

Тема лекции:

Вирусы гепатитов

План лекции:

- 1. Краткий исторический очерк.
- 2. Классификация вирусных гепатитов.
- 3. Биологические свойства ВГА.
- 4. Биологические свойства ВГЕ.
- 5. Биологические свойства ВГВ.
- 6. Биологические свойства ВГС и других возбудителей вирусных гепатитов.
- 7. Методы лабораторной диагностики и профилактики

Вирусные гепатиты

(лат. Hepatitis viruses)

группа вирусных инфекционных заболеваний, которые характеризуются воспалением ткани печени, общетоксическими проявлениями, желтухой, гепатоспленомегалией и рядом внепеченочных поражений.

История вопроса

- 1888 – гипотеза проф. С.П.Боткина об инфекционной природе гепатита (вирусный гепатит А);
- 1937 - Дж. Финдлей и Ф. Мак Коллум (США) доказали вирусную этиологию ВГА;
- 1970 – открытие вируса гепатита В (ВГВ);
- 1966 – открытие вируса гепатита G;
- 1973 – С.Фейнстон - открытие вируса гепатита А (ВГА);

- 1977 - М. Ризетто обнаружил вирус гепатита D в ядрах гепатоцитов во время необычно тяжёлой вспышки сывороточного гепатита в Южной Европе.
- 1983 – открытие вируса гепатита E М.С. Балаяном
- 1988 - открытие вируса гепатита C (ВГС).

Классификация вирусов

Вирус	Семейство	Нуклеиновая кислота	Оболочка
ВГА	Picornaviridae	+РНК	Нет
ВГВ	Нepadnaviridae	Неполная кольцевая –ДНК	Есть
ВГС	Flaviviridae	+РНК	Есть
ВГD	Неклассифицирован	–РНК	Есть
ВГЕ	Нepевiridae	+РНК	Нет
ВГG	Flaviviridae	+РНК	Есть
ВГ TTV	Genus Anellovirus	–ДНК	Нет
ВГ SEN	Genus Anellovirus	–ДНК	Нет

Гепатит может быть

вызван:

- вирусами желтой лихорадки;
- вирусами герпесвирусами;
- вирусами краснухи;
- вирусами Коксаки;
- вирусами лихорадки Ласса;
- вирусы лихорадок Марбург-Эбола и некоторыми другими вирусами.

Классификация вирусных гепатитов по типу возбудителя

- Гепатит А (Болезнь Боткина)
- Гепатит В (сывороточный гепатит) – **болеет 340 млн. чел.**
- Гепатит С – **болеет 170 млн. чел.**
- Гепатит D (дельта-инфекция, гепатит δ)
- Гепатит Е
- Гепатит G
- Гепатит TTV и SEN, а также другие не идентифицированные вирусы.

Классификация ВГ по способу заражения

- **ЭНТЕРАЛЬНЫЕ ГЕПАТИТЫ:**
- (Имеют только острую форму заболевания)
- Гепатит А
- Гепатит Е
- **ПАРЭНТЕРАЛЬНЫЕ ГЕПАТИТЫ:**
- (Имеют острую и хроническую формы заболевания)
- Гепатит В (сывороточный гепатит) – болеет 350 млн. чел.
- Гепатит С – болеет 170 млн.чел.
- Гепатит D (дельта-инфекция, гепатит δ)
- Гепатит G
- Гепатит SEN, TTV и другие не идентифицированные вирусы.

Гепатіт А

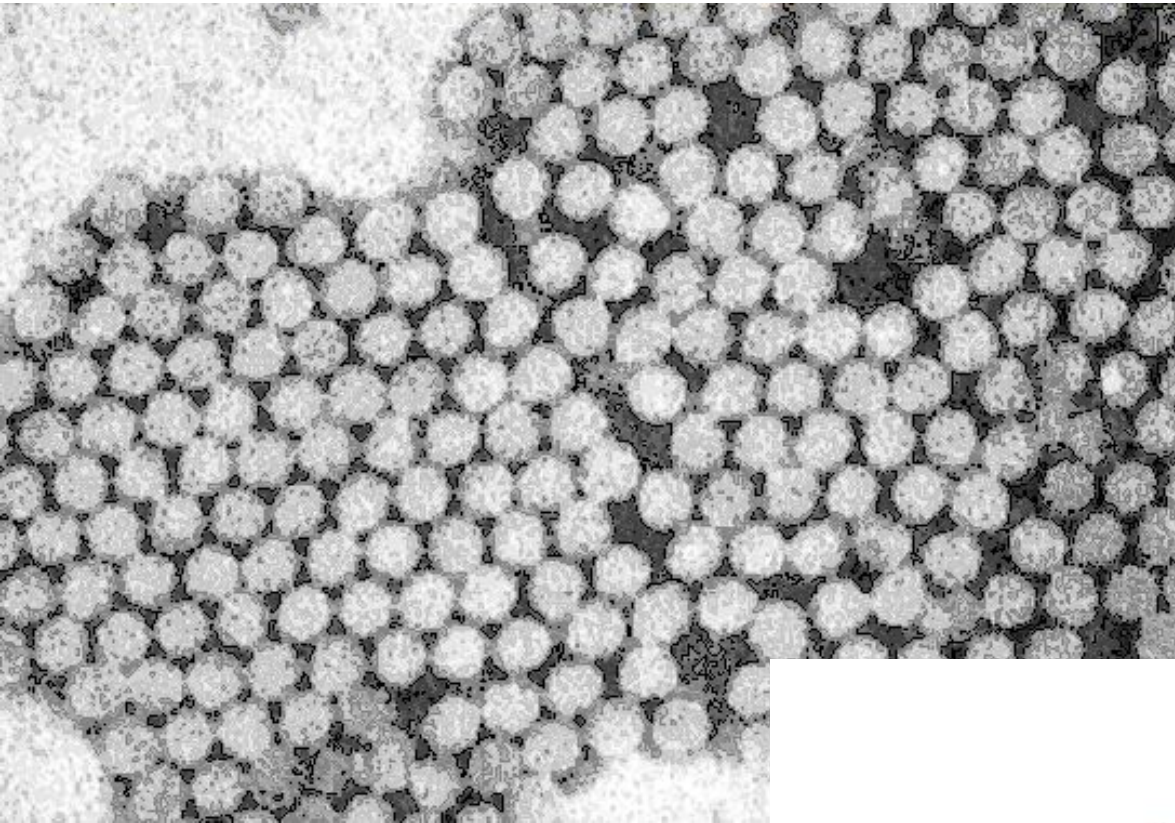
острая энтеровирусная
инфекция с фекально-
оральным механизмом
передачи.

