», Великобритания.

C – Caliciviridae

P – Hepavirus

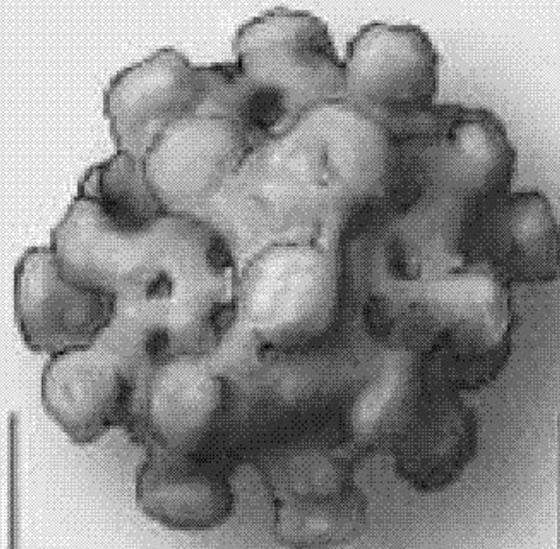
B – Hepavirus E

# Вирус гепатита E

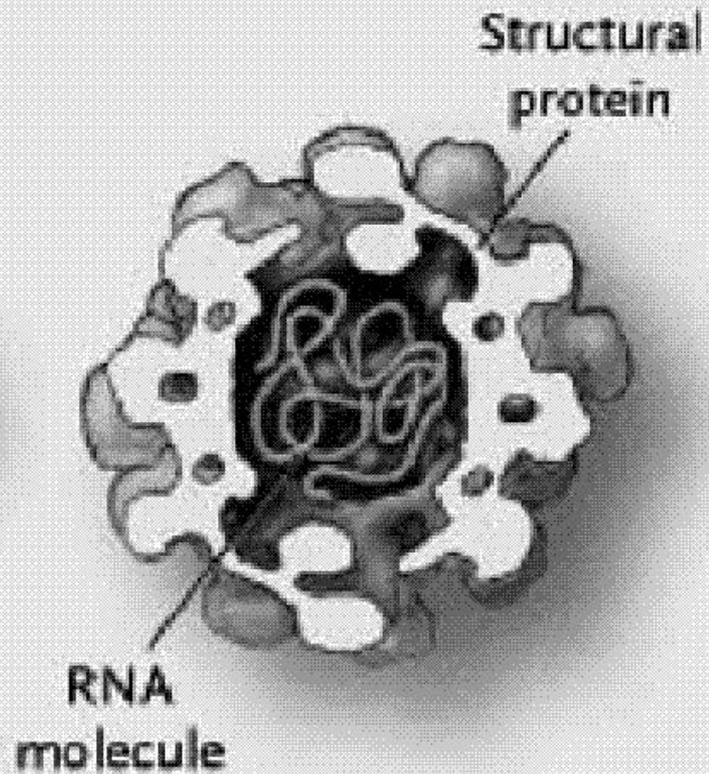
---

- Открыт в 1983 г. М. С. Балаяном.
- Имеет структурное сходство с вирусами семейства Caliciviridae и Picornaviridae, но пока не отнесен к какому-либо из них.
- РНК-содержащий, капсид имеет икосаэдрический тип симметрии, не имеет суперкапсида, сферической формы, диаметр 27-28 нм.
- Имеет 2 структурных белка – капсидный и иммунореактивный.

**Hepatitis E virus**  
(nonenveloped icosahedral)



200–300 Å



# *Устойчивость во внешней среде*

## *ВГЕ*

---

- Практически сразу погибает при температуре выше 0 град. С.
- Не выдерживает замораживания.
- Долго сохраняется при температуре – 20 град. С.
- Хлорсодержащие дезинфектанты быстро разрушают вирус.

# Эпидемиология

---

- Выделено 4 генотипа ВГЕ, вызывающих инфекции в различных регионах мира:
- 1-й – Центральная и Средняя Азия.
- 2-й – Мексика и Африка.
- 3-й – Европа, Австралия, Южная Америка.
- 4-й – южные районы Китая.

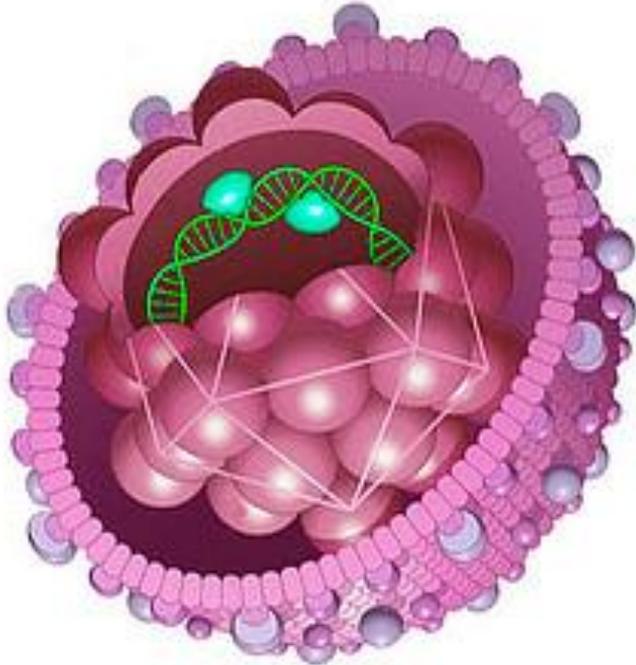
- 
- 
- Гепатит Е - острая вирусная инфекция, которая самостоятельно разрешается, не оставляя каких-либо последствий.
  - Особенностью острой инфекции являются высокие показатели летальности у беременных, особенно в III триместре, которая колеблется от 5 до 25%. Механизмы разрушающего действия вирус гепатита Е на гепатоциты не ясны.
  - После выздоровления развивается стойкий иммунитет.

# Вирус гепатита В (ВГВ, HBV) Морфология

Семейство **Неpadnaviridae**

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.

# Вирус гепатита В (ВГВ, HBV) Геном

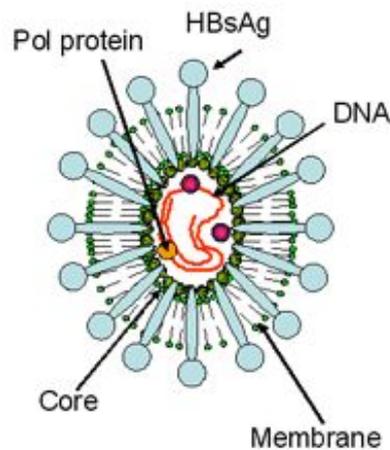
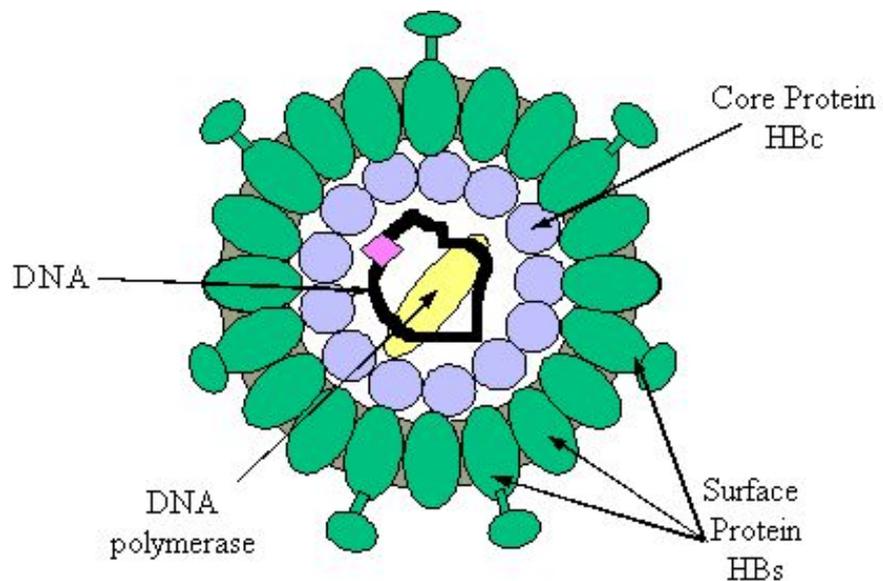
Семейство **Hepadnaviridae**

Род **Orthohepadnavirus**

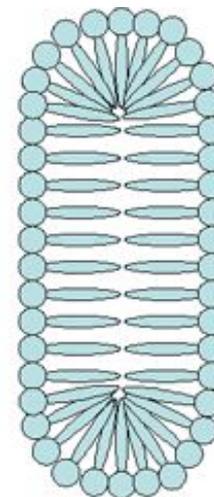
---

- 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**.
- Геном ВГВ один из самых малых среди вирусов

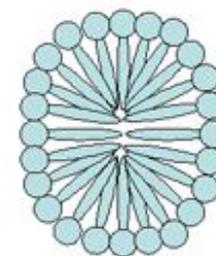
# Вирус гепатита В (ВГВ, HBV)



