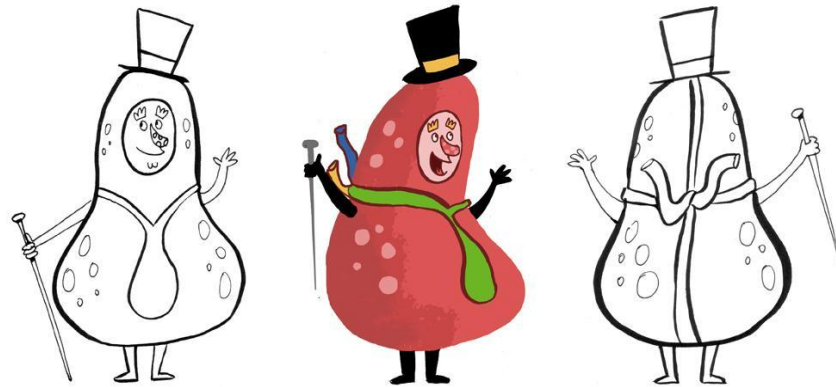


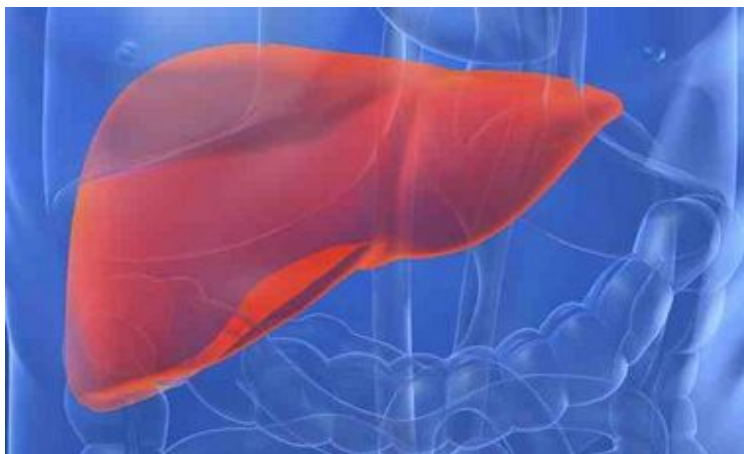
Вирусы гепатита человека

Вирус гепатита А (ВГА, HAV)



LIVER

Иммунологическое повреждение



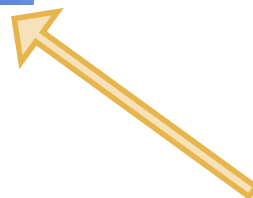
Инфекции:

- Бактериальные
- Вирусные
- Грибковые
- Протозойные

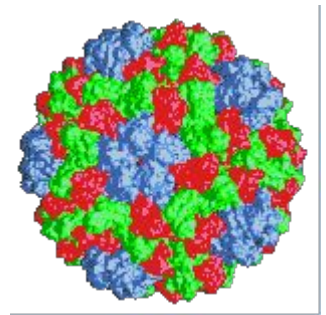


Токсическое повреждение:

- Алкогольное
- Лекарственное
- Яды/химикаты



- Вирусный гепатит А (ВГА) – антропонозное инфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, первичным поражением печени и синдромом интоксикации

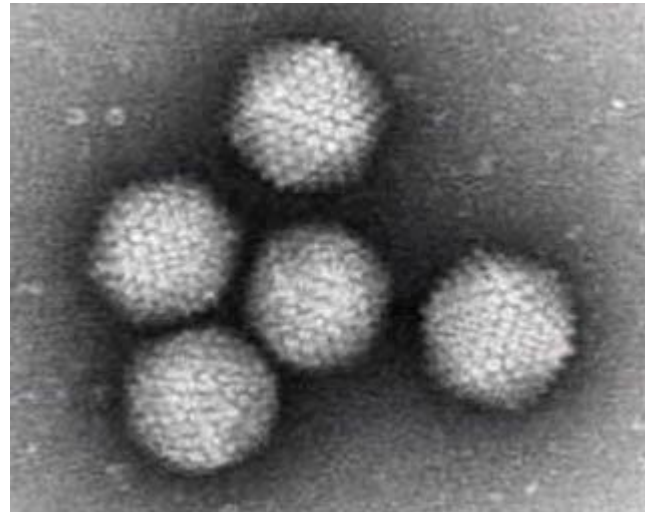


ВГА. Таксономическое положение.

Семейство **Picornaviridae**

Род **Hepatovirus**

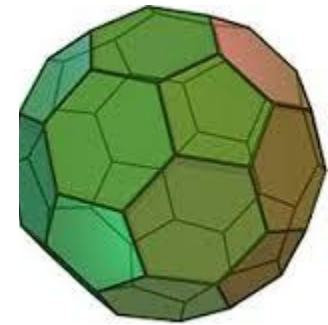
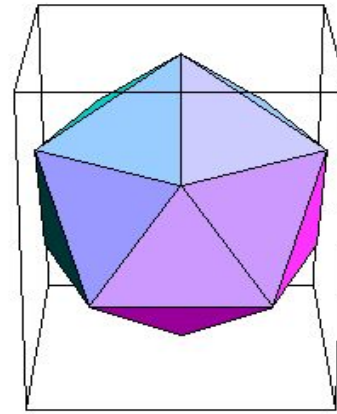
Вид **Вирус гепатита А (ВГА, HAV)**



ВГА. Электронная
микрофотография

ВГА. Морфология вириои

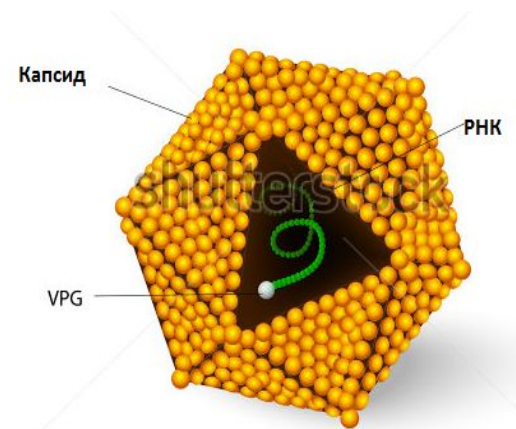
- Маленький, безоболочечный
- При иммуноэлектронной микроскопии выявлены частицы двух типов «пустые» (без РНК) и «полные» диаметром 27–32 нм
- Капсид икосаэдрической симметрии
- Расположен непосредственно вокруг РНК



