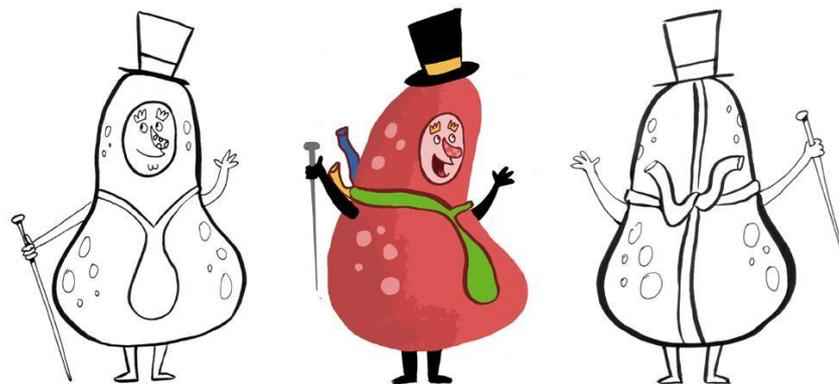


# Вирусы гепатита человека



LIVER

# ГЕПАТИТЫ

Заболевания печени, характеризующиеся преобладанием воспаления: дистрофические и некробиотические изменения паренхимы, воспалительная инфильтрация преимущественно стромы

Врожденные

Приобретенные

первичные и вторичные,  
острые и хронические

**Первичные гепатиты** – гепатиты, развивающиеся как самостоятельное заболевание.

Чаще всего связаны с воздействием гепатотропного вируса (вирусный гепатит), алкоголя (алкогольный гепатит) или лекарств (лекарственный гепатит)

**Вторичные гепатиты** – гепатиты как проявление других заболеваний (неспецифический реактивный гепатит): инфекции (цитомегалия, туберкулез, малярия и др.), интоксикации (гепатотоксические яды, тиреотоксикоз), поражения ЖКТ, заболевания соединительной ткани и др.

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

В преджелтушном периоде

*Грипп*

*Пищевые токсикоинфекции*

*Ревматизм*

В желтушном периоде

*Лептоспироз*

*Инфекционный мононуклеоз*

*Псевдотуберкулез*

*Малярия*

*Токсические гепатиты*

*Токсикоз беременных*

*Гемолитические желтухи*

*Подпеченочные механические желтухи*

*Пигментные гепатозы ( синдромы Жильбера-Мейленграхта,  
Криглера-Найяра, Дабина-Джонсона и Ротора )*

## **ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА**

Вирусный гепатит А, В, С, D, Е, G

## **КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА**

1. Острая циклическая (желтушная)
2. Безжелтушная
3. Некротическая (злокачественная, фульминантная, молниеносная)
4. Холестатическая
5. Хроническая

1-4 — формы острого вирусного гепатита

# **АЛЬТЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ**

## **ЗЕРНИСТАЯ ДИСТРОФИЯ ГЕПАТОЦИТОВ**



# МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

**Прямые** маркеры :

1. Частицы вируса (выявляются ЭМ)
2. Антигены вируса (выявляются гистологическими, иммуногистохимическими и ЭМ методами)

## Непрямые маркеры:

1. Характерные изменения гепатоцитов (матово-стекловидные гепатоциты, «песочные ядра», тельца Каунсильмена)
2. Киллерный эффект Т-лимфоцитов в отношении гепатоцитов
3. Белковая дистрофия гепатоцитов
4. Очаги колликвационного некроза
5. Воспалительный инфильтрат из лимфоцитов и макрофагов (с примесью плазматических клеток и полиморфноядерных лейкоцитов)
6. Перестройка структуры печени с образованием ложных долек преимущественно мультилобулярного строения, разделенных широкими полями соединительной ткани

# Патоморфология гепатита А

## В продромальном периоде

- адгезия ПМЯЛ в синусоидах III зоны ацинусов;
- активация и увеличение количества ЗРЭ;
- некроз отдельных ЗРЭ;
- отек портальных трактов и инфильтрация их мононуклеарами.