Virus  
Dane particle  
40nm  
diameter



Filamentous particle  
Up to 200nm long



Spherical particle  
~20nm diameter

# Резистентность

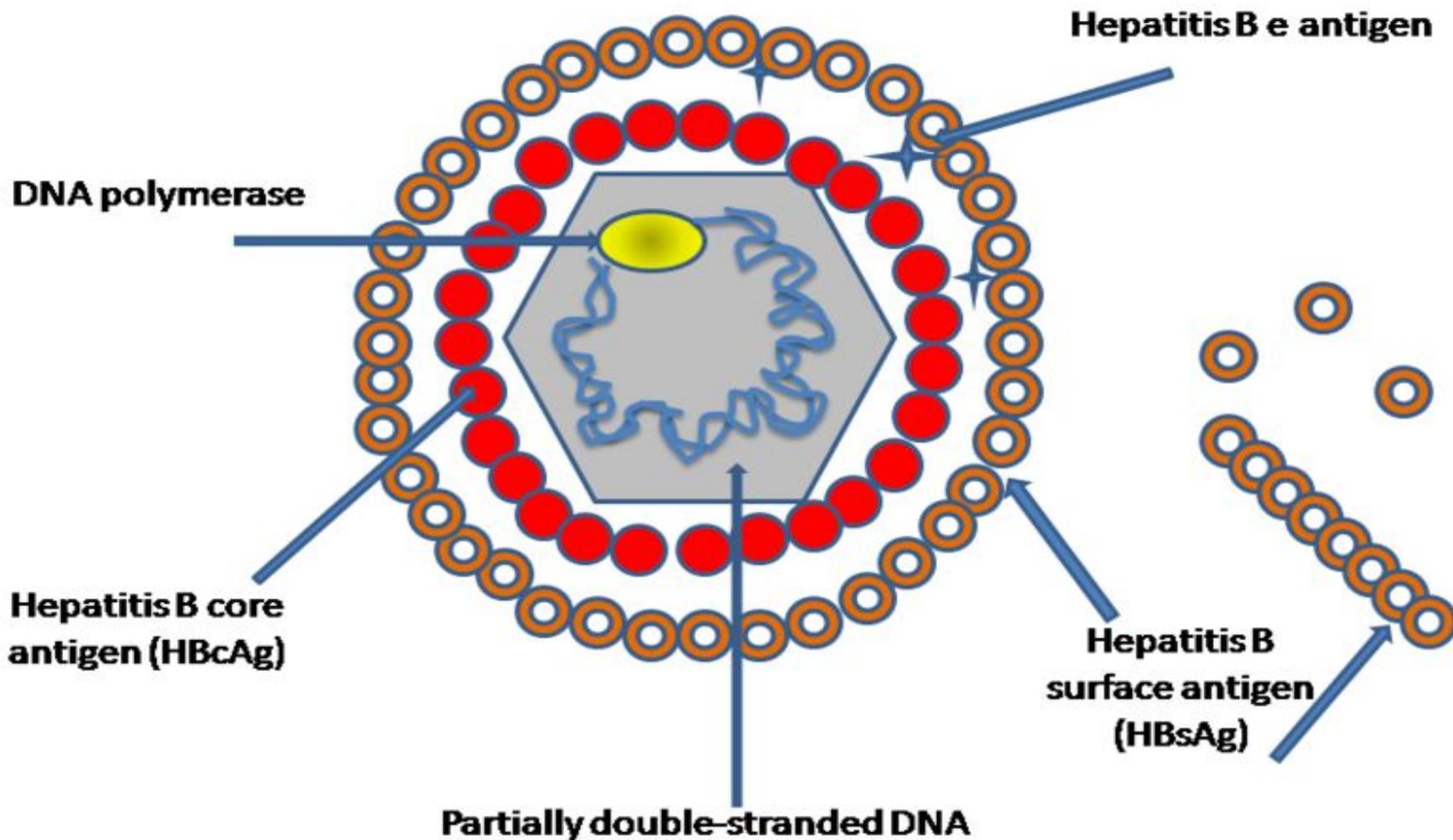
---

- 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.)

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

# Антигены ВГВ



# 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.

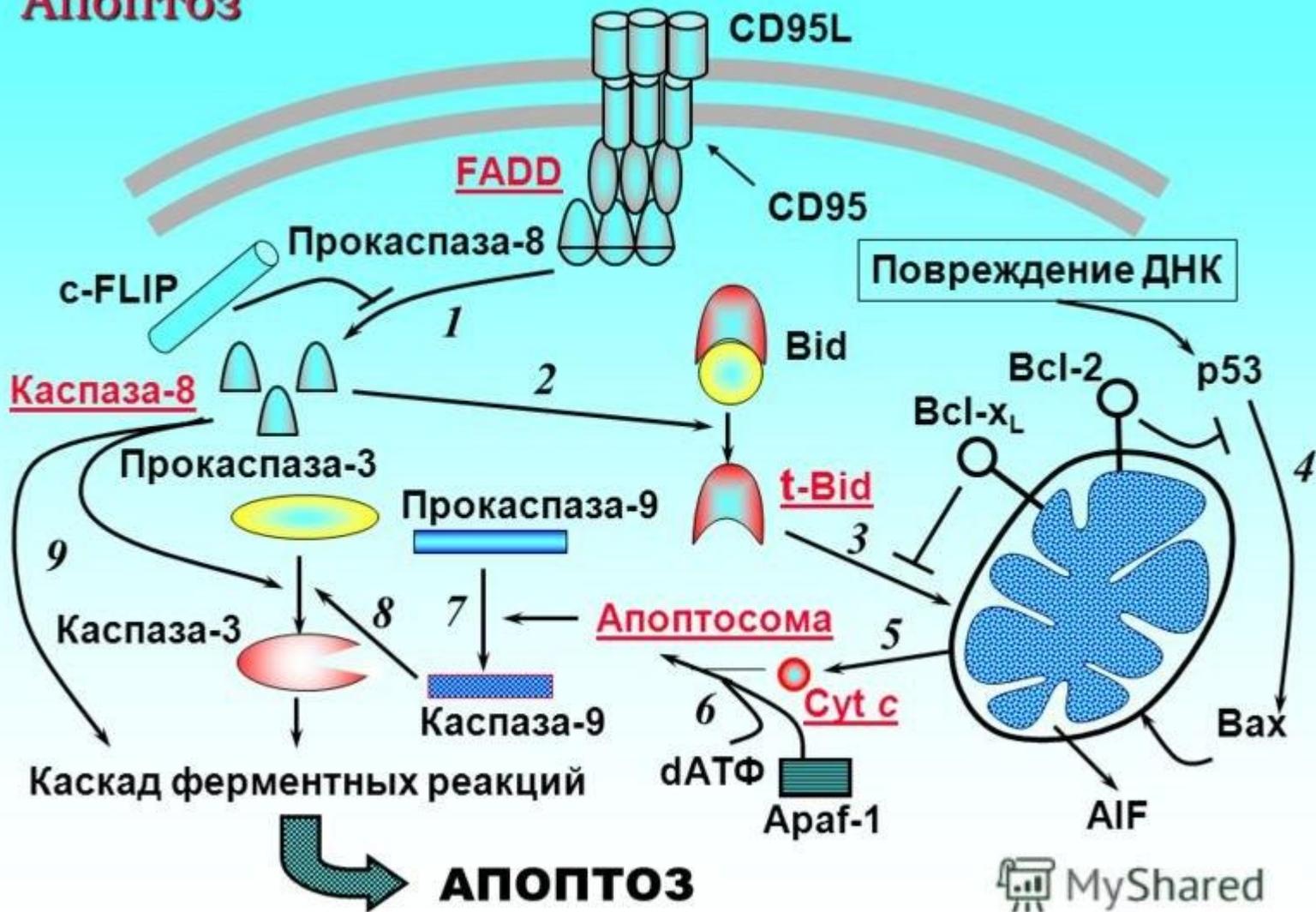
# Взаимодействие НВУ с клеткой

- 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
- 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.
- 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

# АПОПТОЗ

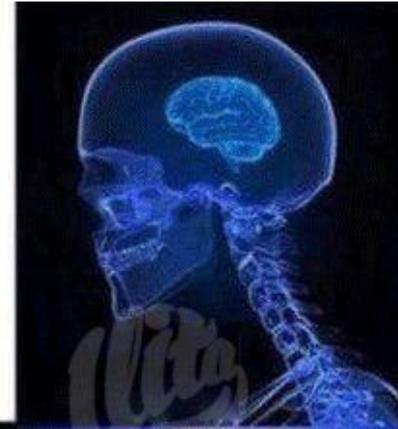


# Эпидемиология

Гепатит В – антропонозная инфекция,  
пути передачи:

- парентеральный (переливание крови и ее препаратов, использование нестерильных инструментов)
- Половой
- Вертикальный
- Через биологические жидкости

Передаваться  
фекально-оральным  
путем



Передаваться  
через жидкости



Иметь целый ряд  
способов передачи,  
включая половой  
и вертикальный





---

**Инкубационный период составляет от 45 до 180 суток.**

**Инкубационный период 45-180 дней**

Клинические формы: выздоровление наступает у 92-95%;

- хронический персистирующий гепатит
- хронический прогрессирующий гепатит
- фульминантный гепатит
- гепатоцеллюлярная карцинома.