Икосаэд
р

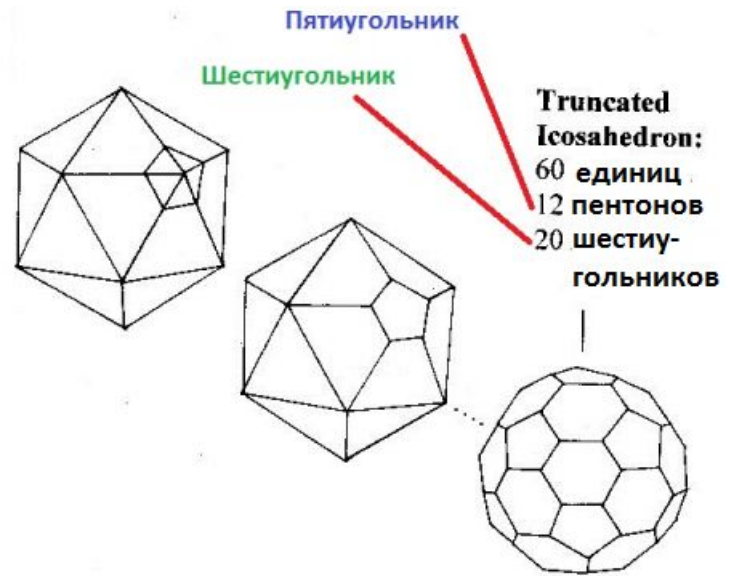
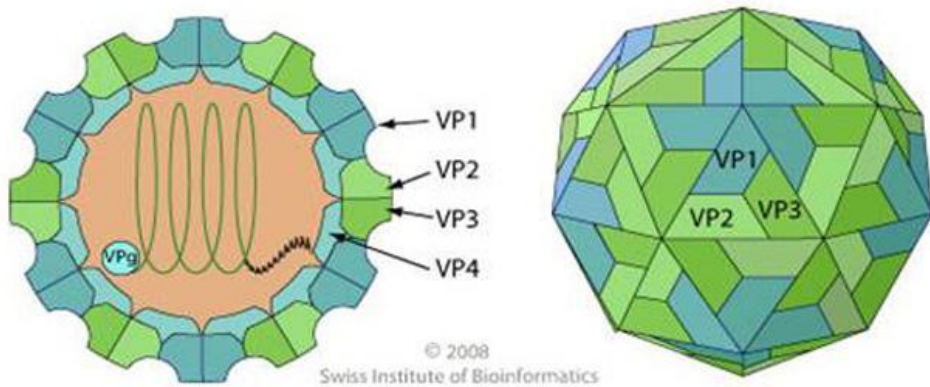


Сферическая
форма
вириона

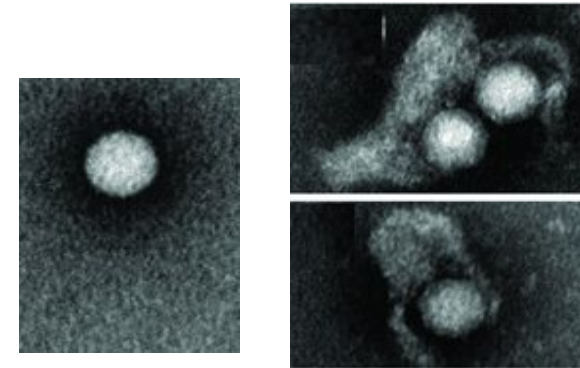
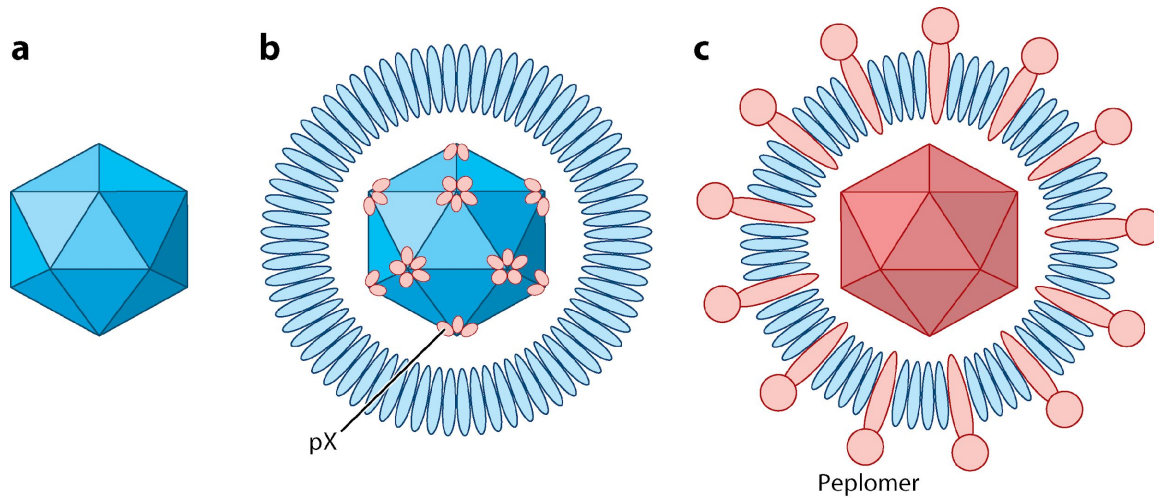


В1 А. Морфология вириона


- Капсид образован 4 структурными белками: VP1, VP2, VP3
- Белок VP4 расположен на внутренней стороне и необходим для сборки капсида, не определяется в зрелом вирионе
- VP1+ VP2+ VP3+ VP4= протомер
- 5 протомеров= пентамер
- 12 пентамеров= капсид



VI A. Морфология вириона



Электронная
микрофотография

 Feng Z, et al. 2014.
Annu. Rev. Virol. 1:539–60

a – безоболочечный вирион

b – квази-оболочечный вирион eHAV

c – оболочечный вирус

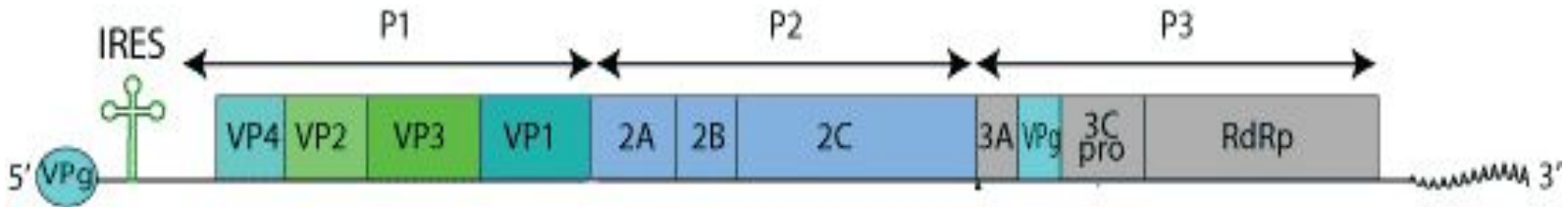
Квази-оболочечный вирион:

