



АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

ЛЕКЦИЯ 9

Вирусы гепатитов.
Возбудители медленных вирусных инфекций.
Вирусы иммунодефицита человека.
Онкогенные вирусы.
Прионные инфекции.

ФАКУЛЬТЕТ: *Лечебно-профилактический*
Предмет: *Медицинская микробиология - 2*

План лекции

- 1. Вирусы гепатитов, классификация
 - - Вирус гепатита А. Особенности вириона. Устойчивость, пути заражения, патогенез. Микробиологическая диагностика. Проблема специфической профилактики.
 - - Вирус гепатита Е. Структурные особенности вириона, геном, антигены, культивирование, пути заражения. Патогенез, клиника, осложнения заболевания (во время беременности). Микробиологическая диагностика, специфическое лечение и профилактика/
 - - Вирус гепатита В. Структура вириона. Антигены – HBs, HBc, Hbe, HBx. Устойчивость. Патогенез заболевания. Персистенция. Иммунитет. Микробиологическая диагностика. Специфическая профилактика.
 - - Вирус гепатита Д. Структура вириона, патогенетические особенности заболевания
 - -Вирус гепатита С, Особенности, генотипы, пути заражения, патогенез. Микробиологическая диагностика.
 - - Вирус гепатита G. Структурные особенности вириона, геном, изменчивость, эпидемиология, клинические формы, осложнения. Микробиологическая диагностика и лечение.
- 2. . Медленные вирусные инфекции.
- 3. Ретровирусы. Вирусы иммунодефицита человека, классификация. Структура вириона, структурные и неструктурные гены., пути заражения. Патогенез. Оппортунистические инфекции. Микробиологическая диагностика ВИЧ-инфекции. Проблема профилактики и лечебные препараты.
- 4. Онкогенные вирусы. Историческое развитие концепции о роли вирусов в этиологии злокачественных опухолей. Теория виrogenности Зильбера. Современные теории канцерогенеза. Механизм вирусного онкогенеза.
- 5. Онкогенные вирусы, вызывающие опухоли у человека:
 - □ ДНК-содержащие онкогенные вирусы:
 - - Семейство Herpesviridae (цитомегаловирус (CMV), вирус Эпштейна-Барр (лимфома Беркитта), герпесвирус человека 8 типа (саркома Капоши))
 - - Семейство Hepadnaviridae род Orthohepadnavirus (вирус гепатита В (HBV))
 - - Папилломавирусы, общая характеристика, виды, патогенетические особенности вызываемых ими заболеваний.
 - - Полиомавирусы. Полиомавирус Меркеля.
 - □ РНК-содержащие онкогенные вирусы:
 - • Семейство ретровирусов:
 - - Т-лимфотропные вирусы человека (Human T-lymphotropic virus, HTLV). HTLV-1 – Т-клеточный лейкоз, HTLV-2 – волосатоклеточный лейкоз
 - - Семейство Flaviviridae род Hepacivirus (вирус гепатита С (HCV)).
- 6. Прионные инфекции.

Вирусные гепатиты — это группа полиэтиологических антропонозных вирусных поражений с различными механизмами и путями передачи возбудителя.

- К возбудителям вирусных гепатитов относят вирусы различных таксономических групп; всех их отличает способность преимущественно вызывать специфические поражения клеток печени