Биологические свойства и таксономия ВГА - Hepatitis A virus

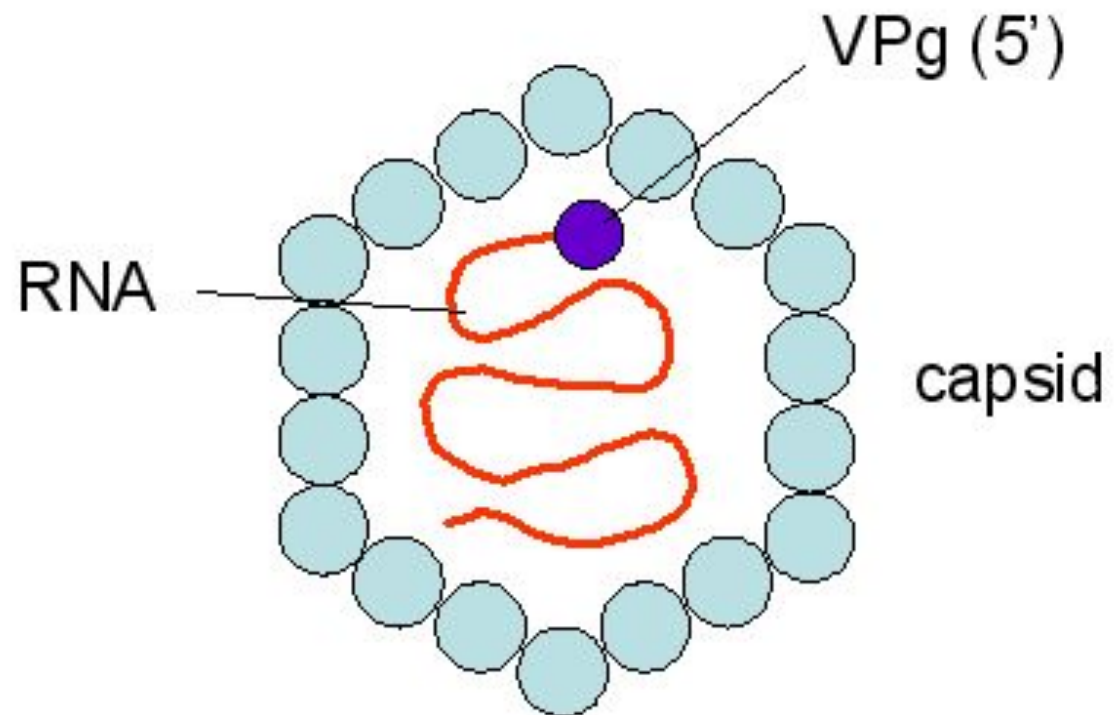
- Царство - вирусы
- Семейство - Picornaviridae;
- Род - Hepatovirus;
- Тип
- симметрии – икосаэдрический,
- внешняя оболочка - отсутствует;
- Размеры – 27-30 нм.
- Форма вириона – сферическая.

Геном ВГА

- представлен линейной одноцепочечной РНК, состоящей из 7500 нуклеотидных оснований, с общей молекулярной массой порядка 2,2 Мда.
- имеет 1 серотип (прототипный штам).

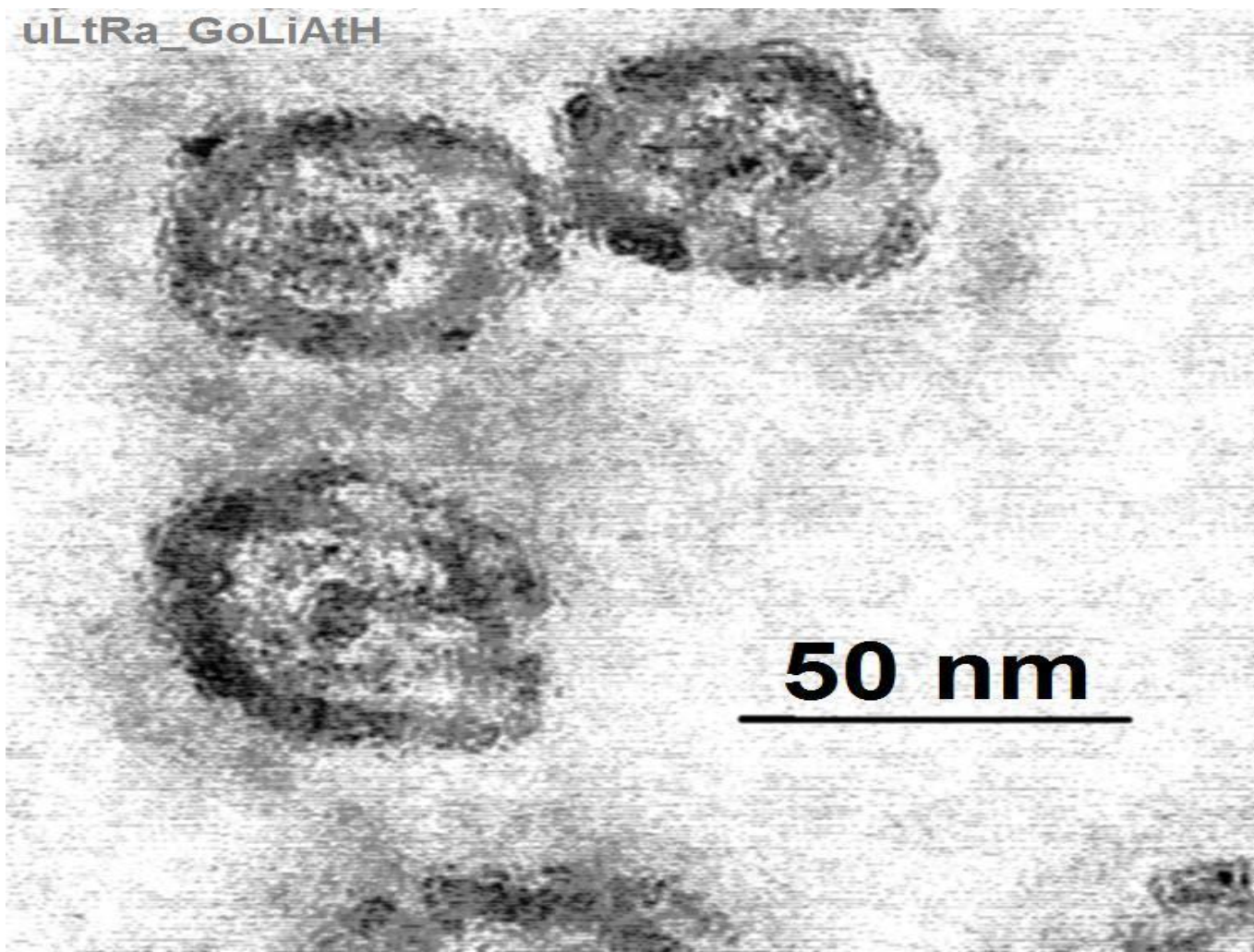


ВГА – имеет
типичное для
пикорнавирусов
строение.



Вирус гепатита А

(в электронном микроскопе)



Культивирование ВГА

- - культура перевиваемых клеток почек эмбриона макак-резус;
- - культура перевиваемых клеток почек зеленой мартышки - (FRhK 4);
- - клетки гепатономы PLC/PRF-5.

Вирус устойчив во внешней среде.

- В условиях сухой среды - сохраняется до 7 сут.
- В условиях влажной – 3-10 мес.