## К началу желтушного периода

- то же +;
- баллонная дистрофия гепатоцитов;
- моноцеллюлярные некрозы гепатоцитов в III зоне ацинусов;
- тельца Каунсильмена.

## В период максим. изменений

- внутридольковые воспалительные инфильтраты сливаются с инфильтратами в портальных трактах;
- в желчных капиллярах желчные тромбы;
- на месте групповых некрозов - участки опустошения паренхимы.

## В период реконвалесценции

- инфильтрация в строме спадает;
- более четко видны очажки опустошения паренхимы;
- лимфоцитарно-фиброцитарный инфильтрат в пределах портальных трактов;
- скопления в III зоне ацинусов макрофагов, нагруженных бурым пигментом.



# Патоморфология гепатита В

## Печеночные проявления

- выраженная перипортальная лимфоцитарная инфильтрация;
- разрушение пограничной пластинки с формированием ступенчатых и мостовидных некрозов;
- тельца Каунсильмена;
- “матовостекловидные” гепатоциты;
- гепатоциты с “песочными ядрами”;
- положительная окраска по Шиката отдельных гепатоцитов;
- диффузная лимфоцитарная инфильтрация в паренхиме.

## Внепеченочные проявления

1. Ревматоидный артрит.
2. Фиброзирующий альвеолит (синдром Хамена-Рича).
3. Некротизирующий гранулематозный васкулит в легких.
4. Сухой синдром Шегрена.
5. Мембранозный или мезангиопролиферативный гломерулонефрит.
6. Болезнь Шенлейн-Геноха.
7. Синдром Рейно, узелковый периартериит, болезнь Такаясу.
8. Аутоиммунные цитопении, аутоиммун. гемолитич. анемия.



# Патоморфология гепатита С

## Печеночные проявления

- плотная лимфоидная перипортальная инфильтрация, часто с формированием фолликулов;
- фокальный крупнокапельный стеатоз;
- повреждение эпителия междольковых проточков и его пролиферация;
- лимфоидные инфильтраты в паренхиме без некроза гепатоцитов;
- обширная гидропическая дистрофия гепатоцитов;
- отсутствие полиморфизма печеночных клеток;

 набухание ЗРЭ.

## Внепеченочные проявления

1. Системная красная волчанка.
2. Фиброзирующий альвеолит (синдром Хамена-Рича).
3. Сахарный диабет.
4. Хронический тиреоидит.
5. Неспецифический язвенный колит.
6. Васкулит.
7. Аутоиммунная гемолитическая анемия.
8. Дерматомиозит (?).

# Морфологические неспецифические маркеры хронического гепатита В и С

Гепатит В	Гепатит С
Гидропическая дистрофия гепатоцитов	Сочетание жировой и гидропической дистрофии
Ацидофильные тельца (Каунсильмена)	Ацидофильные тельца (Каунсильмена)
Очаги некроза гепатоцитов	Очаги некроза гепатоцитов
Лимфогистиоцитарная инфильтрация	Лимфоидные фолликулы в портальных трактах и интралобулярно
Фиброз портальных трактов	Активация синусоидальных клеток
"Матовостекловидные" гепатоциты (маркер HBsAg)	"Цепочка" лимфоцитов в синусоидах
"Песочные ядра" (маркер HBeAg)	Поражение желчных протоков, пролиферация дуктул

# Патоморфология гепатита E

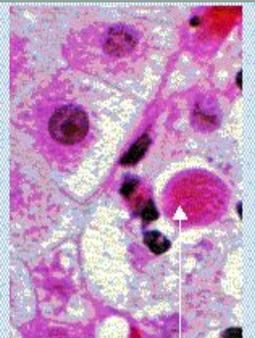
## Печеночные проявления

- фокальные некрозы гепатоцитов почти без воспалительной инфильтрации;
- внутриклеточный и внутриканаликулярный холестаз;
- тельца Каунсильмена;
- псевдогландулярная альтерация печеночных балок, напоминающая эмбриональные желчные протоки.