- не имеет вирусных гликопротеинов в липидной оболочке
- содержит уникальный VP1pX белок

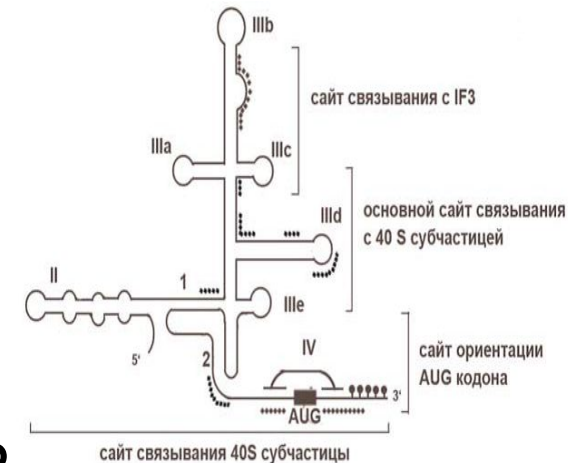
- Безоболочечные вирионы обнаруживаются в желчи и испражнениях, что обеспечивает большую устойчивость во внешней среде.
- В крови вирус гепатита А представлен в квази-оболочечной форме eHAV (англ. enveloped – оболочечный).
- У настоящих оболочечных вирусов липидная оболочка обязательно содержит вирусные гликопротеины, eHAV не имеет таковых, не содержит в составе капсида VP1, а в состав пентамера входит уникальный белок VP1pX.
- Клеточная протеаза вырезает pX из VP1 на завершающей стадии вирусного морфогенеза.
- Сама липидная оболочка имеет клеточное происхождение.

Организация генома ВГА

Организация генома ВГА



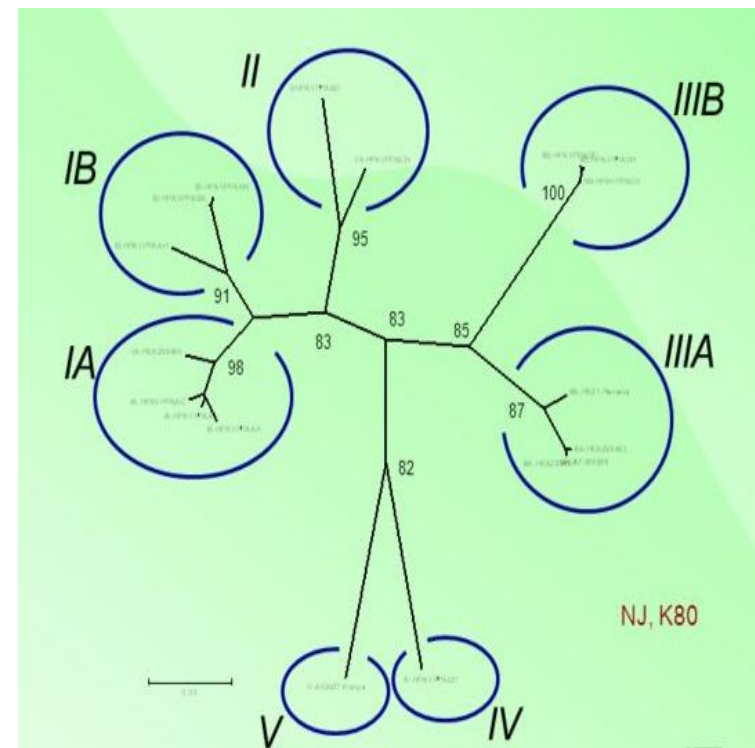
- Геном: однонитевая +РНК (выполняет матричную функцию)
- Одна рамка считывания
- 5'-НТР (5'-нетранслируемая область):
 - самый консервативный участок
 - Связан с вирусным белком VPg
 - Является критичным для репликации Р₁, Р₂, Р₃
 - Содержит структуру IRES – внутренний сайт посадки рибосом
- P1, P2, P3 – рамка считывания
- 3'-НТР- короткая, заканчивается



IRES
(англ. *Internal Ribosome Entry Site*)

Гетерогенность генома ВГА

- Геном НАV обладает высокой стабильностью
- 1 серотип
- 5 генотипов по результатам секвенирования РНК ВГА различных штаммов вируса
- ВГА, различающиеся по последовательностям от 15 до 25%, - **генотипы** вируса, различия в 7,5% внутри генотипа - **субтип** ВГА.



Взаимосвязь генотипов ВГА

В нашей стране доминирует IA, при этом выявляемые субтипы IA и IIIA могут быть как эндемичными, так и завозными.

Резистентность вируса

Один из наиболее устойчивых вирусов человека к факторам внешней среды

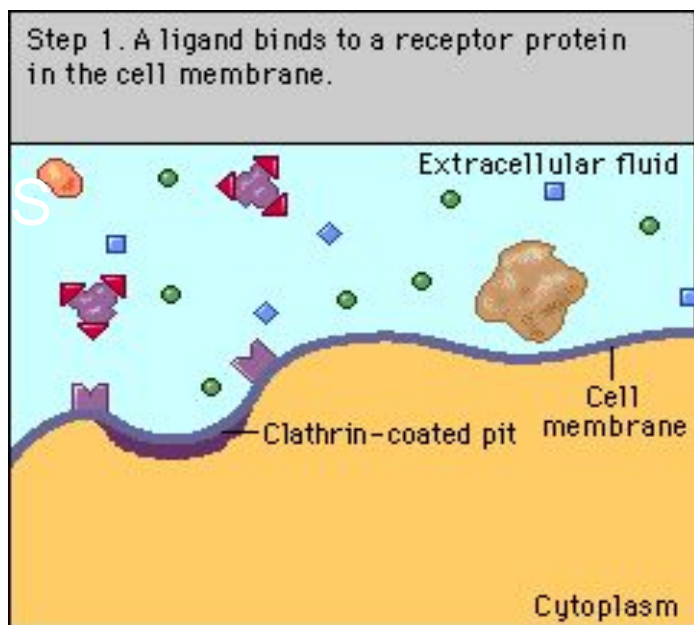


HEPATITIS A VIRUS

Устойчив к:	Чувствителен к:
Кислым рН Жировым растворителям Низким температурам Кипячению	Формалину Хлору Ультрафиолету