Устойчивость ВГА к дезинфицирующим агентам

- 1. Полная активация при воздействии хлорной извести, перманганата калия, хлорамина Т, формалина.
- 2. При температуре 60 град.С сохраняется 12 часов.
- 3. При кипячении погибает через 5 мин.
- 4. При температурах – 20 до – 70 град. С. – сохраняется годами.

Интенсивность циркуляции ВГА в мире



ПЕРИОДЫ У ЭНТЕРАЛЬНЫХ ГЕПАТИТОВ:

- **Гепатит А** –

- Продромальный - от 5 до 7 дней
- Инкубационный - от 7 дней до 7 недель;

- **Гепатит Е** –

- Продромальный - от 1 до 10 дней.
- Инкубационный – от 14 до 50 дней.

Патогенез ВГА

- Источник инфекции – больной человек;
- Основной путь передачи инфекции – фекально-оральный;
- Первоначальная репродукция – эпителий слизистой оболочки кишечника и регионарные лимфоузлы
- Основная мишень - гепатоциты. Возникают воспалительные и некробиотические изменения в печёночной ткани.
- Развивается интоксикация, увеличением печени и селезенки, нарушение функции печени, в ряде случаев желтуха.

Диагностика

- **МАТЕРИАЛ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ** – фекалии и сыворотка крови.
- 1. Иммуноэлектронная микроскопия.
- 2. Твердофазный радиоиммунный и иммуноферментный анализы.
- 3. Инфекционная активность ВГА может определяться титрованием на восприимчивых обезьянах.
- 4. Для вариантов, адаптированных к культуре ткани, титрованием в соответствующей культуре по методу конечных разведений или методом бляшек.
- 5. ДНК-гибридизация и амплификация РНК в полимеразной цепной реакции.

ИММУНИТЕТ

- Иммунная система заболевшего вырабатывает антитела (IgG), дающие **пожизненный** иммунитет от последующих заболеваний.
- Возможна также вакцинация, предотвращающая возможность заболевания на период до 10 лет.

Вакцины

- 1. Живая аттенуированная вакцина.
- 2. Культуральная концентрированная инактивированная для взрослых и детей (моновакцина и ассоциированная ВГА и ВГВ).

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.

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.

Вірус гепатита В

(Hepatitis B virus, HBV)

- Царство – вирусы.
- Семейство - *Herpadnaviridae*
- (гепаднавирусы)
- Род: *Orthoherpadnavirus*
- (ортогепаднавирус)
- Вид: *Hepatitis B virus*
- (Вирус гепатита В)
- Выделяют 8 генотипов вируса: A, B, C, D, E, G, SEN, TTV (A и D распространены повсеместно).

Ві́рус гепаті́та В

- открыт в 1970 г. Д.Дейном и называется «частицы Дейна».
- Геном – кольцевая молекула ДНК
- Тип симметрии – икосаэдрический,
- Суперкапсид - липидная мембрана с гликопротеидами (HBsAg)
- Размеры – 40-42 нм.
- Форма вириона – сферическая.

Семейство *Нерадnaviridae*. Вирус гепатита В

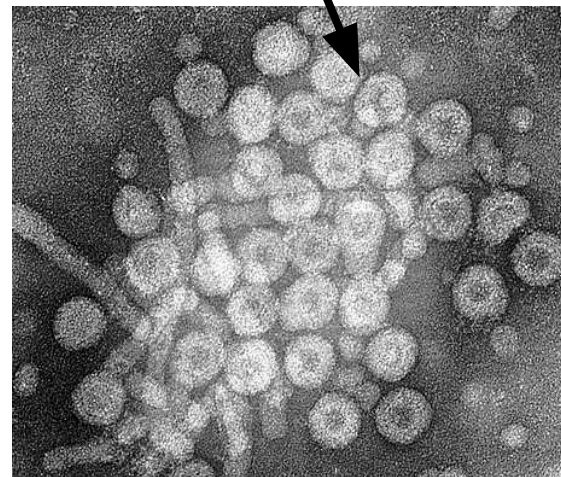
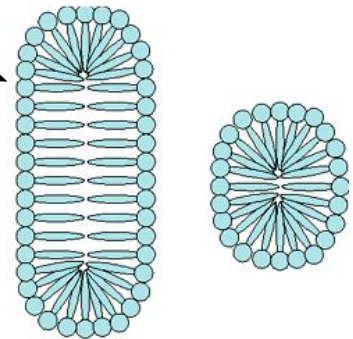
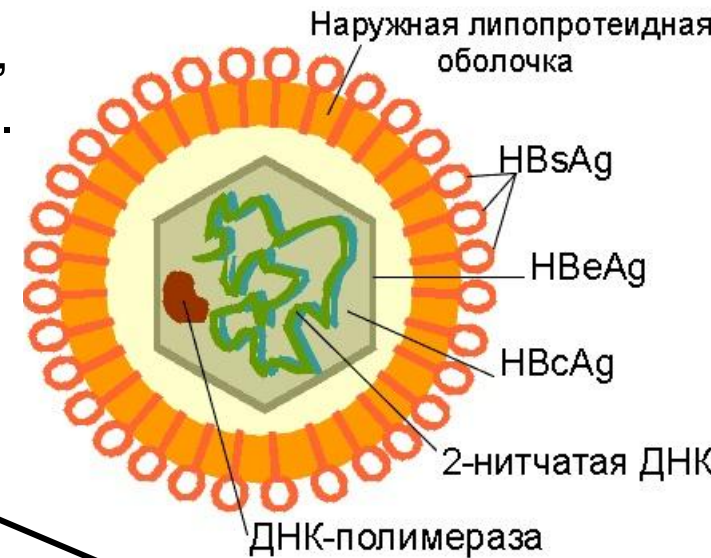
Вирион сферической формы, сложный, 42-45 нм, в центре 2 нитчатая циркулярно-замкнутая ДНК. — нить полная, + нить дефектна на 15-60% по длине.

Капсид кубической симметрии.

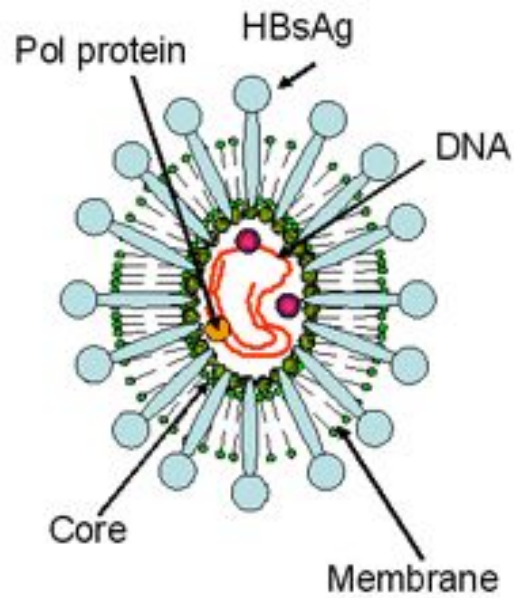
АГ-НВ_с, синтезируется в большом количестве, часть циркулирует в крови в виде полых образований d – 22 нм, а длина 22 – 700 нм.