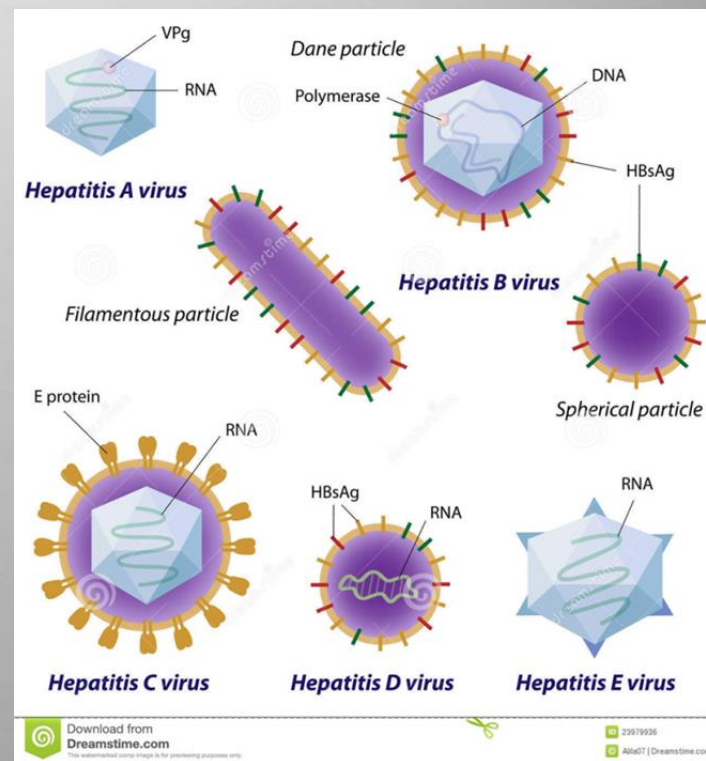
Вирусные гепатиты



Группа инфекционных заболеваний печени, вызываемых гепатотропными вирусами, характеризующиеся общей интоксикацией, преимущественным поражением печени, желтухой



Гепатит А
Гепатит В
Гепатит С
Гепатит D
Гепатит Е
Гепатит F
Гепатит G
Гепатит TTV
Гепатит SENV



История открытия и изучения вирусов гепатита (1)

- **Древние века** – Гиппократ, Ибн-Сина - рассматривали возможность эпидемического распространения желтухи;
- **1791 г** – немецкий врач М.Херлиц дал первое научное описание эпидемии желтухи;
- **1908 г** – шотландский врач С.Мак-Дональд впервые высказал мнение о **вирусной этиологии катаральной желтухи**;
- **1912 г.** – английский врач Э.Кокейн предложил термин «**инфекционный гепатит**»;
- **30-е годы XX века** – в США и СССР наблюдение случаев инфекционного гепатита у лиц, привитых против желтой лихорадки, кори и лихорадки папатачи вакцинами, изготовленными с использованием сывороток человека;
- **1942, 1943, 1944 г** – Г.Фогт (Германия), У.Бредли (Англия) и Д.Ниф, Д.Стокс (США) – экспериментальное заражение добровольцев от больных и установление факта существования двух разновидностей инфекции, отличающихся по длительности инкубационного периода и по механизму передачи вируса, непатогенного для обычных лабораторных животных.

История открытия и изучения вирусов гепатита (2)

- **1947 г** – Ф.Мак-Кэллум (Англия) предложил термины «**вирусный гепатит А**» и «**вирусный гепатит В**»;
- **1953 г** – комитет экспертов ВОЗ поддержал это предложение;
- **1963 г** – Б.Бламберг в крови австралийских аборигенов обнаруживает вирусный антиген и называет его «**австралийский антиген**», (Нобелевская премия в 1976 г) ;
- **1967 г** – Д.Дейнхард материалом, предположительно содержащим вирус гепатита А, заразил обезьян-мармозетов и вызвал картину вирусного гепатита с фекально-оральным путем передачи;
- **1970 г** – Д.Дейн с помощью электронного микроскопа описал частицу - носитель австралийского антигена, которую признали как **вирус гепатита В**;
- **1973 г** – С.Фейнстон с сотр. методом иммуноэлектронной микроскопии выявили вирусные частицы в испражнениях добровольцев и обезьян-мармозетов, зараженных сывороткой больного гепатитом А, которые признали **вирусом гепатита А**.

История открытия и изучения вирусов гепатита (3)

- **1974 г.** – А Принс – развитие вирусного гепатита после переливания крови, не содержащей вирусы гепатитов А и В.
- **1977 г** – С.Фейнстон и комитет экспертов ВОЗ – **гепатит «ни А, ни В»**;
- **1977 г** – М.Ризетто (Италия) описал вирус «дельта» - сателлит вируса гепатита В, который признан возбудителем **гепатита Д**;
- **1982 г** – амер. Д.Мейнард в Непале открыл второй вирус гепатита, передающегося фекально-оральным путем (в 1990 г его идентифицировали как **вирус гепатита Е**);
- **1989 г** – амер. К.Чу с сотр. выделили из крови шимпанзе, зараженного плазмой больного трансфузионным гепатитом ни А, ни В, вирусную РНК, которую клонировали в бактериях и получили вирусспецифические белки вируса. Вирус впоследствии получил название «**вирус гепатита С**»;