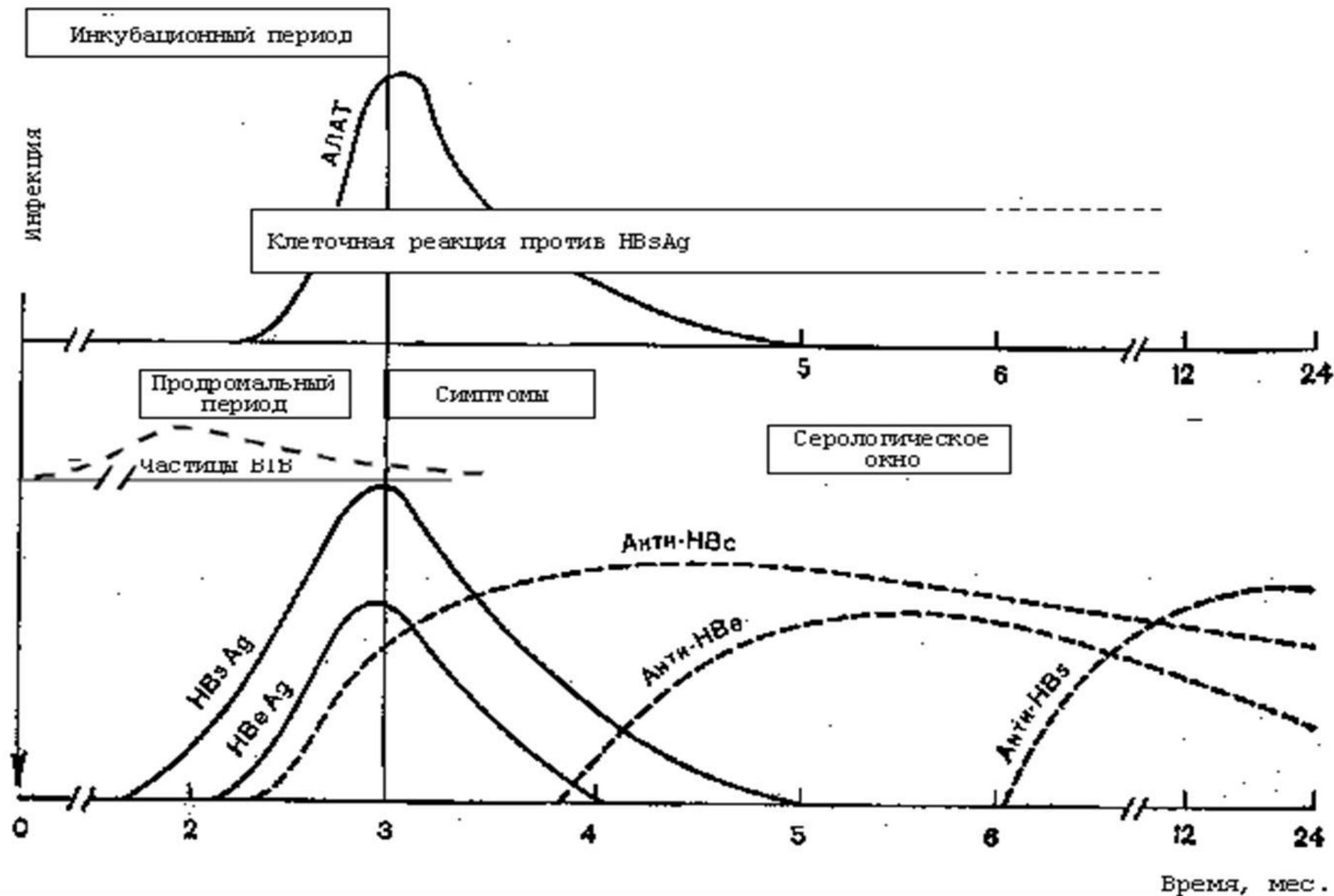
# Лабораторная диагностика.

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		
<b>Острый гепатит В:</b>							
	реконвалесценция	<b>-(+)</b>	<b>-(+)</b>	<b>-(+)</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>
	выздоровление	<b>-</b>	<b>+(-)</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>+</b>
	фулминантный гепатит	<b>+(-)</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
Хронический персистирующий гепатит		<b>+(-)</b>	<b>-</b>	<b>+(-)</b>	<b>+</b>	<b>+(-)</b>	<b>+(-)</b>
Хронический активный гепатит		<b>+(-)</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
Здоровые носители		<b>+</b>	<b>-(+)</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Активная иммунизация		<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
Пассивная иммунизация		<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>	<b>(+)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>



Время, мес.

## Лечение и профилактика

### □ СТРАТЕГИЯ НЕМЕДЛЕННОЙ ЗАЩИТЫ от ГЕПАТИТА В – ПАССИВНАЯ ЭКСТРЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА – ИММУНОГЛОБУЛИН.

---

- 1. Иммуноглобулин человека для внутривенного введения ГЕПАТЕКТ (антитела против вируса гепатита В 50МЕ) -  
невакцинированные и имевшие контакт с вирусом -  
вакцинированные и имевшие контакт с вирусом  
- дети, родившиеся от матерей с гепатитом В
- 2. Иммуноглобулин человека против гепатита В АНТИГЕП – содержит антитела к HBsAg.
- Для лечения используют **интерфероны и ?индукторы ИФ?**, а также пэгилированные интерфероны.
- **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.

## 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

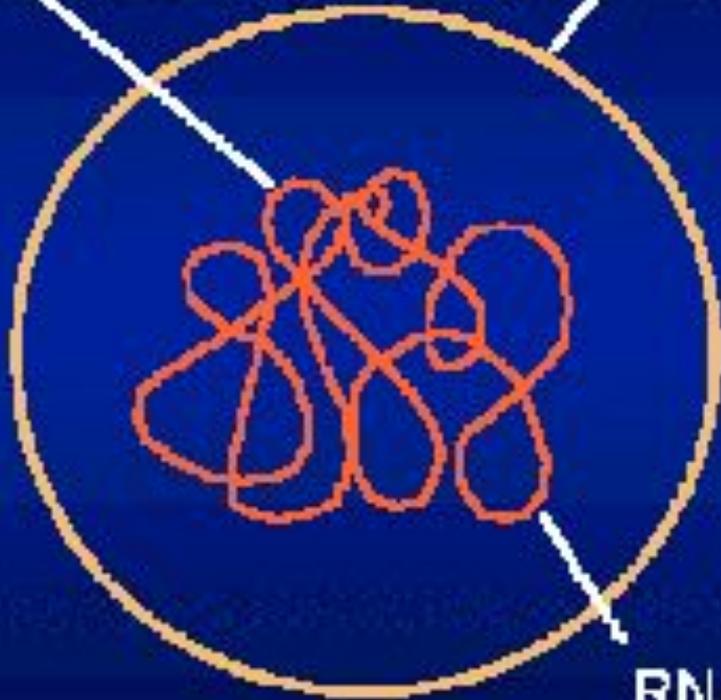
- В РФ зарегистрированы следующие вакцины против гепатита В:
- 
- **Рекомбинантная дрожжевая жидкая** ЗАО «Научно-производственная компания «Комбиотех», Россия;
  - **Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная** фирмы ФГУП НПО «Вирион», Россия;
  - **Энджерикс В** фирмы «ГлаксоСмитКляйн–Биомед», Россия;
  - **Н-В-Vax<sup>R</sup>-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.

# Вирус гепатита D (ВГД, HDV)

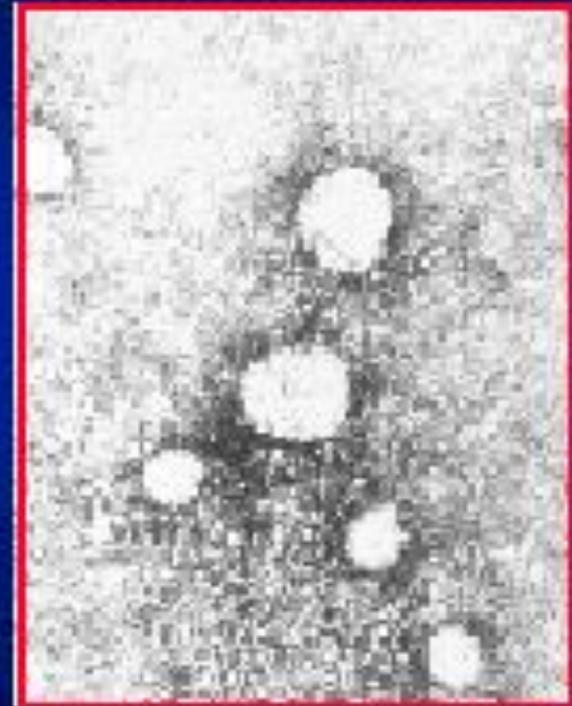
## Hepatitis D (Delta) Virus

$\delta$  antigen

HBsAg



RNA



CDC  
U.S. DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES  
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

## Гепатит Д

- HDV – это дефектная вирусная частица, неспособная к репликации в отсутствие HBV

---

- сферические частицы диаметром 36 нм
- Под наружной липидной оболочкой расположен 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.

- 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.