АГ-НВ_с, находится в составе вириона в ядрах гепатоцитов и в кровь не поступает, но при прохождении через мембрану клетки от него отделяется **НВ_е**, который и обнаруживается в крови.

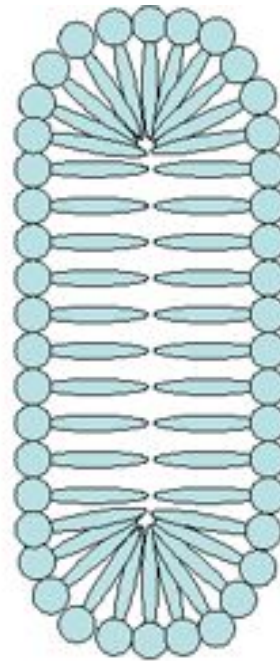
АГ-НВ_х – трансактиватор вирусной транскрипции, участвует в вирусном канцерогенезе



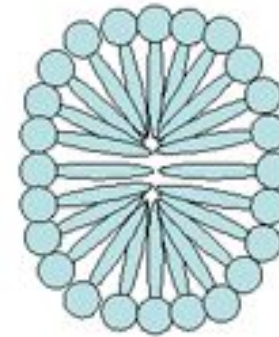
BFB



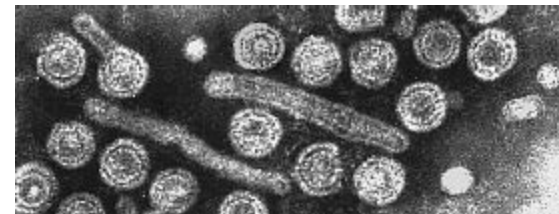
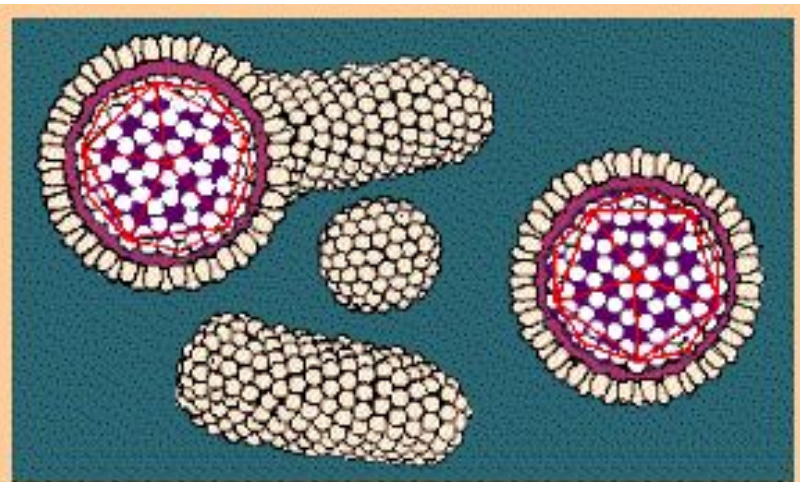
Virus
Dane particle
40nm
diameter



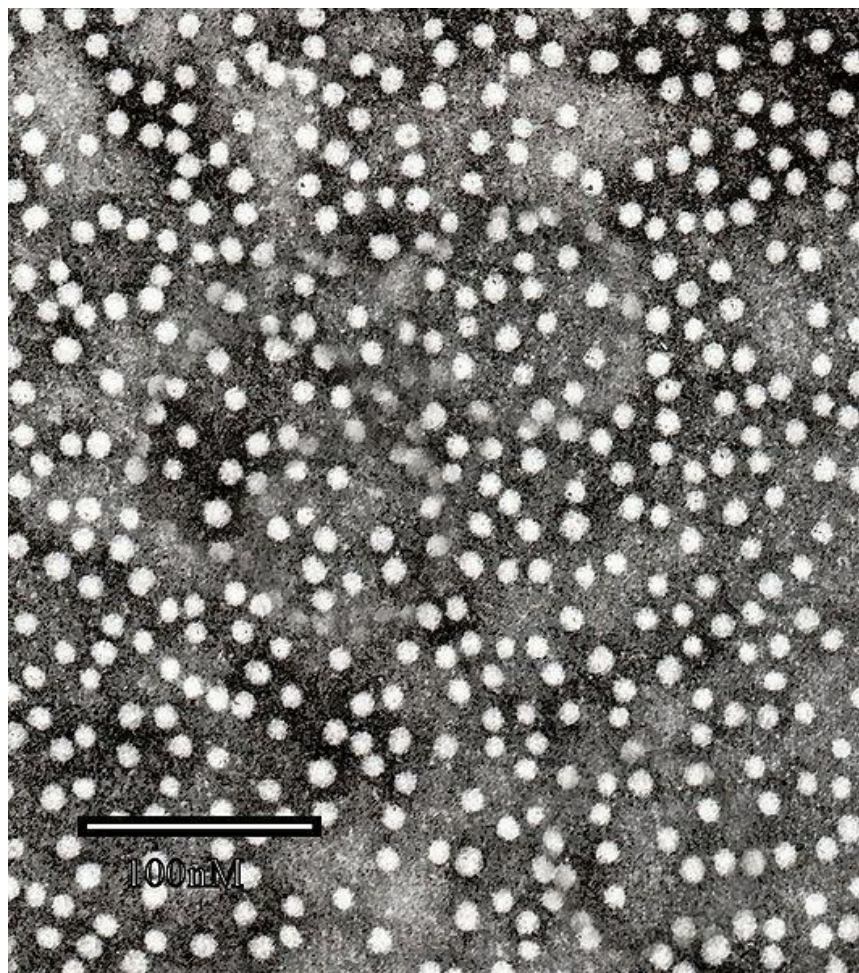
Filamentous particle
Up to 200nm long



Spherical particle
~20nm diameter



Электроннограмма НВs-антигена ВГВ



Геном ВГВ

- Двунитчатая кольцевая ДНК, состоящая из 3200 пар нуклеотидов).
- Молекулярная масса – до 2 млн. Да.
- Имеется вирусный фермент – ДНК-зависимая ДНК-полимераза

Антигенная структура ВГВ

- **HBsAg** – (австралийский антиген), может содержаться в цитоплазме гепатоцитов и в свободном состоянии в сыворотке крови больного. Обеспечивает постинфекционный и поствакцинальный иммунитет
- **HBcAg** – сердцевинный, обнаруживается только в биоптатах печени
- **HBeAg** – не связан с частицей Дейна, функция неизвестна
- **HBxAg** – способствует злокачественной трансформации печени