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

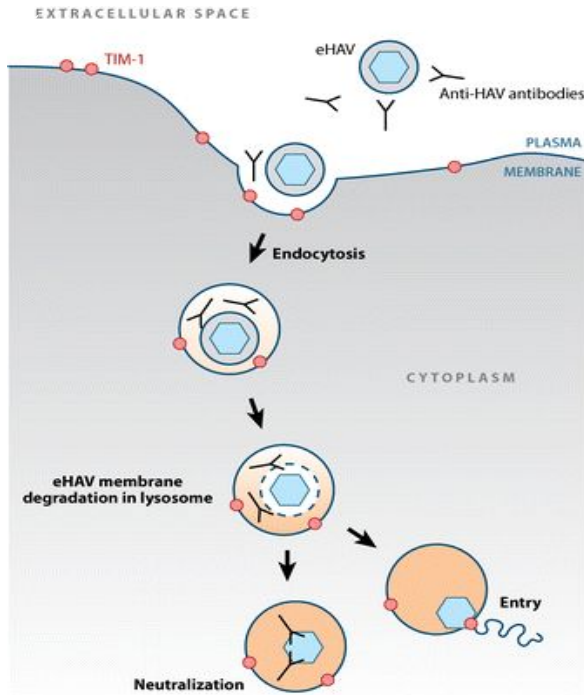
Взаимодействие с клеткой



- Вирус проникает в клетку путём **виропексиса** (рецептор-опосредованный эндоцитоз)

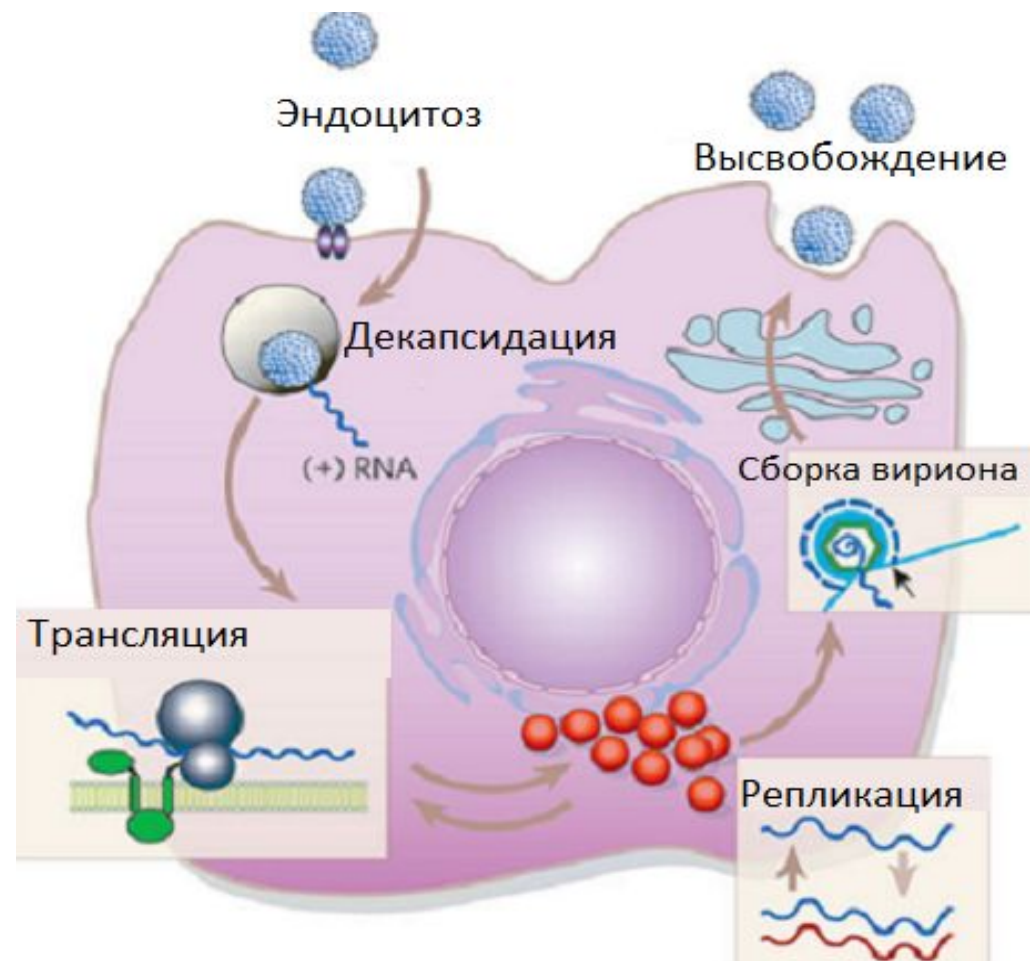
- ВГА взаимодействует со специфическим рецептором **HAVCR1** (*Hepatitis A virus cellular receptor 1*, также известным, как **TIM1** (*T-cell immunoglobulin and mucin domain 1*))
- TIM-1 связывает фосфатидилсерин и таким путем ускоряет проникновение в клетку некоторых оболочечных вирусов (например, вируса Эбола), предполагается, что такой механизм задействован в проникновении квази-оболочечных вирионов ВГА

Жизненный цикл вируса. Первичная трансляция



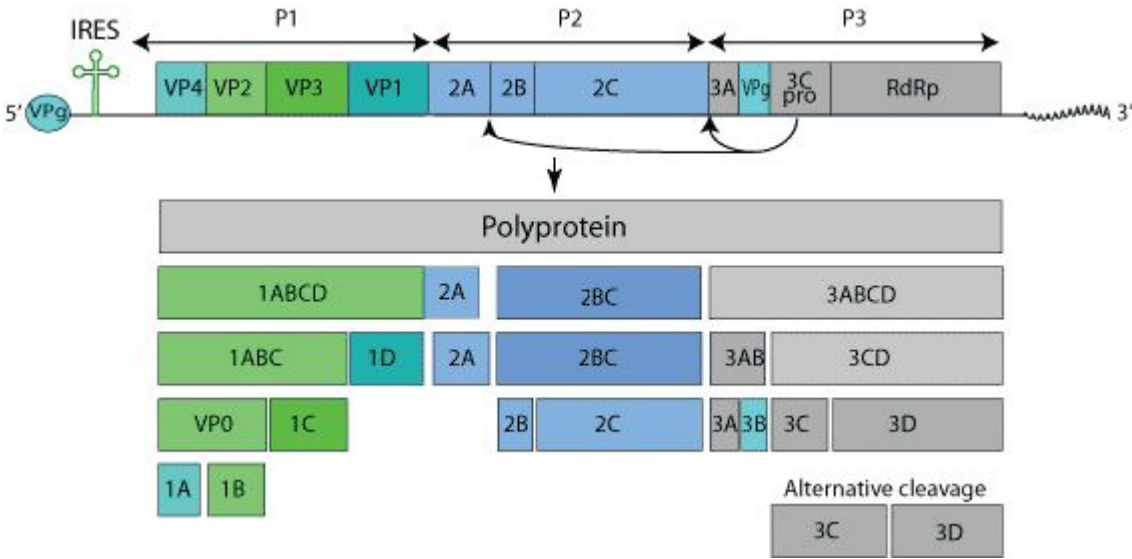
Feng Z, et al. 2014.
Annu. Rev. Virol. 1:539–60