История открытия и изучения вирусов гепатита (4)

- **1991 -1994 гг.** – энтеральный вирусный гепатит ни А, ни В – **гепатит F, что впоследствии не подтвердилось**;
- **1994 г** – И.Мушахвар с сотр. (США) – выделяют вирус **гепатита G**;
- **1997 г** – Т.Нишизава и др. (Япония) у больных трансфузионным гепатитом ни А, ни В, с помощью ПЦР идентифицировали ДНК вируса, который назвали **TTV** (transfusion-transmitted virus);
- **1999 г** – Д.Пери (Италия) идентифицировал ДНК-геномный вирус гепатита ни А, ни В, который получил название «**вирус SEN**» по инициалам больного, от которого был получен изолят вируса.

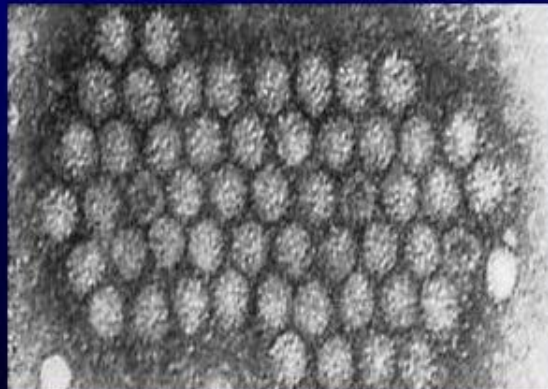
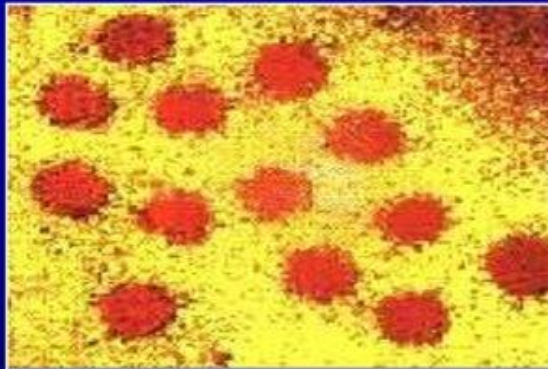
ВИРУСЫ ГЕПАТИТОВ

РНК	Путь передачи	ДНК	Путь передачи
HAV	Фекально-оральный	HBV	Парентеральный
HCV	Парентеральный	TTV	Парентеральный Фекально-оральный
HDV	Парентеральный	SEN	Парентеральный
HEV	Фекально-оральный		
HGV	Парентеральный		

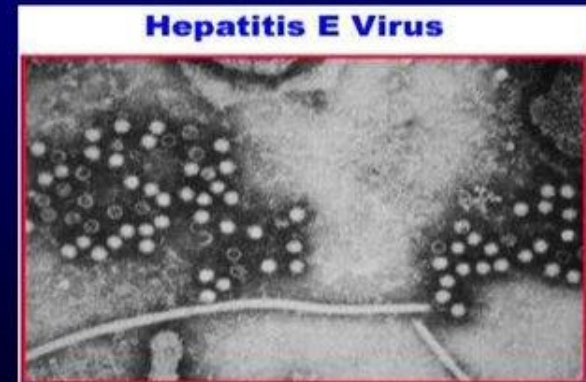
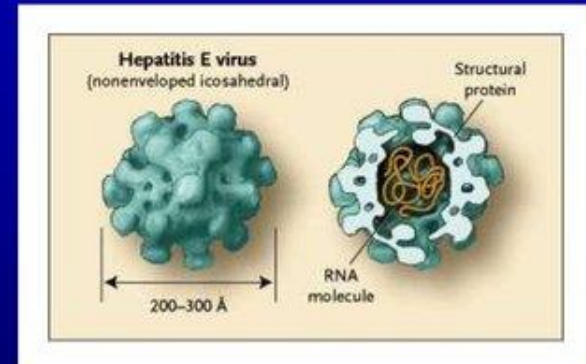
Вирусы гепатитов с энтеральной передачей возбудителя