HBs Ag

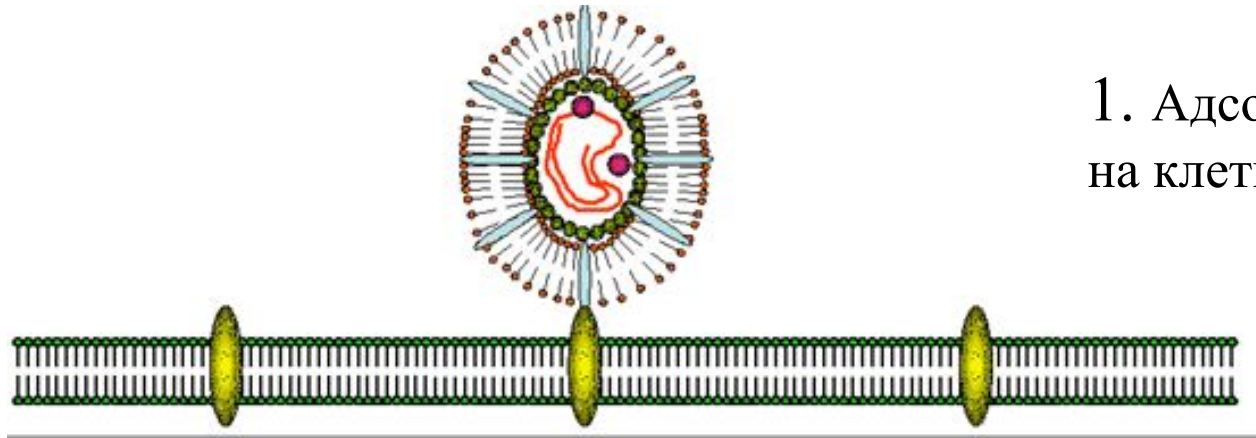
- - по антигенному строению неоднороден.
- Имеет одну общую группоспецифическую антигенную детерминанту «а», которая обладает протективными свойствами и несколько субтиповых (d, y, w, r, k и др.), которые образуют 9 субтипов вируса.

Культивирование ВГВ

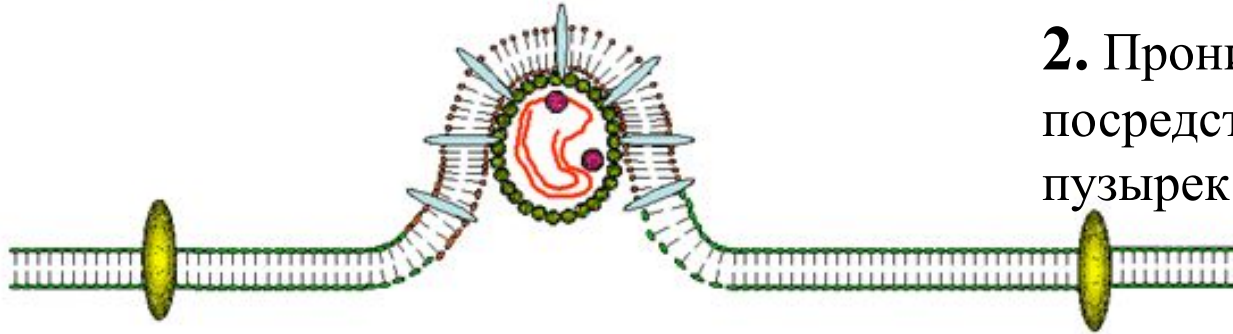
- Вирус размножается только в организме человекообразных обезьян.
- НЕ КУЛЬТИВИРУЕТСЯ – в куриных эмбрионах, культуре клеток, организме лабораторных животных.

Репродукция ВГВ.

(Репликация геномной ДНК происходит через промежуточное звено – иРНК, т.е. с механизмом обратной транскрипции).



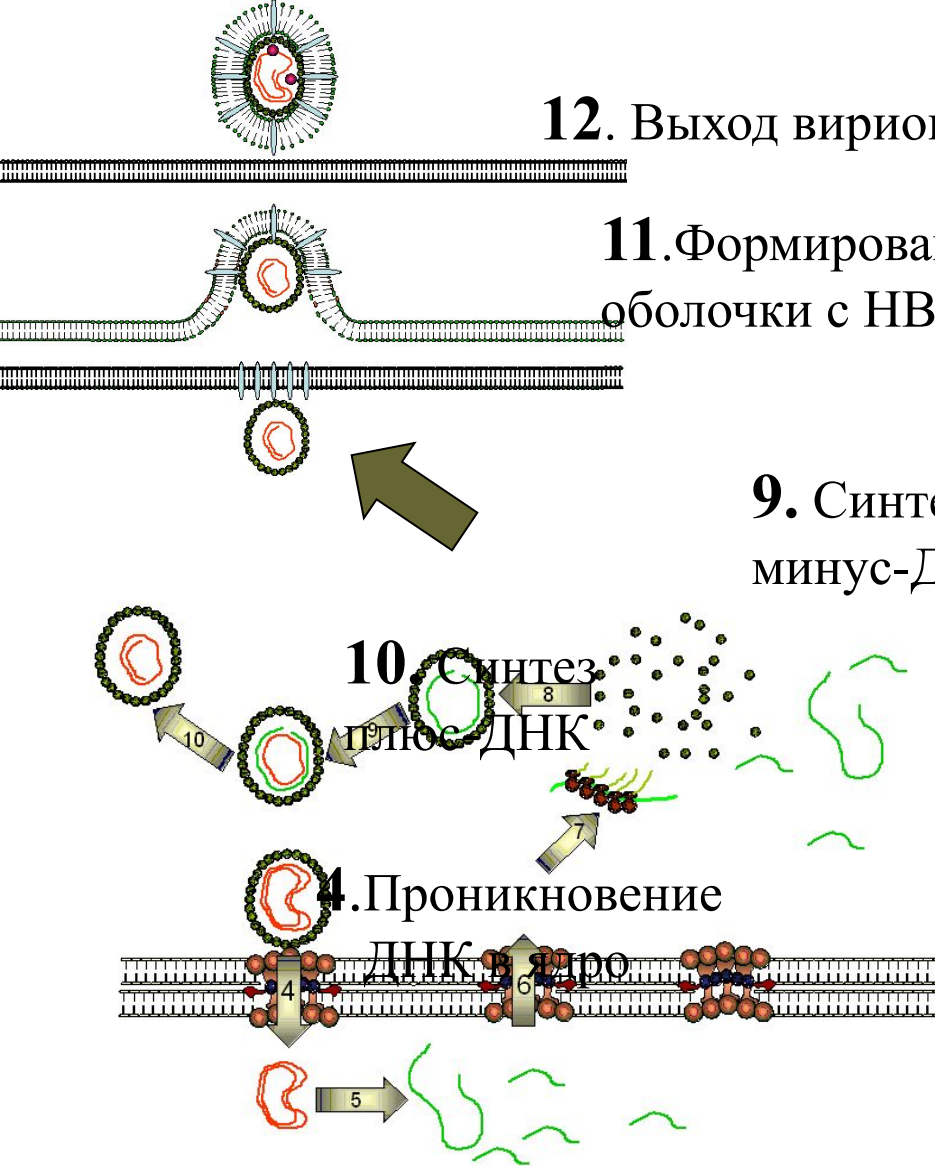
1. Адсорбция
на клетке.



2. Проникновение в клетку
посредством эндоцитоза (ямка →
пузырек → лизосома).