Эндоцитоз квази-оболочечных вирионов и высвобождение вирусного генома

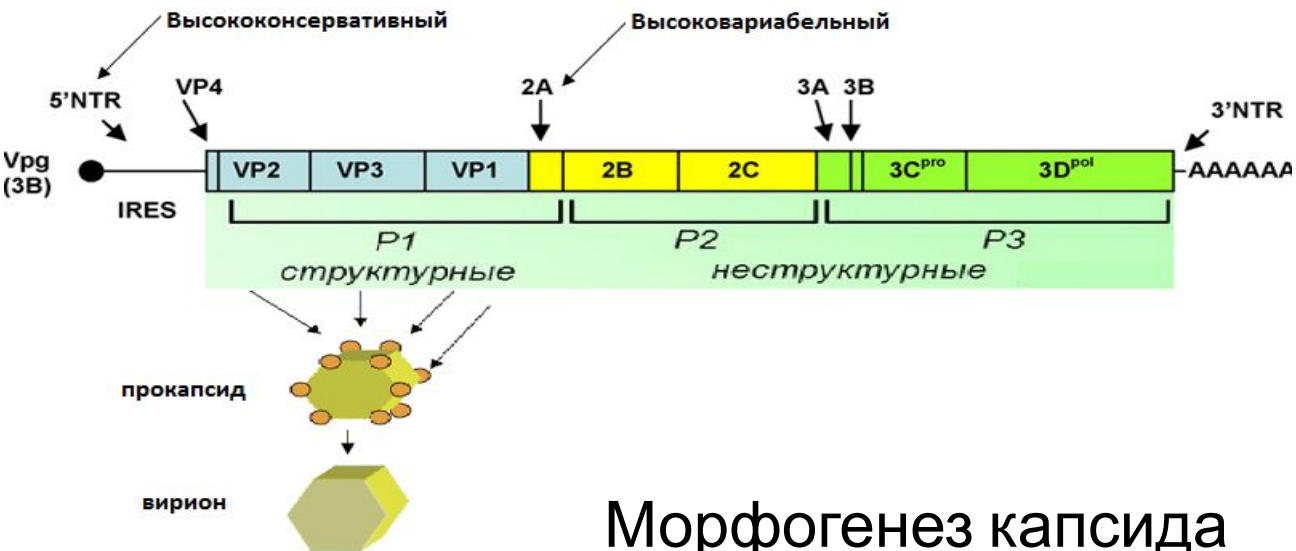


Жизненный цикл ВГА

Процессинг полипротеина

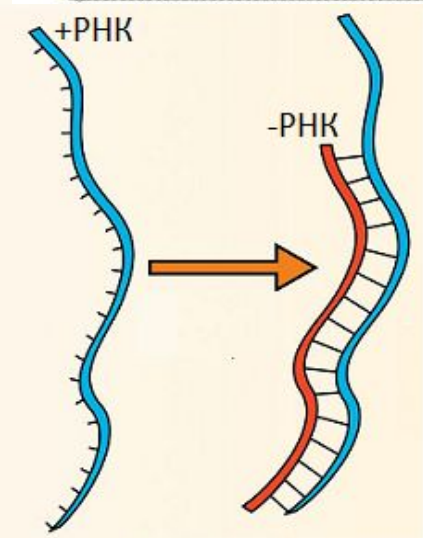
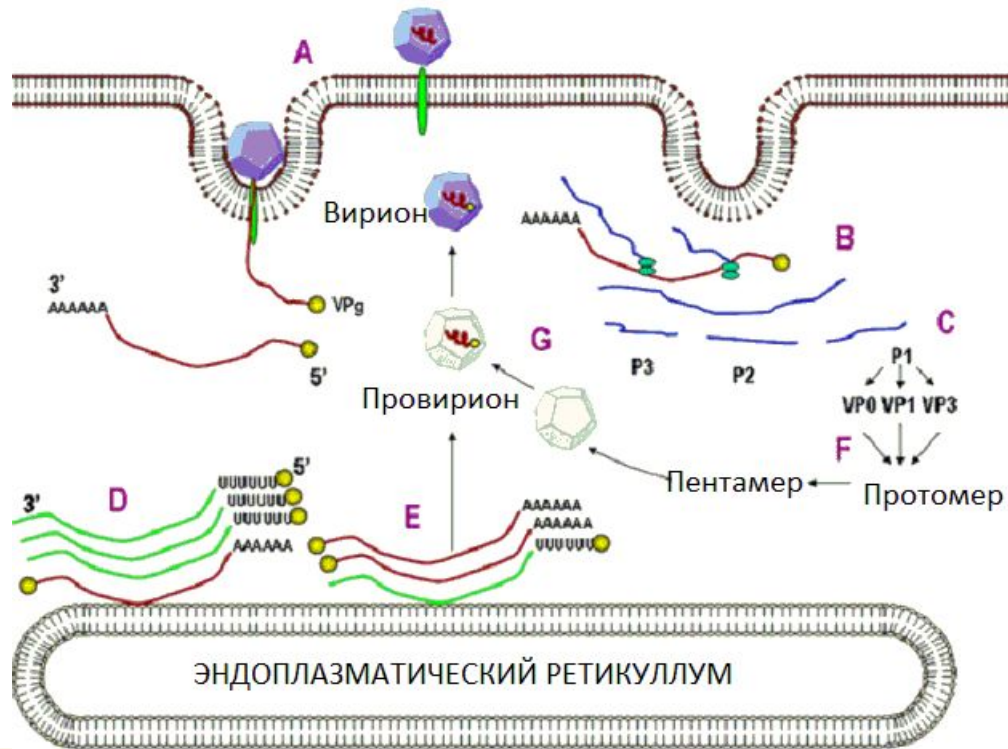


Расщепление полипептида-предшественника на отдельные структурные и неструктурные белки под действием протеиназы 3С