РНК – содержащие вирусы

Вирус гепатита А



Вирус гепатита Е



ГЕПАТИТ А

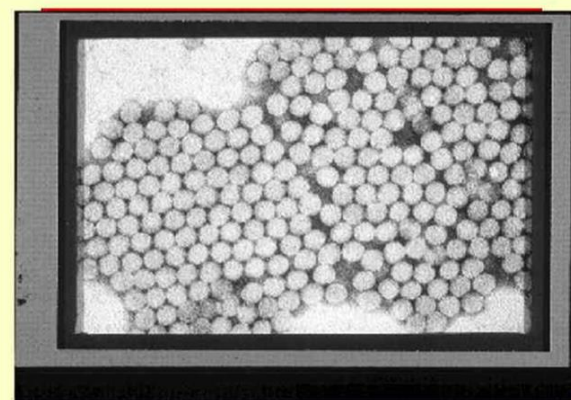
(инфекционный гепатит, эпидемический гепатит, болезнь Боткина, катаральная желтуха)

ВОЗБУДИТЕЛЬ ГЕПАТИТА А (ВГА, HAV)

Семейство: *Picornaviridae*
(*pico RNA* – «маленькая РНК»)

Род: *Hepatovirus*
1 серотип

Вирус гепатита А (27-30нм)



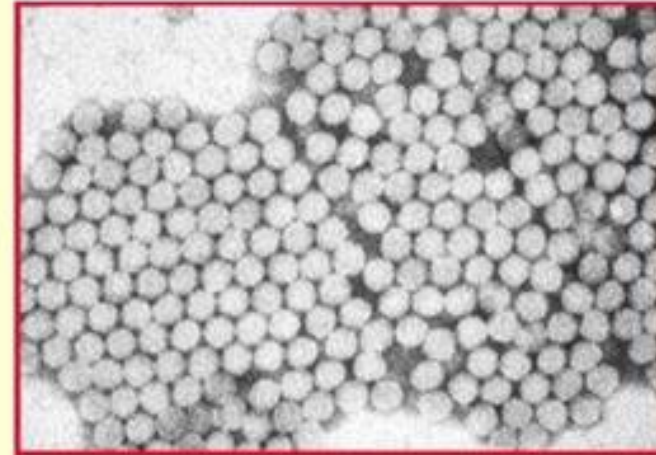
Гепатит А - основные факты

(ВОЗ, июль 2021г)

- Гепатит А является воспалительным заболеванием печени, которое может протекать в легкой или тяжелой форме.
- Передача вируса гепатита А (ВГА) происходит в результате употребления зараженных продуктов питания и воды или при непосредственном контакте с инфицированным лицом.
- Почти у всех пациентов с гепатитом А достигается полное излечение и формируется пожизненный иммунитет. Однако в очень редких случаях заражение вирусом гепатита А может приводить к фульминантному гепатиту с летальным исходом.
- Риск заражения гепатитом А возникает в условиях отсутствия безопасного водоснабжения, в плохих санитарно-гигиенических условиях и при несоблюдении правил гигиены (например, инфицирование и загрязнение рук).
- Для профилактики гепатита А существует безопасная и эффективная вакцина.