3. Формирование полной
двунитевой кольцевой ДНК



12. Выход вириона из клетки

11. Формирование оболочки с HBsAg

9. Синтез минус-ДНК

10. Синтез плюс-ДНК

4. Проникновение ДНК в ядро

5. Транскрипция ДНК на и-РНК и м-РНК

8. Белки сердцевинки собираются вокруг иРНК (прегеном)

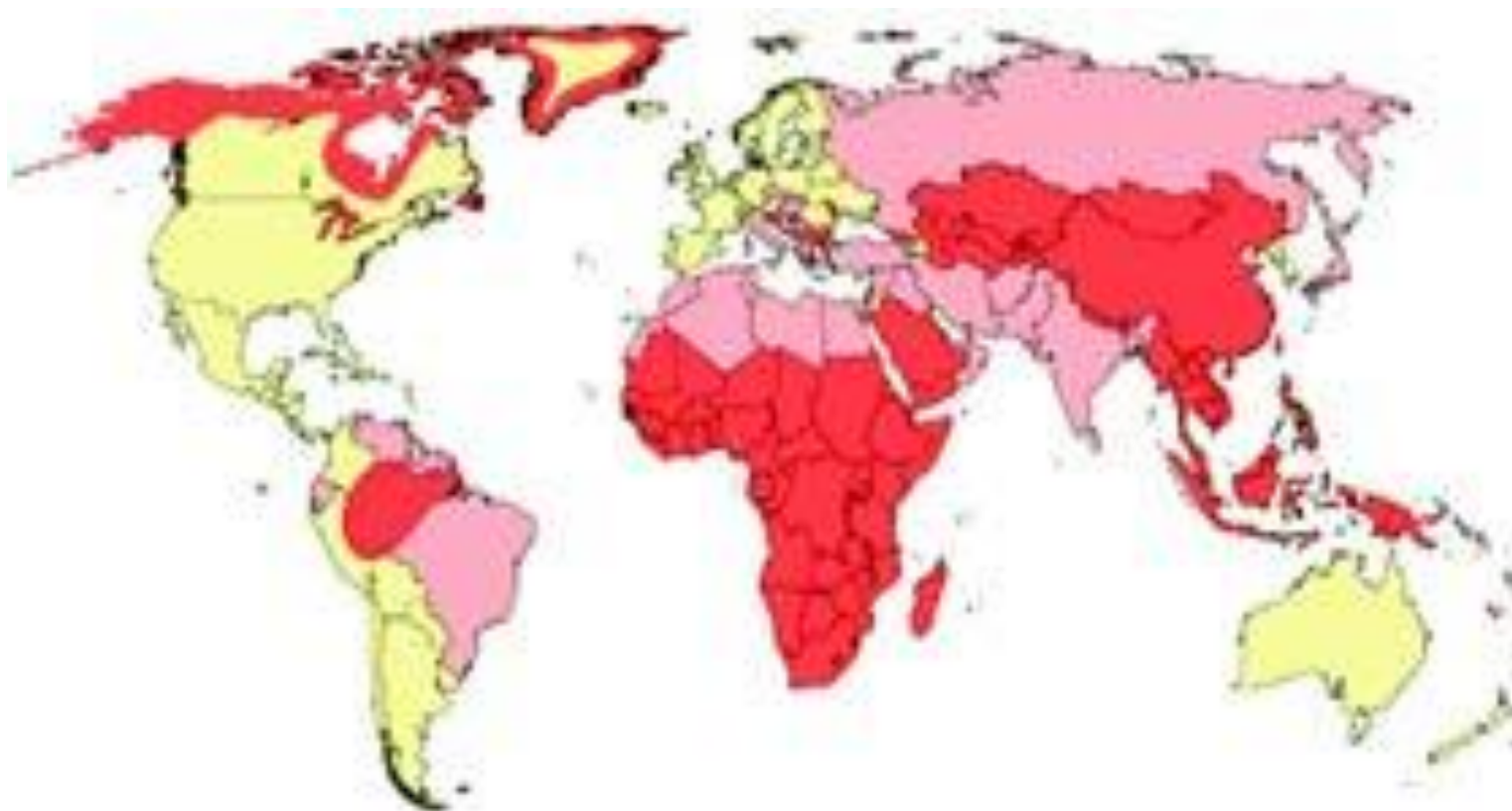
7. Синтез вирусных белков

6. Выход иРНК в цитоплазму

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- температуру – 20°C выдерживает до 10 лет.
- При температуре 100°C – погибает через 5 мин.
- Резистентность вируса повышается в присутствии белков сыворотки крови;
- Чувствителен к действию формалина, эфира, хлорамина.

Интенсивность циркуляции ВГВ в мире



ИНТЕНСИВНОСТЬ ЦИРКУЛЯЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В

	ВЫСОКАЯ		СРЕДНЯЯ		НИЗКАЯ
---	---------	---	---------	---	--------

Механизм передачи инфекции —

- кровоконтактный. Заражение происходит естественным (половой, вертикальный, бытовой) и искусственным (парентеральным) путями.
- Вирус присутствует в крови и различных биологических жидкостях — слюне, моче, сперме, влагалищном секрете, менструальной крови и др.

ПАТОГЕНЕЗ ГЕПАТИТА В

- Инкубационный период -1,5-6 мес.
- После попадания вирусов в печень через кровь идет скрытая фаза размножения и накопления вирусных частиц.
- В ткани печени развиваются аутоиммунные реакции, ведущие к некротическим процессам.
- Иногда протекает в легкой безжелтушной форме — проявляется только недомоганием и снижением работоспособности.

- По данным других исследователей на один "желтушный" случай острого гепатита В приходится от 5 до 10 случаев заболеваний, которые как
- безсимптомное состояние, без желтушной фазы. "Желтушный" представитель составляет равные отношения к остальным зараженным и окружающим.