Морфогенез капсида

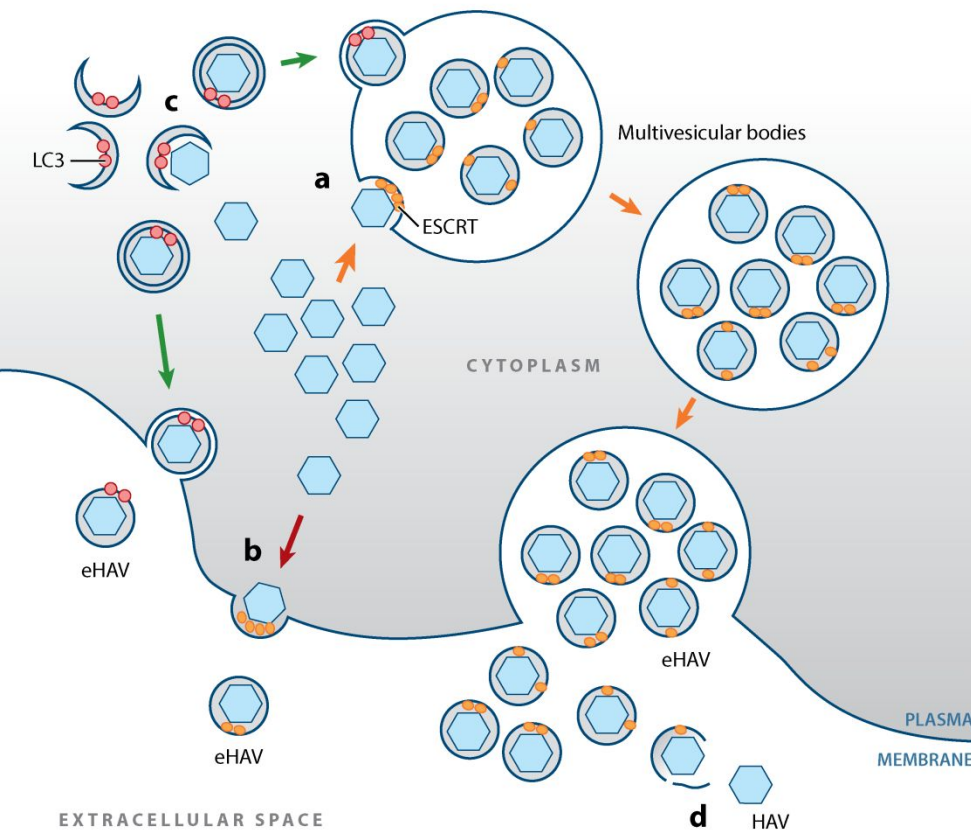
Стратегия репликации



Образование участков двунитевой РНК в ходе репликации

- Связывание вируса с клеточным рецептором
- Трансляция на матрице вирусной +РНК
- «Разрезание» полипротеина
- Репликация геномной РНК, ассоциированной с вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой и мембраной ЭПР, с образованием «минус» копий. VPg минус копии также располагается на 5' конце (полиурацил конец)
- На матрице негативной копии образуются +РНК – геномные РНК, которые

Биогенез eHAV и HAV



Feng Z, et al. 2014.
Annu. Rev. Virol. 1:539–60

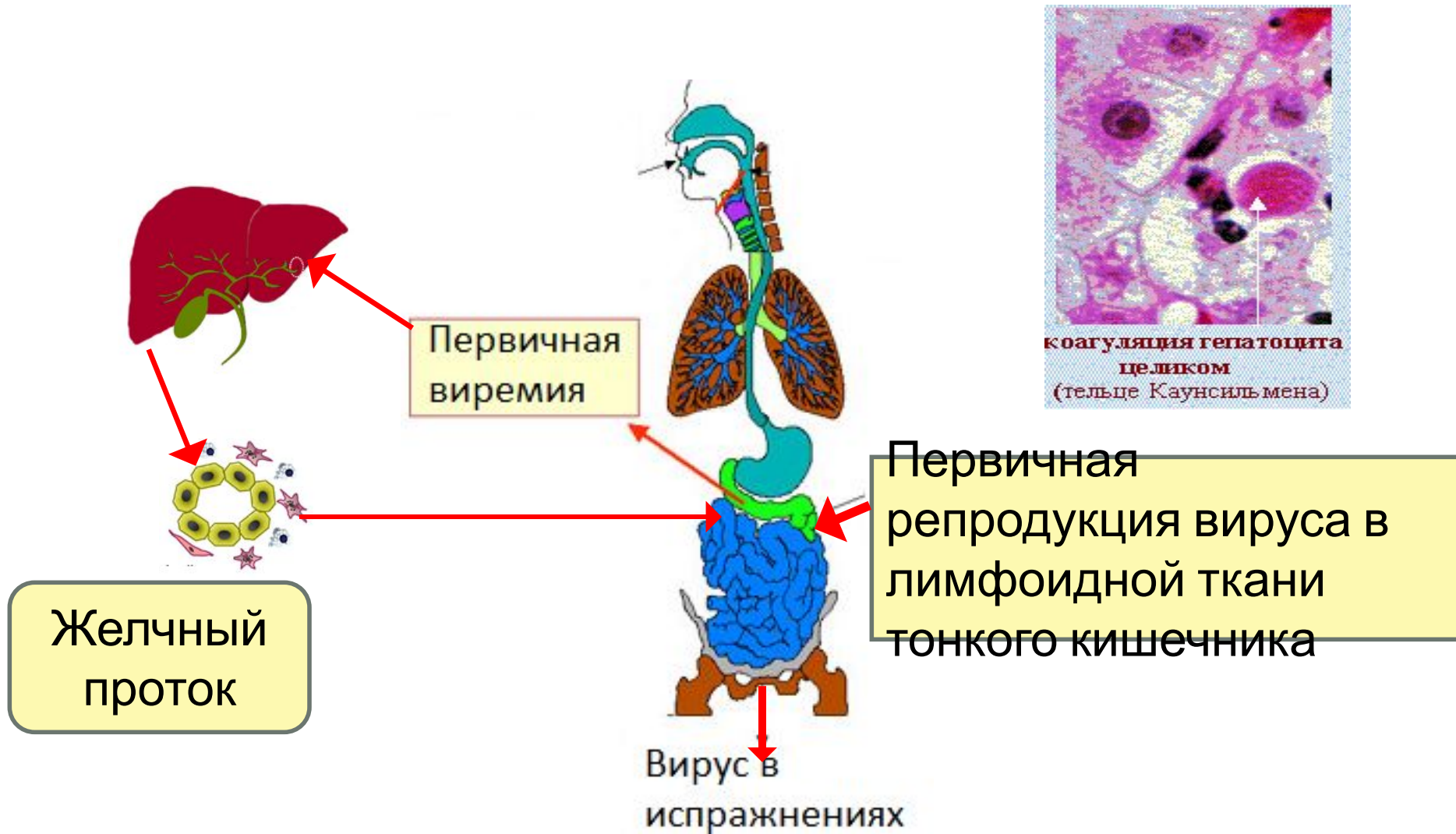
ESCRT- endosomal-sorting complexes required for transport