# Вирус гепатита С (ВГС, HCV)

Семейство **Flaviviridae**

Род **Hepacivirus**

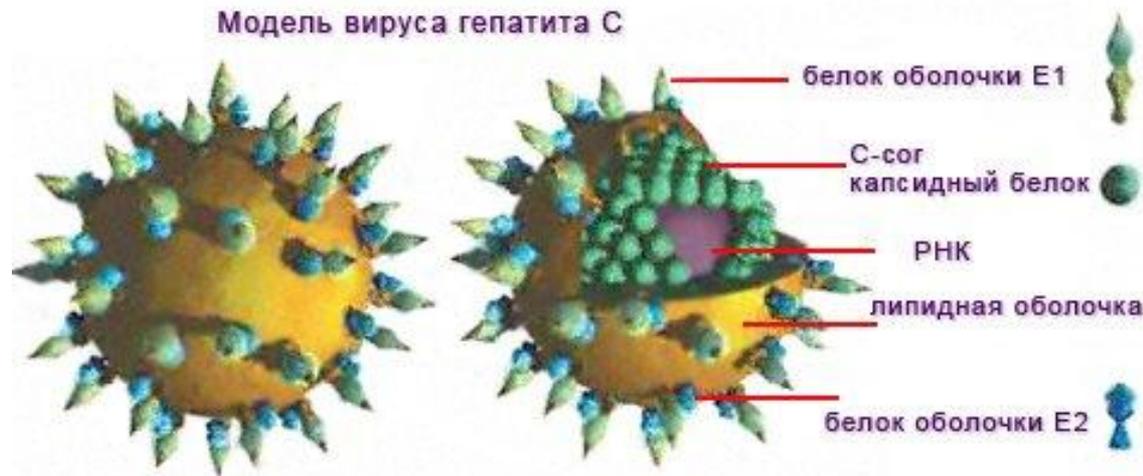


- Диаметр вириона 50 нм.
- Сложный, имеет суперкапсид.
- Геном – одноцепочечная плюс-РНК.

# Вирус гепатита С (ВГС, HCV)

□ **E1(gp31) и E2(gp70)**  
гликопротеины  
обеспечивают  
связывание вируса с  
клеткой и  
проникновение в нее.

**C(core)** белок капсида  
участвует в сборке  
вируса, регуляции  
синтеза вирусной РНК,  
возможно, в  
подавлении генной  
транскрипции в ядре.

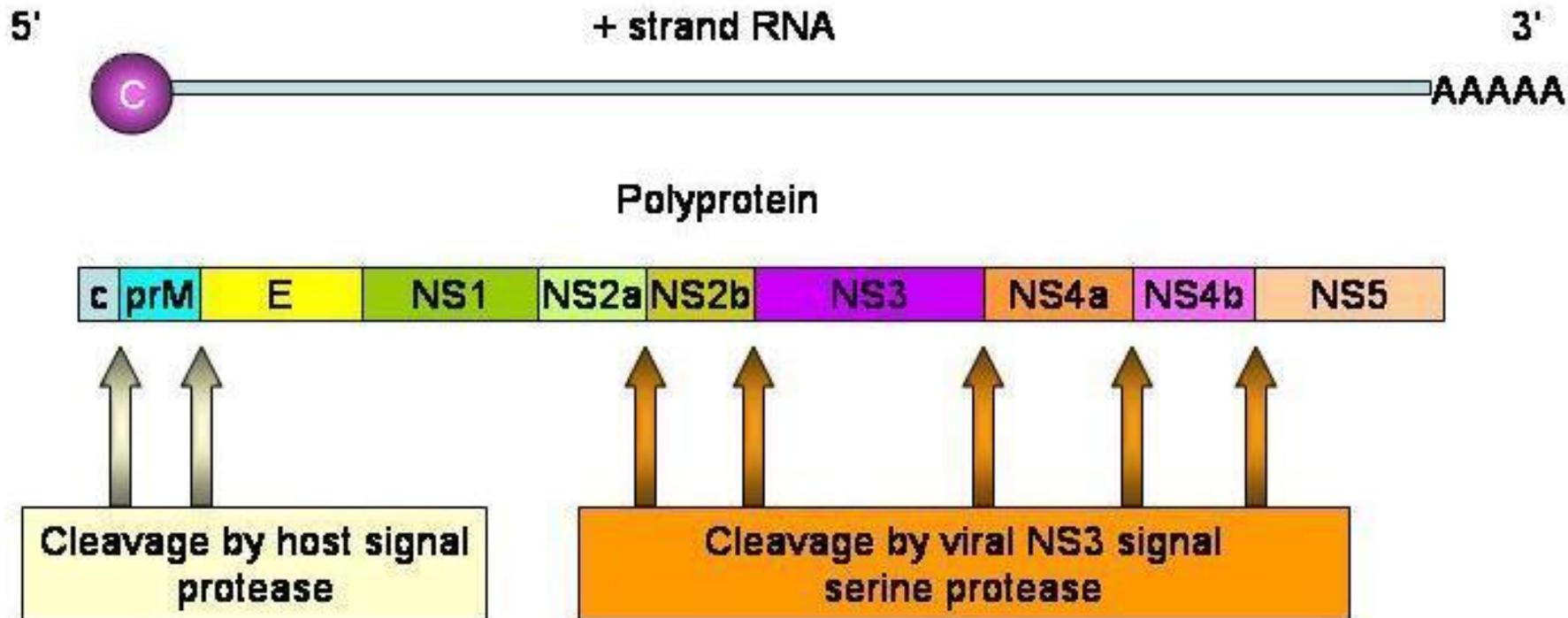


# Геном

---

- ✓ Линейная однонитевая РНК+, кодирует 11 белков:
- ✓ Из них: 4 структурных - E1, E2, С, Р7 (ионный канал)
- ✓ И 7 неструктурных, обладающих ферментативной активностью
- ✓ NS – обеспечивают репродукцию вируса
- ✓ F – альтернативное считывание генома
- ✓ На 5'/3' концах РНК имеет стабильные нетранслируемые участки – NTR5/NTR3
- ✓ Наиболее изменчивостью обладают гены E1, E2

# Вирус гепатита С (ВГС, HCV)



**NS2 и NS3 – ВИРУСНЫЕ ПРОТЕАЗЫ**

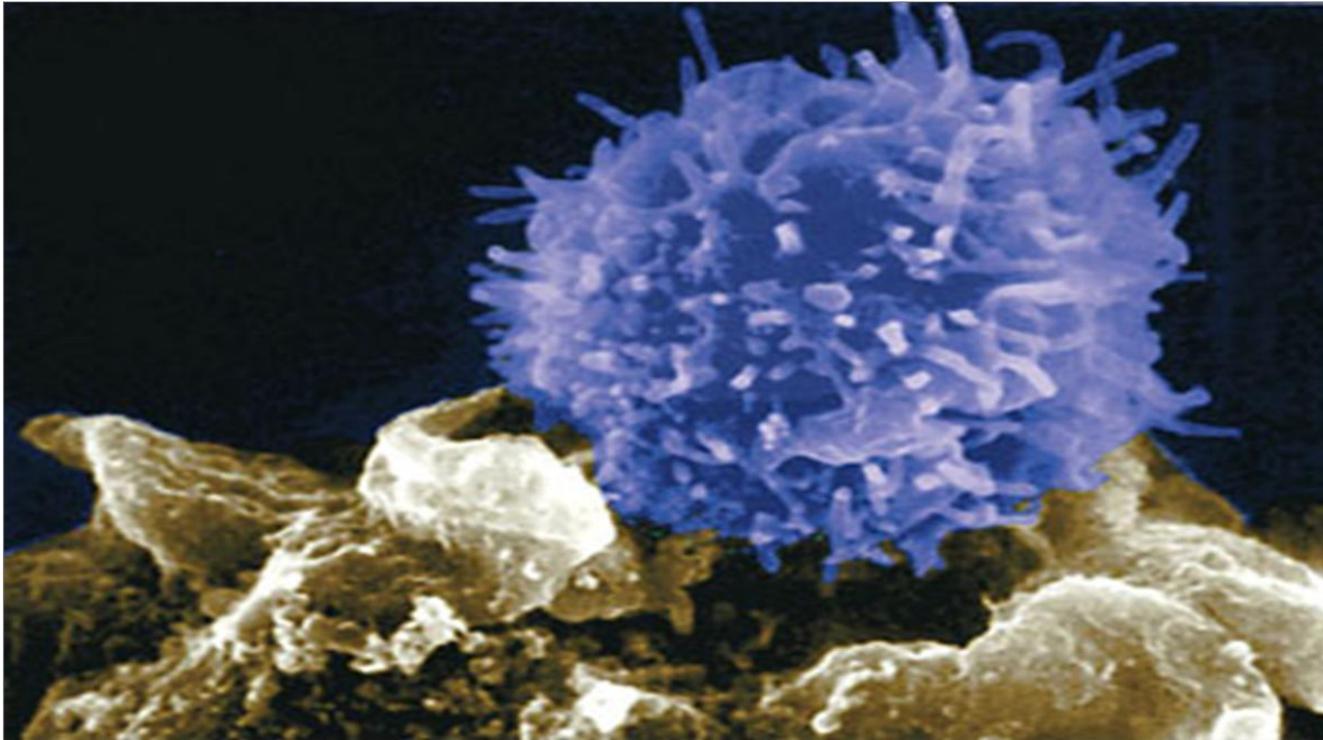
**NS5 – РНК- ПОЛИМЕРАЗА**

# Геном

---

- Особенность ВГС – его **генетическая неоднородность**, которая соответствует высокой частоте спонтанных мутаций.
- На основании различий нуклеотидных последовательностей области NS5 выделяют **76** различных **штаммов** вируса.
- По различиям нуклеотидных последовательностей в области ядра вируса выделяют **6** основных **генотипов** и около **100** **субтипов**.
- В России чаще всего регистрируются **генотипы 1б,1а,3а,2а**.