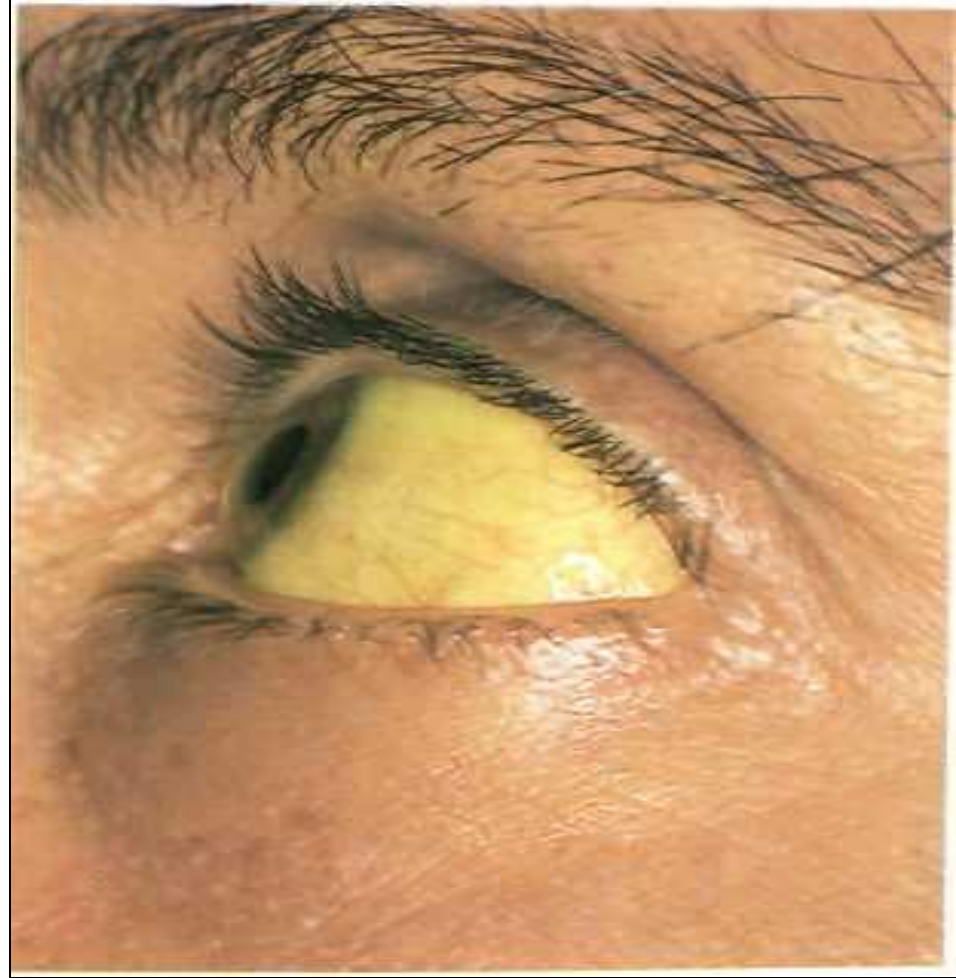
1. Желтушность кожи. На представленном снимке виден четкий контраст между нормальной кожей и желтушной кожей при остром гепатите.



2. Сыпь при вирусном гепатите. В представленном случае видна пятнистая сыпь на голени.



1. Моча при гепатите. Моча с примесью желчных пигментов имеет зеленоватый или боровато-желтый цвет. При взбалтывании на ее поверхности образуется стойкая пена. Моча приобретает оранжевый цвет



2. Желтушность склер. Билирубин обладает особым сродством к эластическим волокнам, поэтому структуры с высоким их содержанием (кожа, склеры, сосуды) легко приобретают желтушную окраску

ВГВ



Иммунитет

Обеспечивается антителами к HBsAg, которые появляются в сыворотке крови больного в остром периоде.

ДИАГНОСТИКА

- Обнаружение специфических антигенов в крови или их маркеров (HBsAg, анти-HBe, анти-HBc IgM антитела и Hbc Ag – в пунктатах печени).
- При помощи ИФА или ПЦР методик.

- **Лечение:** комплексное (режим, диета, медикаментозная терапия) в зависимости от периода болезни.
- Противовирусные препараты: видарабин, ацикловир.

Специфическая профилактика:

- Цельновирионные (из ослабленных или инаktivированных формалином вирусов).
- Субвирионные (из расщепленных вирионов).
- Химические.
- Генно-инженерные.

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В

(3-х кратное введение)

- ВАКЦИНА ПРОТИВ ГЕПАТИТА В РЕКОМБИНАНТНАЯ (Н-В-ВАХ II) MERCK SHARP & DOHME B.V., Нидерланды;
- Вакцина против гепатита В ДНК рекомбинантная (Vaccinum hepatitis B DNA recombinant) Вектор-Фарм, Россия;
- ЭНДЖЕРИКС-В (ENGERIX-B) SMITHKLINE BEECHAM Biologicals, Великобритания-США.

Вирус гепатита D

- Дефектный РНК-содержащий вирус рода Deltavirus семейства *Togaviridae*. Его выделяют только от пациентов, инфицированных вирусом гепатита В.
- **Дефектность вируса гепатита D** проявляется в полной зависимости от наличия вируса гепатита В. Соответственно, моноинфекция вирусом гепатита D абсолютно невозможна.

- Вирионы вируса гепатита D имеют сферическую форму, 35-37 нм в диаметре. Геном вируса образует однонитевая кольцевая молекула РНК, что сближает вирус гепатита D с вириоидами.
- Суперкапсид ВГD включает значительное количество HBsAg ВГВ

3 генотипа вируса гепатита D (дельта)

- **I генотип** - традиционно считается европейской, так как чаще встречается у больных стран южной, центральной и северной Европы.
- **II генотип** - выявлен у больных из Японии, Тайваня (явился причиной болезни у коренного населения Якутии, РФ).
- **III генотип** - обнаружен у больных с острой коинфекцией в бассейне реки Амазонка, экваториальной Африки и тропической Азии.

- Вирус гепатита D встречается исключительно в виде суперинфекции или коинфекции с вирусом гепатита В:
- **Коинфекция гепатита D** - одновременное заражение вирусами гепатитов В и D
- **Суперинфекция гепатита D** - заражение вирусом гепатита D человека, инфицированного вирусом гепатита В.

- ***Резервуар возбудителя*** — инфицированный человек; вирус передаётся парентеральным путём. Возможна вертикальная передача вируса гепатита D от матери к плоду.
- ***Инкубационный и преджелтушный*** периоды короткие (по 3-5 дней)

- Характерны выраженная желтуха, развитие отёчно-асцитического синдрома, выраженная гепатоспленомегалия.
- Течение гепатита D относительно доброкачественное, но восстановительный период протекает длительное время.
- Возможно развитие злокачественной (фульминантной) формы заболевания с летальным исходом.

Клинические проявления острого гепатита D

- В основном зависят от интенсивности иммунного ответа и от особенностей инфекционного процесса: заражение произошло «поверх» существовавшего ранее гепатита В (суперинфекция) или эти два вируса попали в организм вместе (ко-инфекция).

- **Диагностика.** В основном базируется на лабораторных исследованиях периферической крови.
- Широко применяется серологический метод.
- **Лечение.** Интерферонотерапия.

Г Е П А Т И Т С (ВГС)

(Hepatitis C virus, HCV)