Собранные ВГА капсиды используют клеточные белки, обеспечивающие транспорт, и отпочковываются:

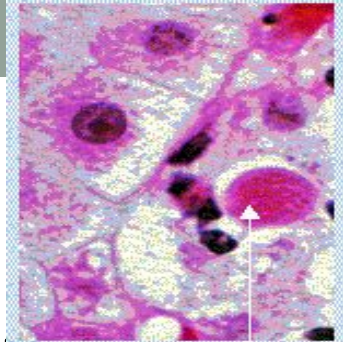
- от мультивезикулярных образований (оранжевая стрелка)
- от плазматической мембраны (красная стрелка)

eHAV частицы могут утрачивать липидную оболочку и превращаться во внеклеточном пространстве в безоболочечный вирус

Патогенез



Репликация вируса гепатита А



коагуляция гепатоцита
целиком
(тельца Каунсильмена)

Тельца
Каунсильмена

а -
гепатоциты в
состоянии
апоптоза.

- Вирус локализуется в цитоплазме гепатоцитов
- 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.

- ❑ Различают типичное и атипичное течение заболевания.
- ❑ При **типичном течении** заболевание развивается циклично с постепенной сменой периодов заболевания.
- ❑ Выделяют четыре периода в течении заболевания:
 - ❑ инкубационный(15-45 дней),
 - ❑ продромальный(5-7 дней),
 - ❑ период разгара(5-20 дней)
 - ❑ период реконвалесценции(4-6 недель).



- ❑ К **атипичным формам** относятся субклиническая, стёртая и безжелтушная.
- ❑ По **степени тяжести** выделяют лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую формы заболевания.
- ❑ По **течению заболевания** различают острую и затяжную
- ❑ у детей до 5 лет (80%) – асимптоматическое. У взрослых клинические признаки наблюдаются у 50-80% инфицированных.
- ❑ Хронизации нет.





Основными особенностями современного гепатита А являются:

- увеличение среди заболевших удельного веса взрослых, в том числе старших возрастных групп;
- частое сочетание с хронической алкогольной интоксикацией, хроническими гепатитами В и С, ВИЧ-инфекцией;
- наличие холестатического синдрома и аутоиммунного компонента;
- более частое развитие среднетяжелой, тяжелой и фульминантной форм;
- склонность к затяжному течению с обострениями и рецидивами.



- ❑ Антигены вируса вирусного гепатита А проявляют *высокую иммуногенность*:
 - ❑ активация иммунной системы начинается с момента внедрения возбудителя;
 - ❑ антитела появляются в инкубационном периоде

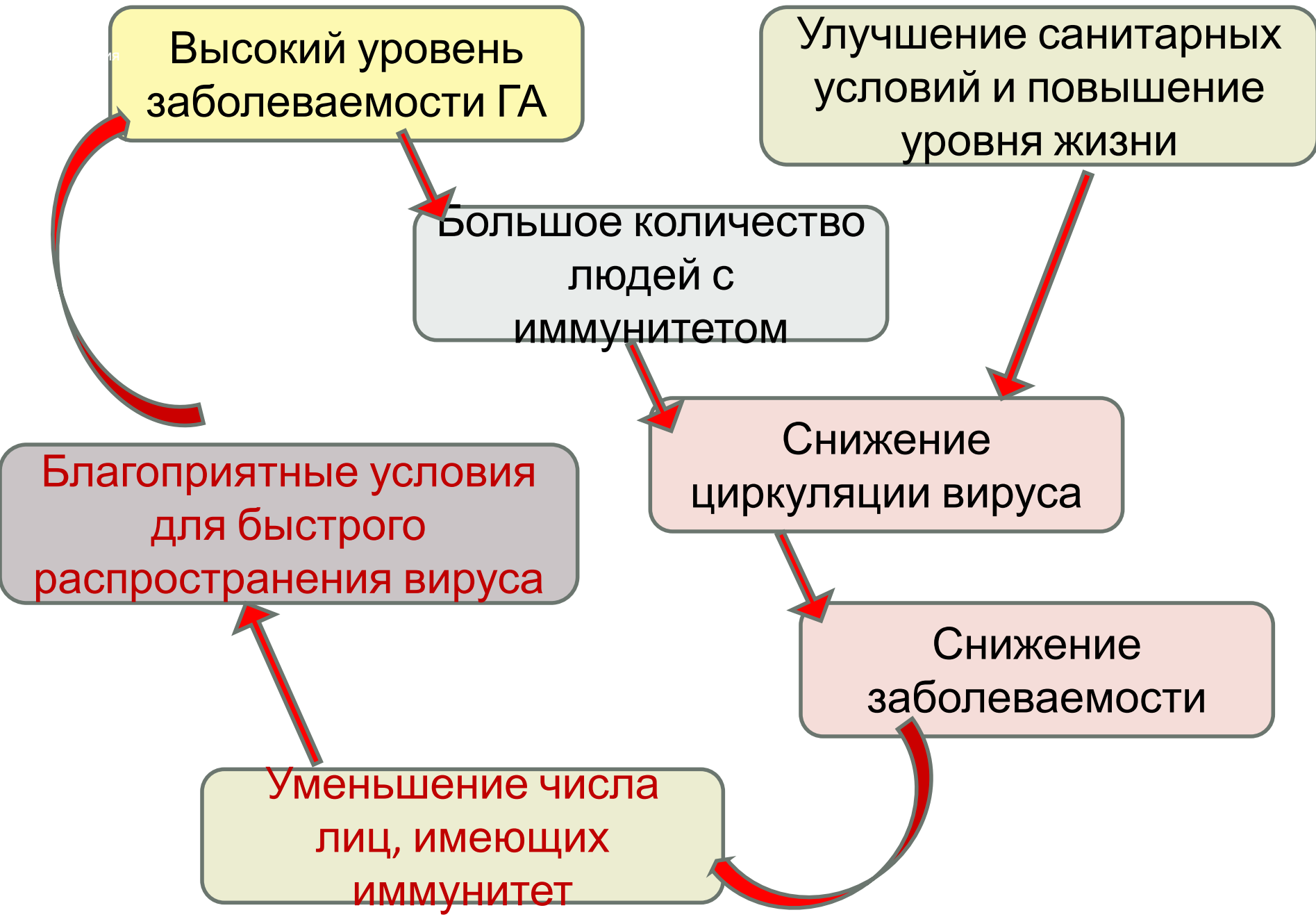
- ❑ После перенесенного заболевания формируется *стойкий напряженный пожизненный иммунитет*

Эпидемиология

- **Антропоноз**
- **Сезонность** – осенний подъем заболеваемости
- **Источник инфекции** – больные острой формой (главным образом, с безжелтушными вариантами болезни)
- Типичная кишечная инфекция с **фекально-оральным механизмом передачи** возбудителя.
- **Пути передачи:** водный, пищевой и бытовой.