- Течение болезни, ее исходы, эффективность лечения, а также диагностика и (в будущем) вакцинопрофилактика зависят от генотипа HCV.





## Устойчивость

---

- ✓ Во внешней среде не велика
- ✓ В сыворотке сохраняется годами
- ✓ Выдерживает нагревание до 50°C
- ✓ Инактивируется УФ и жирорастворителями
- ✓ По резистентности носит среднее положение между ВГБ и ВИЧом

# Антигены

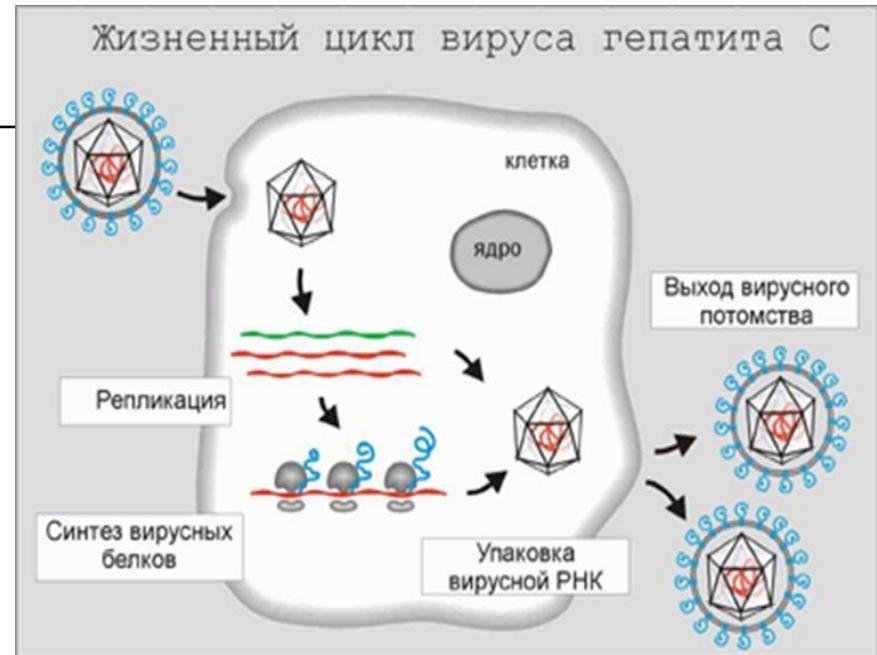
---

- ✓ Сердцевинный (Cor) – антиген
- ✓ Гликопротеины вируса
- ✓ Антигены неструктурных белков

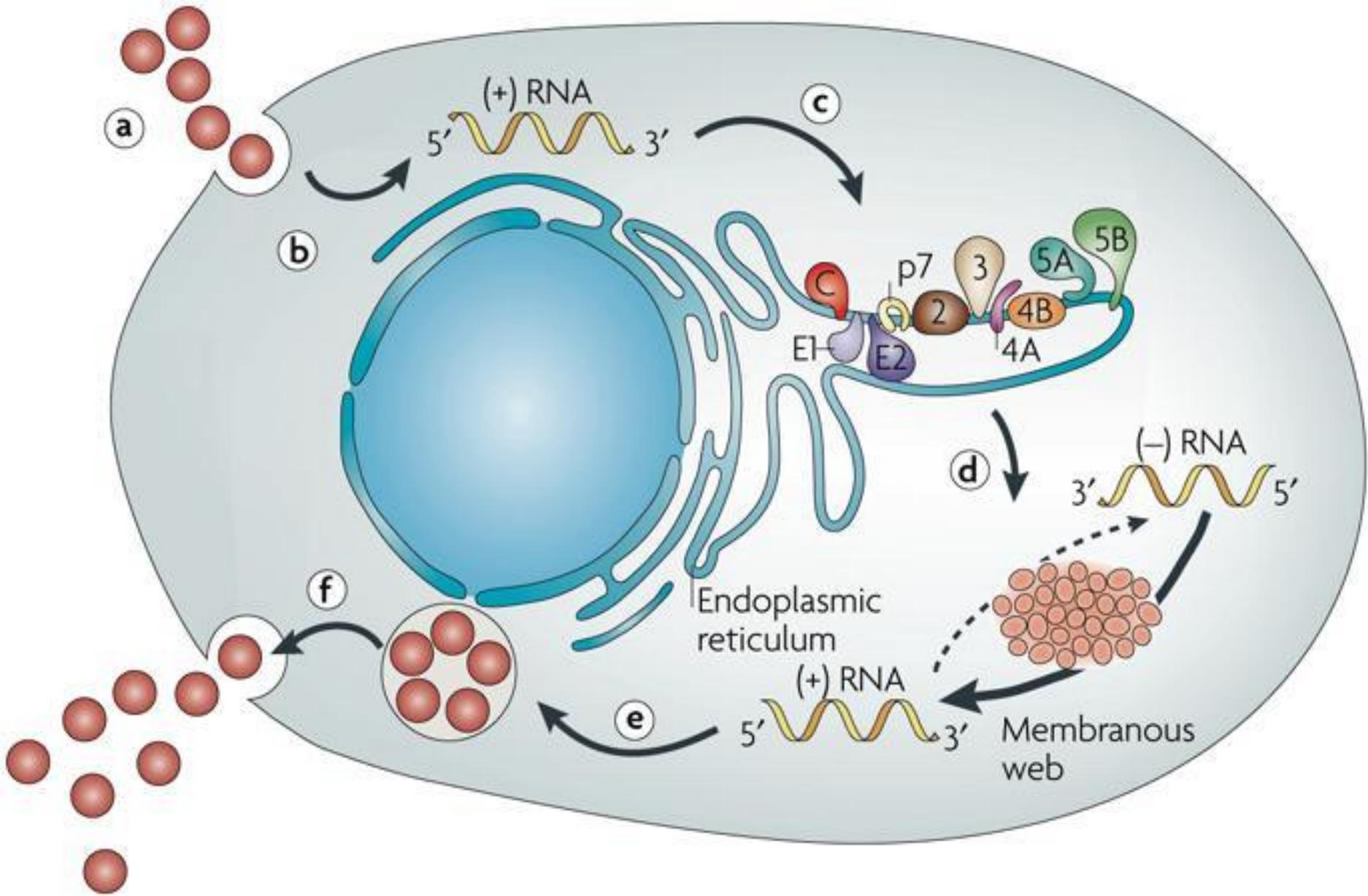


# Репликация вируса гепатита С

- Процесс репликации протекает с большим количеством «ошибок»
- Образуется большое число разных генотипов и субтипов
- В организме конкретного пациента вирус всегда присутствует в виде набора квазивидов
- В каждом квазивидовом наборе есть главный, преобладающий вариант
- Наиболее стабильны нетранслируемые 5' и 3'- участки 5NTR и 3NTR.



- Наиболее изменчивы области кодирующие оболочечные белки E1 и E2 (антигенный дрейф). Это определяет длительную персистенцию вируса в организме.
- У вируса имеется также участок, состоящий из 329-341 нуклеотидов, который определяется практически у всех типов вируса
- Именно этот участок используется в ПЦР для обнаружения РНК вируса гепатита С



## Врожденные факторы защиты.



- Подавление цитотоксической активности НК клеток при хроническом ГС
- Обратимость этого процесса у пациентов, чувствительных к лечению ИФ
- НК-клетки (оранжевые) атакуют клетки, инфицированные вирусами (розовые).

## Статистика заболевания

Инфицированные вирусом гепатита С

↓ 85%

Персистирующая инфекция

Болезнь протекает бессимптомно и большинство не подозревает о заболевании

↓ 30%

Развивается серьезное хроническое поражение печени

↓ 1-5%

Смерть от цирроза или рака печени

# Патогенез гепатита С

- Инкубационный период при HCV-инфекции составляет **12 недель**.
- Клиническая картина острой инфекции отличается **малой выраженностью симптомов** (у 85-90% - без желтухи).
- Переход в хроническую форму имеет место у 50-75% больных острым гепатитом.
- У 20-25% больных с хроническим гепатитом отмечено формирование цирроза печени с развитием в дальнейшем у 3-5% гепатоцеллюлярной карциномы.
- При генотипе 1б и 1а развитие цирроза происходит чаще.
- Клиническая картина хронического гепатита характеризуется как патологией печени, так и разнообразными внепеченочными поражениями (у 40% больных)
- Среди этих проявлений – эндокринные (гипер- и гипотиреоз), гематологические (криоглобулинемия, В-лимфома), кожные (мультиформная и узловатая эритема, крапивница), суставные (артриты, артралгии), почечные (гломерулонефрит), аутоиммунные (легочный васкулит, аутоиммунный гепатит).