Вирус гепатита А

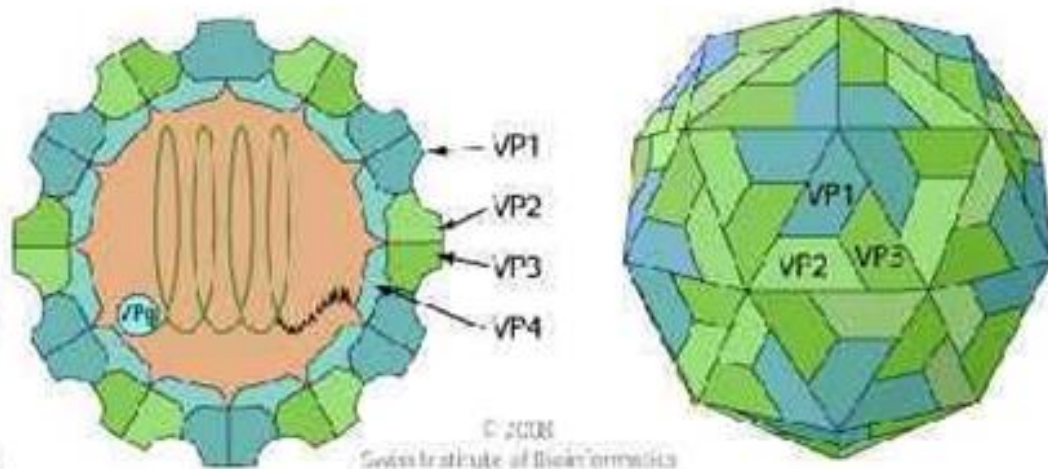
Hepatitis A Virus



- Открыт Feinstone S.M. 1973
- РНК-содержащий вирус, семейство Picornaviridae
- 4 генотипа HAV выделены от больных
- 3 генотипа HAV выделены от обезьян
- Имеет HA Ag – обнаруживается в фекалиях

Строение вируса гепатита А

- ❖ Просто организованный вирус;
 - ❖ Вирион - 20-30 нм;
 - ❖ Геном - однонитевая плюс РНК, на 5'-конце которой находится связанный с ней внутренний белок **VPg**;
 - ❖ Капсид – икосаэдрический тип симметрии, состоящий из протомеров.
 - ❖ Протомеры образованы полипептидами: **VP1, VP2, VP3, VP4**.
- ☐ Антигенность вируса гепатита А связана с белками капсида VP1, VP2, VP3



Репликация вируса гепатита А

- Вирус проникает в клетку путём **виropексиса**
- Весь цикл репродукции вируса – в цитоплазме
- На рибосомах происходит трансляция вирусного генома и образование полипептида-предшественника, который нарезается на вирусные белки среди которых находится РНК-зависимая РНК-полимераза (транскриптаза)
- С помощью этого фермента образуется минус копия генома
- Она служит матрицей для синтеза плюс цепей – точных копий **вирусного генома**
- и целого ряда **м-РНК**, которые служат матрицей для синтеза клеткой вирусных белков
- Сборка вирусных частиц и выход из клетки «взрывным» путем.

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ

- Перевиваемые культуры клеток почки эмбриона макаки резус и перевиваемой линии клеток почек зеленых мартышек (4647). ЦПД не выражено.
- Экспериментальную инфекцию можно воспроизвести только на обезьянах – мармозетах, павианах, гамадрилах и шимпанзе.



Эпидемиология гепатита А

- Источник инфекции – больной человек, независимо от внешних проявлений инфекции.
- Механизма передачи инфекции – фекально-оральный.
- Факторы передачи – вода, пищевые продукты, бытовые предметы, загрязненные фекалиями больного.
- Инкубационный период – 14-28 дней.
- Ежегодно регистрируется порядка 1,4 млн случаев заболевания. Заболеваемость неравномерна.
- Группы повышенного риска - контингент учреждений для умственно отсталых лиц, детские коллективы в дошкольных учреждениях и младних классов, воинские контингенты. Это преимущественно детская инфекция.



Патогенез гепатита А

- Вирус проникает в организм через тонкий кишечник, в эпителиоцитах и лимфоидных клетках которого он размножается.
- Оттуда кровью или лимфой попадает в печень, где размножается в гепатоцитах, вызывая их разрушение.
- Разрушению гепатоцитов в большей мере способствует развитие аутоиммунных реакций.
- Последующее развитие иммунных реакций ограничивает распространение инфекции, при этом высвобождающиеся из клеток вирионы с желчью попадают в просвет кишечника и выводятся с испражнениями.

Маркеры вирусного гепатита А



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.



Вирусный гепатит А.
Клинические проявления
желтушной формы



Желтушная
форма ВГА:
темная моча,
желтые склеры
и кожа
Ахолия кала



17
Вирусный гепатит.
Обесцвеченный кал.