Эпидемиология



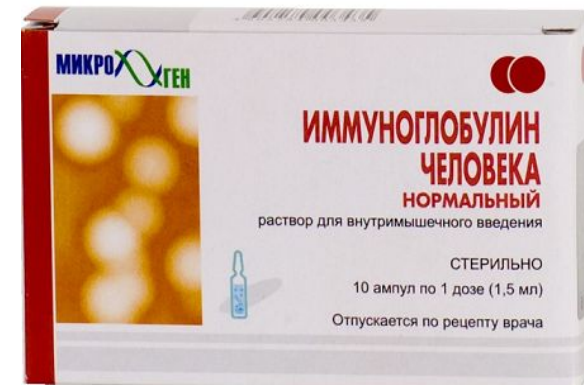
Лечение и профилактика

Вакцинация

- инактивированные формальдегидом вирусы ВГА
- поствакцинальный период после введения бустерной дозы – более 15 лет

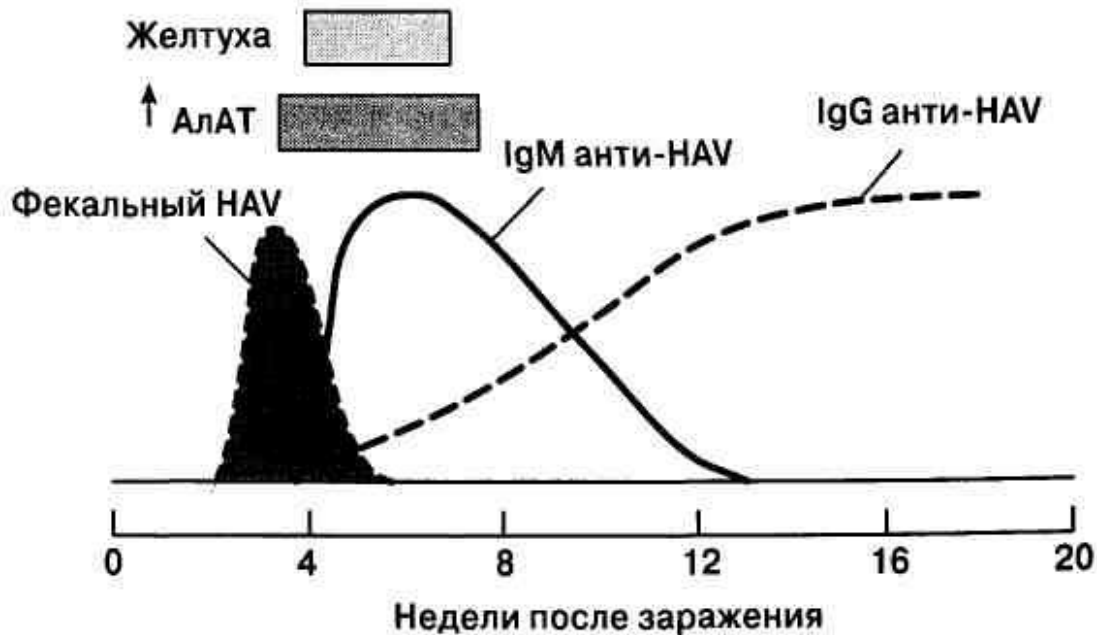
Пассивная иммунопрофилактика

- Внутримышечное введение иммуноглобулина до заражения вирусом или в раннем инкубационном периоде
- Продолжительность пассивного иммунитета 5-6 месяцев



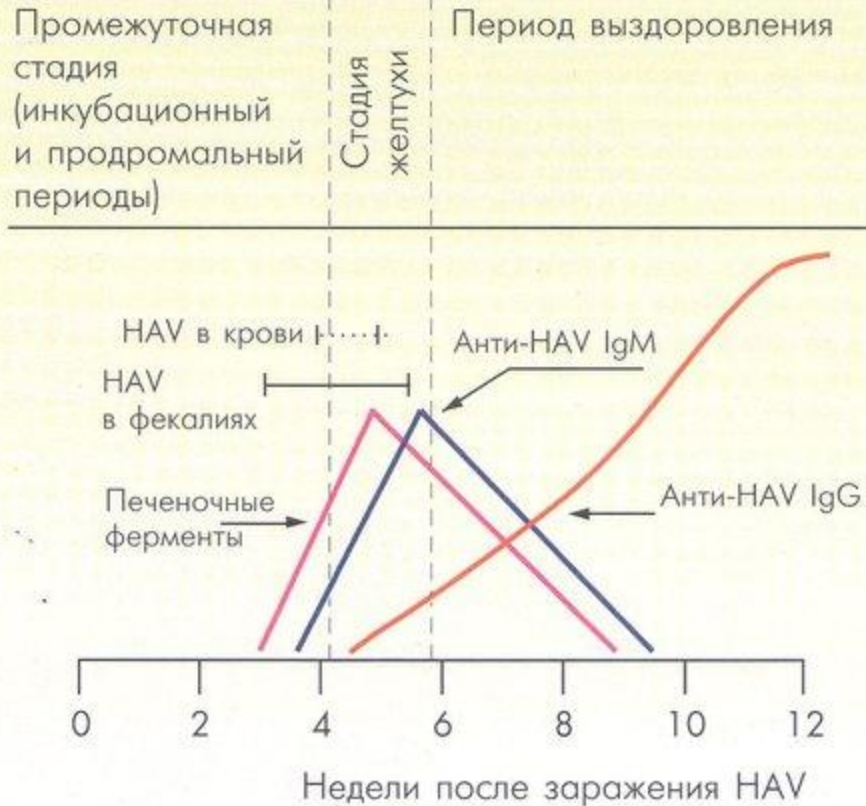
Лабораторная диагностика

- Обнаружение вируса (иммунная электронная микроскопия), вирусных антигенов (иммунофлюоресценция, ИФА) или вирусной РНК (обратная ПЦР) в испражнениях (инкубационный и продромальный периоды) и пробах воды
- Определения антител к вирусу



Лабораторная диагностика

Вирусные и серологические маркеры заражения вирусом гепатита А



□ Определение ранних антител (**IgM**) в сыворотке больного методом **ИФА** — золотой стандарт диагностики

□ **ОТ-ПЦР** — высокоспецифический ранний метод диагностики





**Благодарю
за внимание**