# Патогенез гепатита С

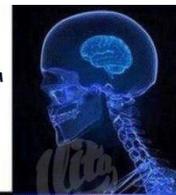
- Патогенез гепатита С обусловлен прямым цитотоксическим эффектом ВГС и иммунопатологическими механизмами.
- ВГС нарушает течение внутриклеточных процессов.
- Белок капсида обнаруживается в ядре и способен угнетать генную транскрипцию.
- ВГС также, как и ВГВ подавляет способность клеток к апоптозу, что препятствует выведению вируса из организма.
- Генетическая неоднородность ВГС способствует переходу патологического процесса в хроническую форму.
- ВГС обладает тропизмом к гепатоцитам, лимфоцитам периферической крови, эпителиальным клеткам ЖКТ, клеткам нервной системы. Гликопротеин Е2 связывается с рецептором клеток CD81.
- Отсюда наличие внепеченочных резервуаров вируса.

# Эпидемиология



- Передается непосредственно через кровь,
- Передача от матери к ребенку,
- Передача вируса через нестерильный инструмент или плохо продезинфицированный, вирус гепатита С, генотип 1, (1b - гемоконтактная инфекция)
- Передается во время полового акта, (хотя этот способ передачи вируса неоднозначен.)

Передаваться фекально-оральным путем



Передаваться через жидкости



Иметь целый ряд способов передачи, включая половой и вертикальный



# Лабораторная диагностика

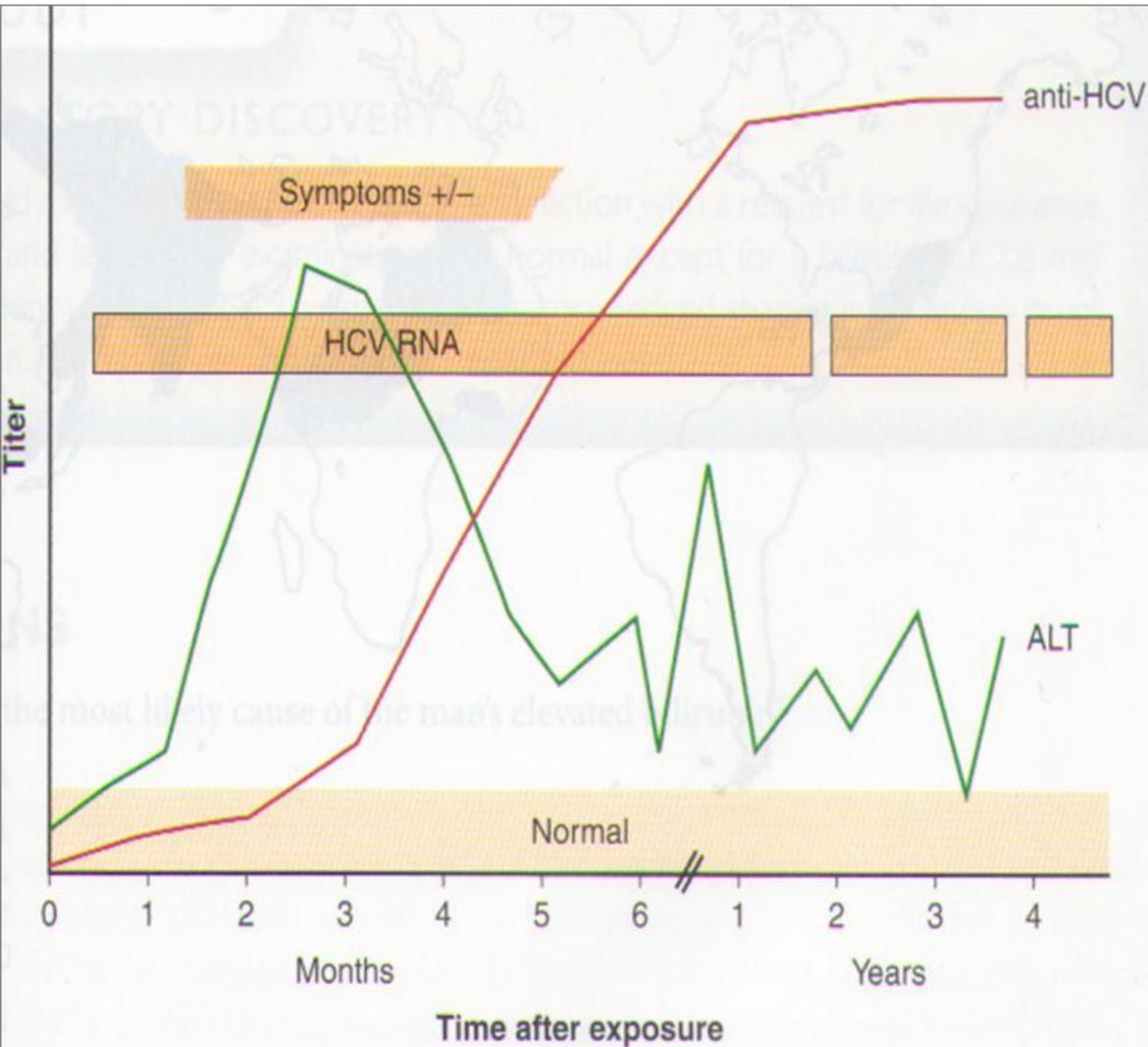
## □ Серологический метод:

- 
- Обнаружение антител против ВГС методом ИФА.

## □ Молекулярно-генетический метод:

- Выявление РНК ВГС в ОТ-ПЦР и в ПЦР в реальном времени с определением величины вирусной нагрузки и отдельных генотипов этого вируса.
- Вспомогательное значение имеет обнаружение повышения активности аминотрансфераз в 5-10 раз в крови заболевших
- Важную роль в диагностике хронического ГС играет гистологическое исследование биоптатов печени.

# Гепатит С



**FIGURE 13-14.** Sequence of appearance of viremia, alanine aminotransferase (ALT), symptoms, antibodies in acute hepatitis C virus (HCV) infection, and progression to chronic infection..

## Иммунитет

---

- **Иммунитет после перенесенного заболевания не формируется?**
- **Иммунный ответ гуморальный и клеточный задерживается и не препятствует вирусемии.**
- **Инфекция может протекать без сероконверсии?**
- **Вирусспецифические антитела не предотвращают реинфекцию у человека и шимпанзе.**
- **Антитела нейтрализуют вирус *in vitro*, взаимодействуя с гликопротеином E2.**

## Лечение и профилактика

- **ЛЕЧЕНИЕ:** интерфероны, индукторы интерферонов, химиопрепараты, иммуномодуляторы.

---

- Альфа-интерфероны
- ?« Интрон А» - рекомбинантный альфа-2в ИФ?
- ?«Вэллферон» – природный человеческий лейкоцитарный ИФ.?
- Пролонгированные альфа-ИФ («ПЕГИНТРОН», «ПЕГАСИС»)
- Рибавирин, ацикловир (аналоги нуклеозидов)
- Сочетание альфа-ИФ и химиопрепаратов.
- Побочные явления терапии отмечаются у 20% больных хроническим ГС – анемия, тяжелая депрессия, острый психоз, диспептические явления, аллергические реакции и др.

## Лечение и профилактика

---

- Индукторы интерферона: ЦИКЛОФЕРОН, НЕОВИР, АМИКСИН.
- Индуктор интерферона и иммуномодулятор ГЕПОН, ПОЛИОКСИДОНИЙ, ТИМОГЕН.
- ПЭГИНТРОН (пэгилированный интерферон альфа-2а) в комбинации с РЕБЕТОЛОМ (рибавирин)– успешно используют при лечении хронического гепатита С.
- **Эффект терапии зависит от генотипа вируса: у больных со 2 и 3 генотипом HCV - болезнь считается курабельной, 1 генотип – трудно поддается лечению.**



## Профилактика

---

- **Вакцины против ГС не разработаны, ведется поиск эффективных специфических иммуноглобулинов.**

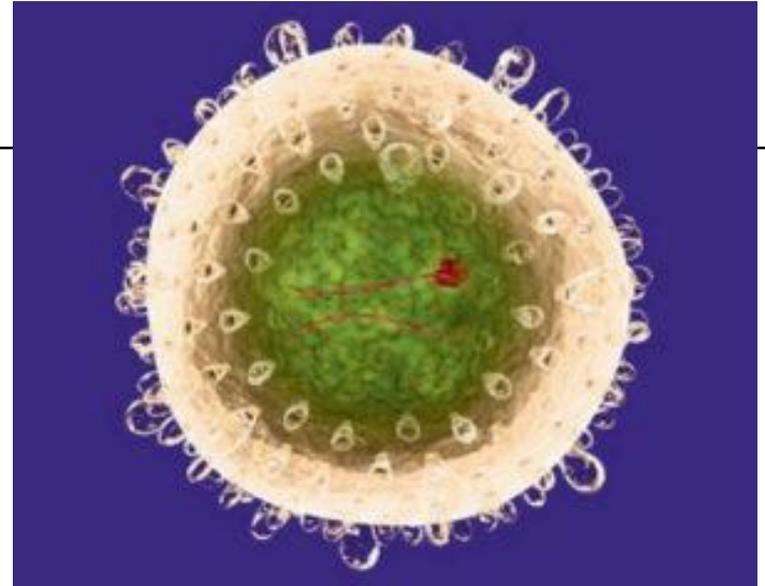


---

# Гепатит G

# ВГГ

- Оболочечный вирус из семейства Flaviviridae
- Геном –РНК
- В отличие от гепатита С, вид G характеризуется относительной гомогенностью генома на уровне последовательности нуклеотидов, т. е. его способность к мутации невысока.
- 