# Морфологические особенности

- **Первая особенность** - в ткани печени отсутствуют некротизированные гепатоциты, а видны лишь участки печеночной дольки, замещенные мононуклеарными инфильтратами.
- **Вторая особенность** - отсутствие полиморфноядерных лейкоцитов - стереотипной реакции на некроз во всех тканях.
- Вероятно, основным механизмом гибели клеток служит **апоптоз**.
- За много лет до открытия апоптоза был описан характерный гистологический признак вирусного гепатита - округлые гомогенные эозинофильные образования, часто содержащие пикнотичное ядро. Эти образования, названные тельцами Каунсильмена, представляют собой не что иное, как гепатоциты в состоянии апоптоза



коагуляция гепатоцита  
целиком  
(тельце Каунсильмена)



- ❑ Запуск процессов апоптоза при проникновении в гепатоцит вируса следует рассматривать как своего рода защитный механизм, так как в мертвой клетке репликация вируса становится невозможной.
- ❑ Поэтому "в интересах" вируса - подавить апоптоз и сохранить клетки жизнеспособными.
- ❑ Важнейшим свойством апоптоза считается сохранение внутриклеточного содержимого в мембранных структурах, что позволяет осуществить элиминацию клетки без развития воспалительного ответа.

# Известные вирусы гепатита человека

Обозначение	Геном	Семейство	Путь передачи	Персистенция
	(Kb)			
A (РНК)	7.5	Picornaviridae	Фекально - оральный	нет
B (ДНК)	3.2	Herpesviridae	Кровь, половой	да
C (РНК)	9.4	Flaviviridae	Кровь, половой	да
D (РНК)	1.7		Кровь, половой	да
E (РНК)	7.5	Caliciviridae	Фекально - оральный	нет
G (РНК)	9.1	Flaviviridae	Кровь	да
GBa (РНК)	9.1	Flaviviridae	Кровь	да
GBb (РНК)	9.1	Flaviviridae	Кровь	да
TTV (ДНК)	2.6	Circoviridae	Кровь (кишечник?)	да
SEN-V (ДНК)	3,9	?	Кровь	да

# Вирус гепатита E (ВГЕ, HEV)

Семейство	<b>Caliciviridae</b>
Род	<b>Hepevirus</b>

- Безоболочечный, сферической формы
- Капсид икосаэдрической симметрии, диаметр 27-34 нм
- Геном – однонитевая плюс-РНК
- Репликация генома происходит в цитоплазме инфицированных клеток и включает синтез минус-цепи РНК вирусной полимеразой.
- Генетический состав вирусов гепатита E, обнаруженных у человека и свиньи, идентичен.
- Имеется 4 генотипа и 1 серотип.
- Вакцина на основе вирусных белков прошла испытания в Непале с 2000 по 2004 гг.

# Эпидемиология

- Гиперэндемичные территории расположены в странах Южной, Центральной, Юго-Восточной Азии, Африки, Латинской Америки.
- Для других стран характерна спорадическая заболеваемость.
- Источник ВГЕ – больные желтушной и безжелтушной формами
- Механизм передачи - фекально-оральный, преимущественно через контаминированную фекалиями воду (инфицирующая доза высокая)
- Отмечены случаи заболевания после трансплантации печени, почек.
- Инкубационный период от 15 до 60 дней (в среднем -40 дней).
- Хроническое носительство не установлено.
- У 20% населения эндемичных районов обнаружены антитела к ВГЕ.