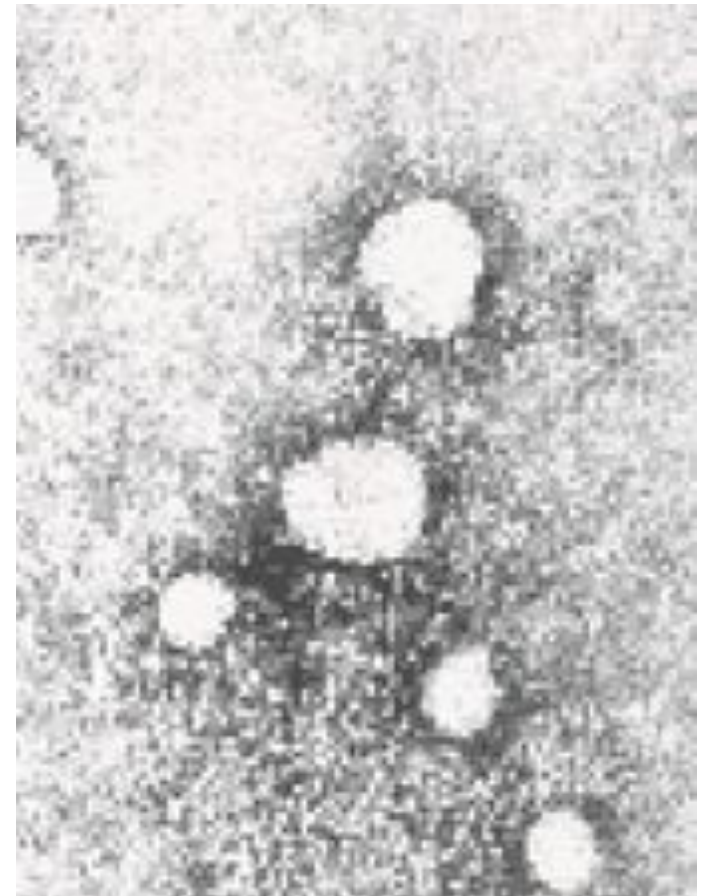
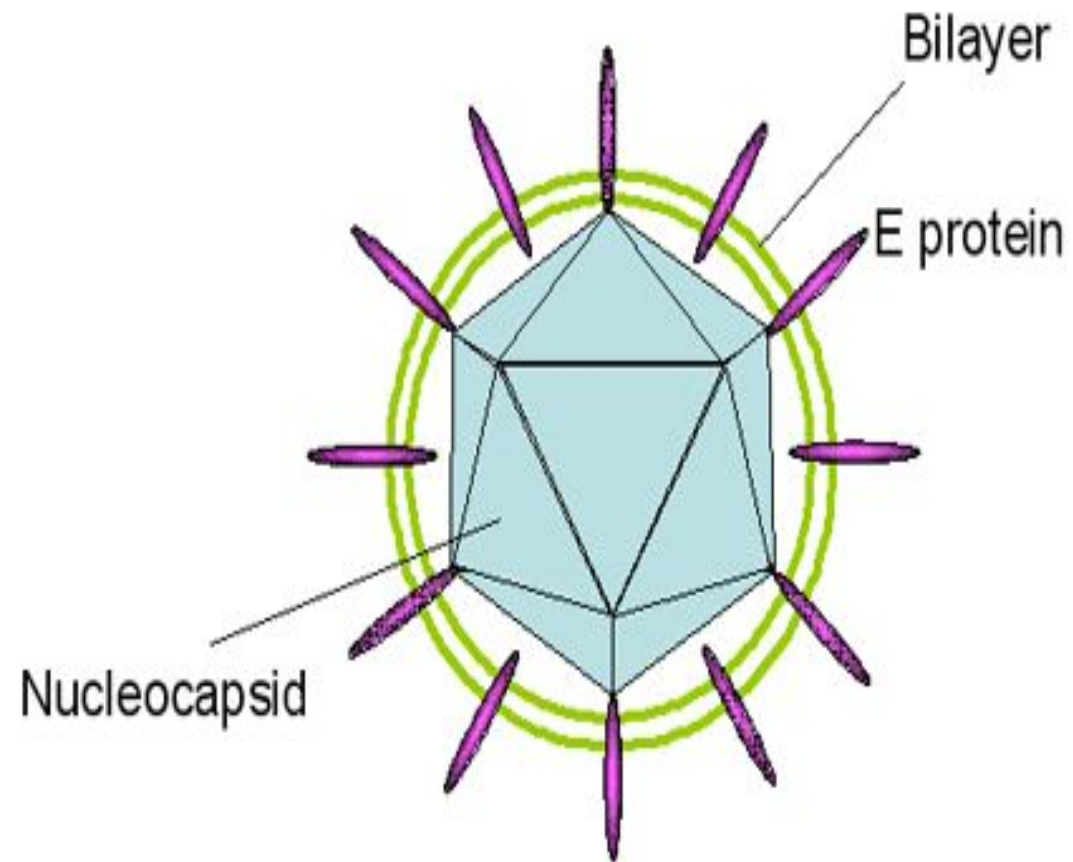
Гепатит С

— антропонозное вирусное заболевание с парентеральным механизмом заражения, наиболее часто протекающее в виде посттрансфузионного гепатита с преобладанием безжелтушных и легких форм и склонное к хронизации.

Гепатит С вызывается РНК-содержащим вирусом с размером вириона 30-60 нм, относящимся к семейству Flaviviridae.

- Вирусные частицы ВГС имеют оболочку, содержатся в крови в следовых количествах и ассоциированы с липопротеинами низкой плотности и антителами к белкам ВГС
- Вирусы, выделенные из комплексов с липопротеинами и анти- ВГС антителами, имеют диаметр 60-70 нм. При электронномикроскопическом изучении на поверхности вириона выявлены хорошо выраженные выступы высотой 6-8 нм.

BFC



Источник инфекции – **инфицированный человек:**

- больные гепатитом С,
- латентные носители вируса.

Пути передачи:

- при переливании инфицированной крови и её компонентов, пользование общими шприцами;
- половой и вертикальный пути передачи имеют второстепенное значение

Пути передачи ВГС

- при переливании инфицированной крови и её компонентов;
- «шприцевой» — при использовании общими шприцами.

Инкубационный период:

- От момента заражения до клинических проявлений проходит от 2-х до 26-и недель.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ:

- В случае острого начала болезни начальный период длится 2-3 недели, и как при гепатите В, сопровождается суставными болями, слабостью, расстройством пищеварения.
- В отличие от гепатита В, подъём температуры отмечается редко.
- Желтуха так же малохарактерна для гепатита С.
- Психическая депрессия является единственным проявлением хронических вирусных гепатитов ещё до постановки диагноза и одним из внепечёночных проявлений ВГС.

ОСЛОЖНЕНИЯ:

- Наибольшую опасность представляет собой хроническая форма болезни, которая нередко переходит в цирроз и рак печени.
- Хроническое течение развивается примерно у 70-80 % больных.

ДИАГНОСТИКА

- Обнаружение РНК возбудителя при помощи ПЦР.
- Обнаружение вирусспецифических антител классов IgM и IgG.

ЛЕЧЕНИЕ

- Этиотропное лечение при помощи рекомбинантного интерферона в комбинации с рибавирином.

ИММУНИТЕТ

- Возможны повторные заболевания и реинфекция (наркоманы, больные гемофилией или находящиеся на гемодиализе).

Вирус гепатита G

- Таксономическое положение **вируса гепатита G** остаётся невыясненным. Его условно относят к семейству Flaviviridae.
- Геном образован несегментированной молекулой +РНК. Нуклеокапсид организован по типу кубической симметрии.
- Имеет суперкапсид.

- Особую **группу риска гепатита G** составляют наркоманы (среди лиц, вводящих наркотики внутривенно, частота выявления РНК вируса гепатита G достигает 33-35%).
- Доказана возможность вертикального пути передачи вируса гепатита G от инфицированной матери к плоду.
- Гепатит G в большинстве случаев протекает как микст-инфекция с вирусным гепатитом С

Неспецифическая профилактика парентеральных гепатитов

направленна на прерывание путей передачи (коррекция поведения человека, использование разового инструментария, ограничение переливаний биологических жидкостей, применение эффективных дезинфектантов, защищенный секс).