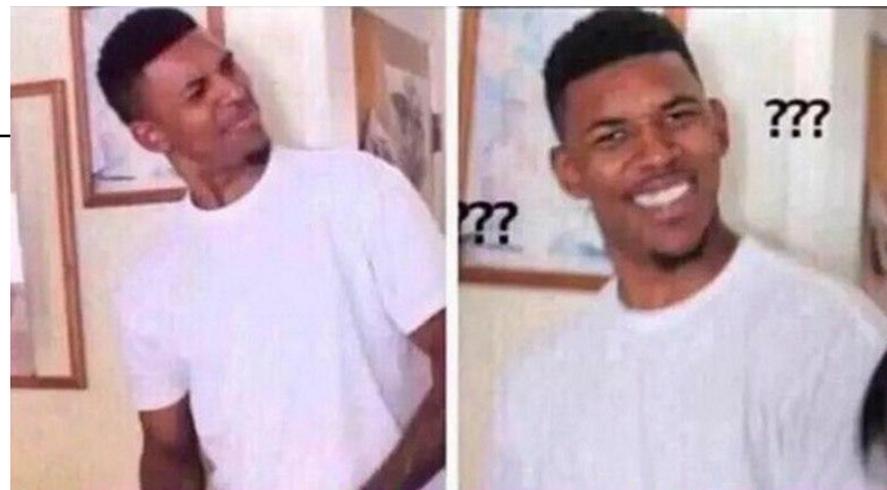


# Репликация

---

Остаются неясными вопросы патогенеза вируса, в частности:

- о месте репликации в организме;
- об оказании прямого гепатотропного действия на печень
- о способности



# Клиника:

---

При вирусном гепатите g возможно несколько вариантов течения болезни. Чаще всего встречается бессимптомное течение, при котором тревожные признаки начинают беспокоить человека лишь на поздних этапах развития болезни. Чаще всего через 20–30 дней после заражения возникают следующие симптомы:

- значительное повышение температуры тела вплоть до 39 градусов;
- сильный озноб и неконтролируемые сокращения мышц;
- тошнота и рвота;
- слабость организма, сопряженная с отсутствием аппетита;
- понос и прочие признаки интоксикации организма;
- желтушность кожных покровов

**Имеется фульминантная форма (как правило коинфекция с ВГС)**



# Лабораторная диагностика:

---

- Молекулярно-генетические методы:  
Обнаружение –РНК ВГГ

# ¿Гепатит F?

---

- В 1994 году предположительно новые вирусные частицы были обнаружены в стуле после трансфузии, гепатита А, гепатита В, гепатита С, гепатит Е не страдающих пациентов.
- Инъекция этих частиц в кровотоки индийских макаков-резусов вызывала гепатит, и вирус был назван вирусом гепатита F или Тога.
- Дальнейшие исследования не подтвердили наличие вируса, и он был исключен как причина инфекционного гепатита

# TTV

---

- TTV - это небольшой вирус **без оболочки, содержащий циклическую ДНК**. По геномной организации TTV схож с патогеном животных CAV (chicken anemia virus) из семейства Circoviridae. Таким образом, TTV является первым цирковирис-подобным вирусом, обнаруженным у человека. На сегодняшний день вирус отнесен к новому роду Anellovirus.
- TTV вызывает долгую, практически пожизненную виремию у большинства людей независимо от возраста, состояния здоровья и других параметров. . Инфекция носит персистирующий характер, реплицирующийся вирус присутствует в самых разных участках организма, включая костный мозг, лимфоидную ткань, легкие и печень
- Эти вирусы в настоящее время не считаются причиной заболеваний у людей. Инфекция этими вирусами ведет к пожизненной виремии, и их возможная связь с болезнью остается под вопросом. Более высокие, чем обычно, вирусные нагрузки были связаны с тяжелыми идиопатическими воспалительными миопатиями, раком и волчанкой..

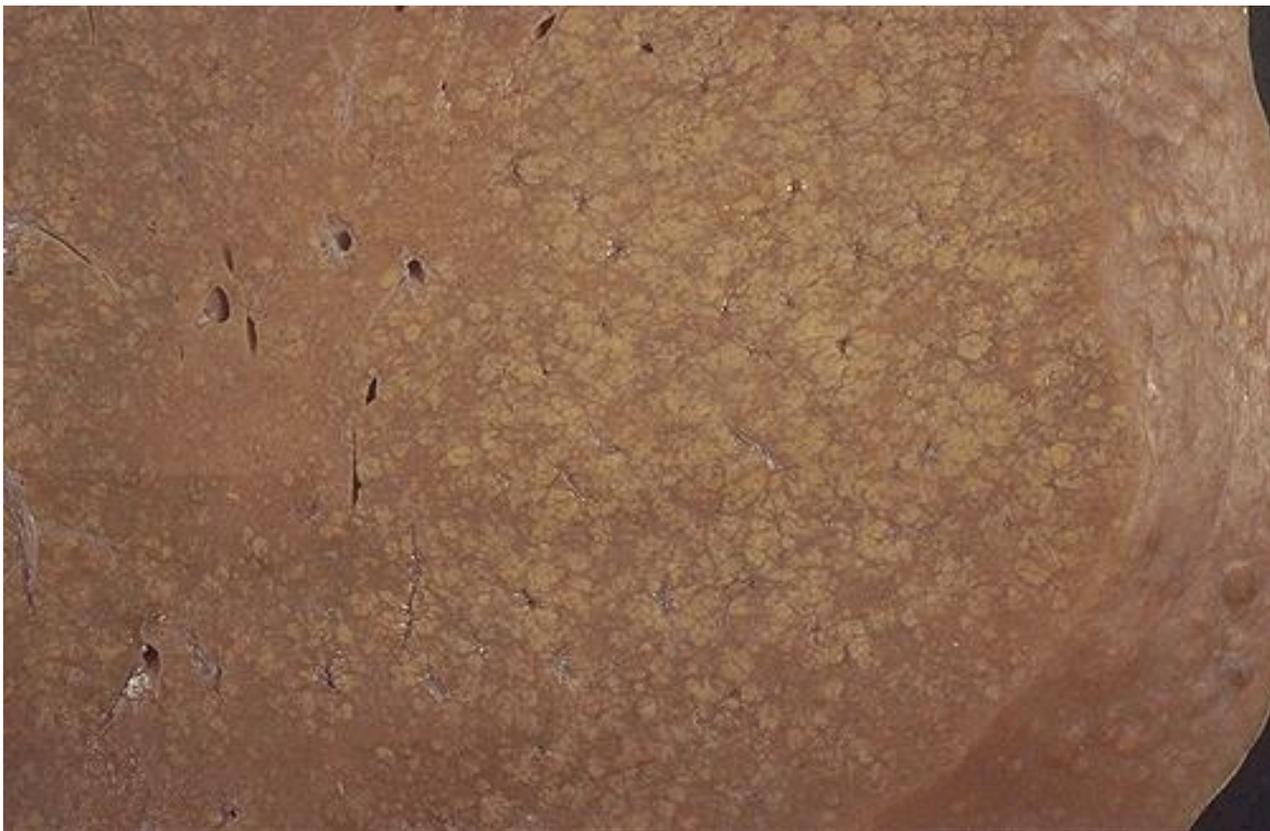
# SEN

---

- **SEN-вирус - безоболочечная частица, содержащая кольцевую одноцепочечную ДНК.** По физико-химическим и структурным характеристикам SEN-вирус отнесён к семейству *Circoviridae* (как и TTV). Имеет несколько генотипов, наиболее часто выявляются генотипы D и H.
- Исследования, проведённые в различных странах и регионах мира, показали высокий уровень распространения вируса среди различных групп населения. Чаще всего он выявлялся у пациентов, перенёсших операции на сердце, получавших гемотрансфузии и заболевших далее острым гепатитом ни А ни Е (83,3%); больных хроническими гепатитами ни А ни Е (68%).
- В группе лиц, имеющих повышенный риск инфицирования вирусами гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителя, частота обнаружения ДНК SEN-вируса в 2-3 раза выше частоты выявления его у первичных доноров.
- до сих пор нет твердых доказательств того, что инфекция SEN-V либо вызывает гепатит, либо ухудшает течение сосуществующей болезни печени. Тем не менее, SEN-V, по-видимому, передается путем переливания крови, и дальнейшие исследования могут более подробно раскрывать его роль в будущем.