# Эпидемиология

- Обычно протекает доброкачественно, персистенции и хронизации нет.
- Смертность 1% среди взрослого населения
- Серьёзная опасность для беременных женщин (особенно в 3 триместре беременности), смертность до 20%. Вирус способен преодолевать плацентарный барьер, вызывать гибель плода и неонатальные заболевания. У беременных развивается геморрагический синдром (41%) с обильными желудочными и маточными кровотечениями, острая печеночная недостаточность.
- ГЕ является зоонозом? Естественный резервуар в природе сельскохозяйственные животные (свиньи), птицы, грызуны.
- В отличие от гепатита А (когда повторное заражение невозможно), после перенесенного гепатита Е

# Лечение и профилактика.

- **Есть эффективные цельновирионные вакцины.**
- **Разрабатываются рекомбинантные и живые вакцины.**
- **Для специфической профилактики беременных женщин используют специфический иммуноглобулин.**

## СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД

**Определение антител классов IgM и IgG методом ИФА.**

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕТОД

**Определение вирусного генома с помощью ОТ- ПЦР.**

Общие характеристики как и у вируса гепатита С РНК вирусов имеет не более 30% идентичности В E1 и E2 области нет гипервариабельной зоны. Наблюдается дефектность сердцевинного белка.

Также как HCV, ВИЧ и другие РНК – содержащие вирусы обладают двумя уровнями вариабельности геномной РНК:

Первый заключается в различиях между вирусными геномами, циркулирующими в одном организме - **квазивиды**

Второй основан на различиях между вариантами вирусов, обнаруженными в различных организмах - **генотипы**

Различные квазивиды HGV обладают различной тканевой специфичностью

Источник: больные острым, хроническим HGV.

Парентеральная передача. Основные пути-  
искусственные. Среди лиц, вводящих себе внутривенно наркотики, HGV выявляется в три раза чаще, чем у других наркоманов.

При HGV возможен и половой путь заражения.

Гомосексуалисты – мужчины подвержены риску на 95%.

Возможен «вертикальный» путь передачи.

Инфекция характеризуется длительной персистенцией с редким переходом в хроническую форму.

Часто сочетается с гепатитом С.

# Вирус гепатита G

- Проблема нозологической самостоятельности гепатита G не решена
- Гепатотропизм не доказан (репликация в лимфоцитах и гепатоцитах )
- Преимущественным местом репликации HGV могут быть моноклеарные клетки, клетки костного мозга или селезенки
- Вирус гепатита G оказывает супрессивное воздействие на репликацию ВИЧ

*За двухлетний период смертность среди носителей обоих вирусов была в 3,6 раза ниже, чем среди пациентов, имеющих только ВИЧ*

*В клеточных культурах, зараженных обоими вирусами, развитие ВИЧ затормаживалось на 30-40 %*

- **Выявление РНК HGV методом ПЦР**
- **Выявление анти-HGV антител. Антитела обнаруживаются в поздние сроки, когда из крови исчезает РНК вируса и служат маркерами выздоровления.**

# Вирус гепатита ТТ

(transfusion –transmitted virus)

Размер и организация генома подобна парвовирусам

частица размером 30 –50 нм

липидная оболочка отсутствует

геном вируса представлен однонитевой несегментированной ДНК, имеющей кольцевую структуру протяженностью около 2600 нуклеотидов

выявлено более 10 генотипов вируса

тестирование сывороток крови на наличие ДНК ТТV при помощи тест-систем 4-го поколения продемонстрировало чрезвычайно высокую частоту распространения вируса в человеческой популяции (до 80 %)

ТТ- вирус обнаружен у различных животных: коров, кур, свиней, собак и др. Вирус-комменсал.

доказана гепатотропность вируса. Возможна репликация в лимфоидной ткани, костном мозге.

возможен фекально-оральный механизм передачи; передача через грудное молоко, слюну; вертикальный механизм (трансплацентарно).

# SEN –вирус

небольшой безоболочечный вирус  
содержит одноцепочечную кольцевую ДНК  
(приблизительно 3900 нуклеотидов) с тремя открытыми  
рамками считывания.

по физико-химическим и структурным характеристикам  
этот вирус близок к TTV

генетически неоднороден: показано существование  
восьми генотипов: (A-H), ДНК которых отличаются друг от  
друга на 30%.

установлена передача вируса от матери новорожденному  
ребенку.

может бессимптомно присутствовать у здоровых доноров и  
больных с непеченочной патологией.

главный вопрос о его этиологической роли в  
возникновении гепатита остается открытым.