## Немножечко морфологии :З

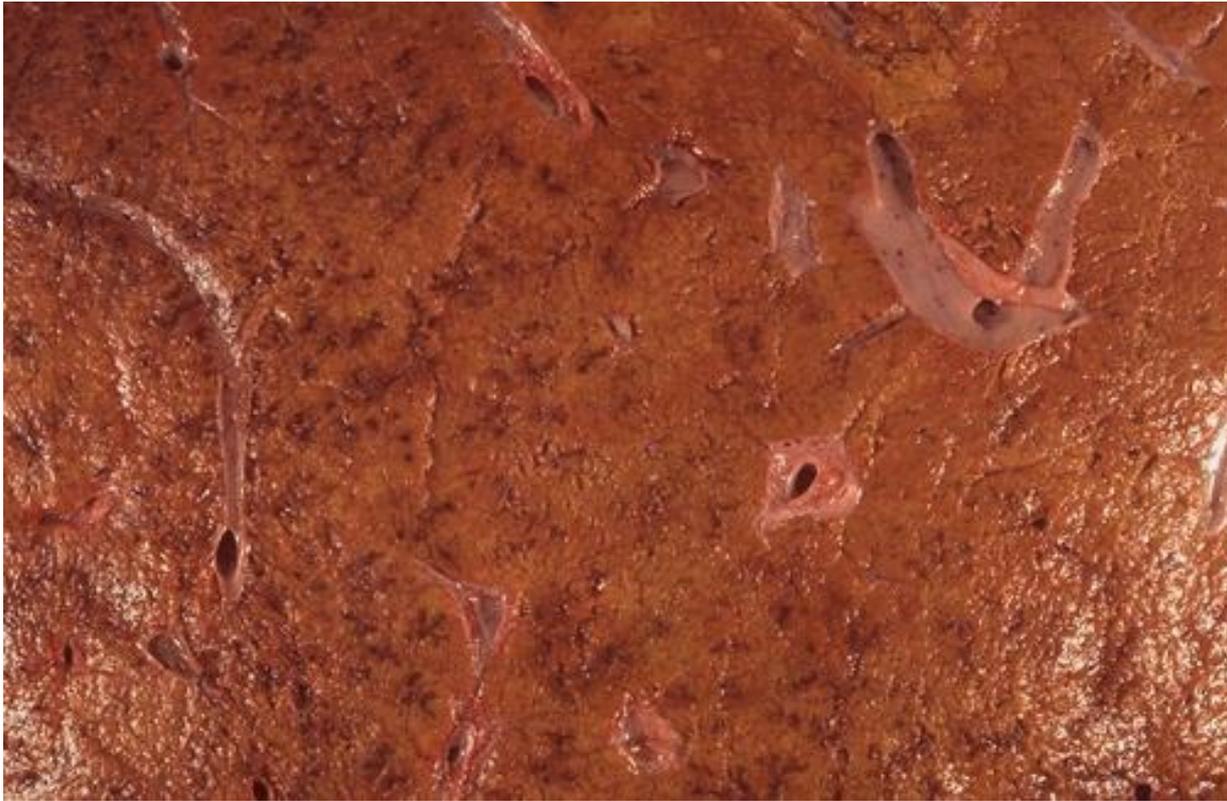
---



области некроза и коллапса долек печени, которые здесь видны как нечеткие области бледно-желтого цвета. Такой некроз возникает при гепатите.

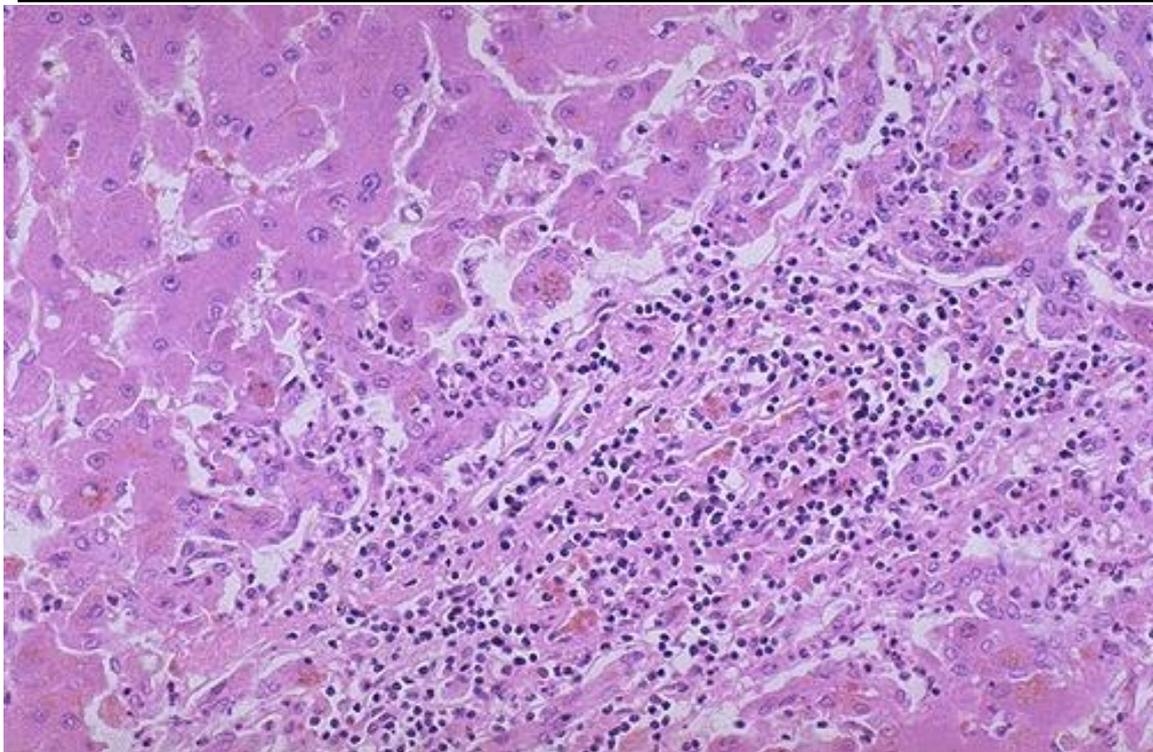
# Немножечко морфологии :З

---



Видны множественные  
Очаги кровоизлияний  
Темнокрасного цвета, а  
также мелкая зернистость  
обусловленная  
некрозами/некробиозами  
Гепатоцитов и развитием  
фиброза

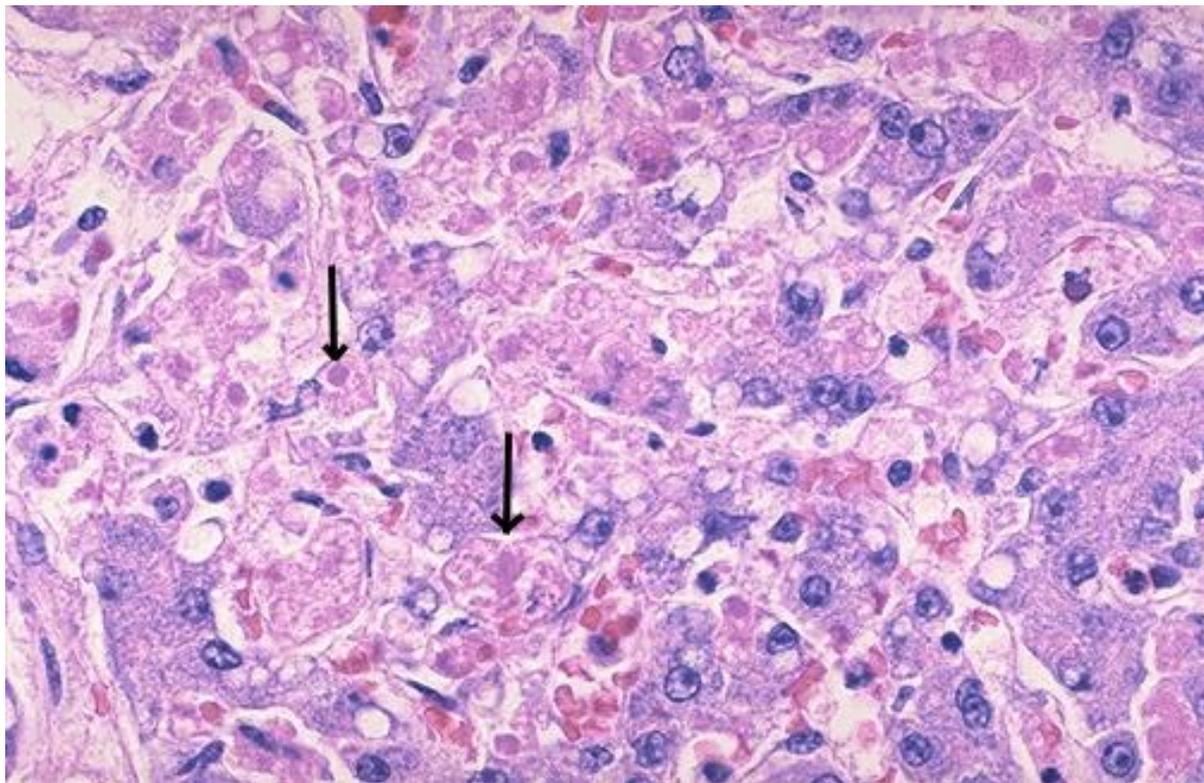
## Немножечко морфологии :З



Видны  
некрозы/некробиозы  
гепатоцитов, а также  
выраженный  
лимфоцитарный  
инfiltrат между баллок  
гепатоцитов.

# Немножечко морфологии :З

---



Стрелка справа –  
Балонная дистрофия  
гепатоцита  
Стрелка слева – так  
называемое апоптозное  
тело

На этом все 😊

---