Симптомы гепатита А

- ✓ Высокая температура
- ✓ Слабость
- ✓ Снижение аппетита
- ✓ Желтуха (желтеет кожа, глаза, темнеет моча, кал обесцвечен)
- ✓ Тошнота и рвота
- ✓ Боль в районе печени, повышенная чувствительность
- ✓ Увеличение печени, реже - селезенки
- ✓ Головная боль
- ✓ Нарушение сна
- ✓ Запор
- ✓ Боли в суставах
- ✓ Зуд, пигментация и сыпь на коже

Иммунитет

После инфекции формируется стойкий пожизненный иммунитет, связанный с Ig M. В начале заболевания в крови появляется Ig M, который сохраняется в организме в течение 4-6 месяцев и имеет диагностическое значение. У детей первого года жизни обнаруживаются антитела, полученные от матери через плаценту. Помимо гуморального, развивается и местный иммунитет в кишечнике.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА А

Метод диагностики	Вирус гепатита А
Вирусологический метод	Не используется в связи с трудностью культивирования
Серологический метод (материал – сыворотка крови)	Выявление специфических антител Ig M (анти-HAV Ig M) и Ig G (анти-HAV Ig G) и, как минимум, <u>четырёхкратное повышение их титра в парных сыворотках</u> : ИФА, РНГА
Молекулярно-генетический метод – ПЦР (HAV RNA)	
Экспресс-диагностика (обнаружение антигена в исследуемом материале): ИЭМ (иммунная электронная микроскопия), РИФ, ИФА	

Лечение и профилактика

Активная профилактика: 1)
инактивированная культуральная
концентрированная вакцина;
2) рекомбинантная вакцина

Пассивная профилактика: Ig
(предупреждает развитие
заболевания в течение 3 мес., а
также значительно смягчает
течение заболевания).

Специфическая противовирусная
терапия отсутствует.

ГЕПАТИТ Е

ВОЗБУДИТЕЛЬ ГЕПАТИТА Е (ВГЕ, HEV)

гепатит Е-подобный вирус

(ранее принадлежал к семейству *Caliciviridae*)

Предложено выделить вирус гепатита Е в:

семейство: *Hepeviridae*

род: *Hepevirus*

Вирус гепатита Е (27-34нм)



Гепатит Е - основные факты

(ВОЗ, июнь 2022г)

- Гепатит Е — это воспалительное поражение печени, вызываемое вирусом гепатита Е (ВГЕ).
- По оценкам, в мире ежегодно происходит 20 млн случаев инфицирования ВГЕ, из которых симптоматическими являются 3,3 млн случаев заболевания гепатитом Е.
- По оценкам ВОЗ, в 2015 г. от гепатита Е умерли приблизительно 44 000 человек (что составляет 3,3% совокупной смертности от вирусного гепатита).
- Вирус передается фекально-оральным путем, главным образом через зараженную воду.
- Гепатит Е встречается во всем мире, но наиболее распространен в странах Восточной и Южной Азии.
- Для профилактики вирусной инфекции гепатита Е разработана вакцина, которая лицензирована в Китае, но еще не доступна в других странах.

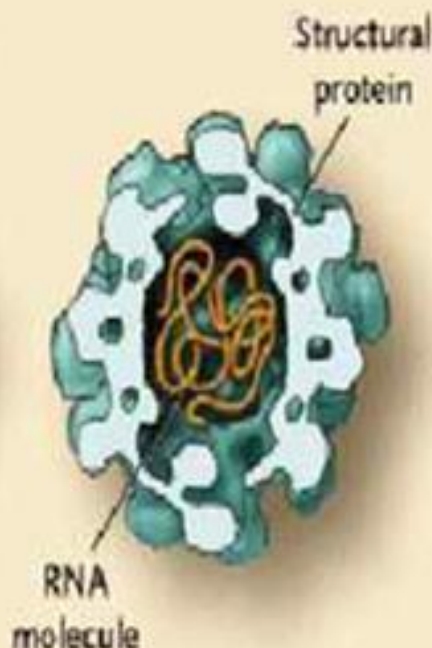
ВИРУС ГЕПАТИТА Е



Hepatitis E virus
(nonenveloped icosahedral)



200–300 Å



Род *Hepevirus*,
семейство *Hepeviridae*.

Вирус иксаэдрической формы,
размером 27-34 нм. Состоит из
белкового капсида и
положительной одноцепочечной
РНК (7500 н.п.).

Известно 4 генотипа вируса
гепатита Е:

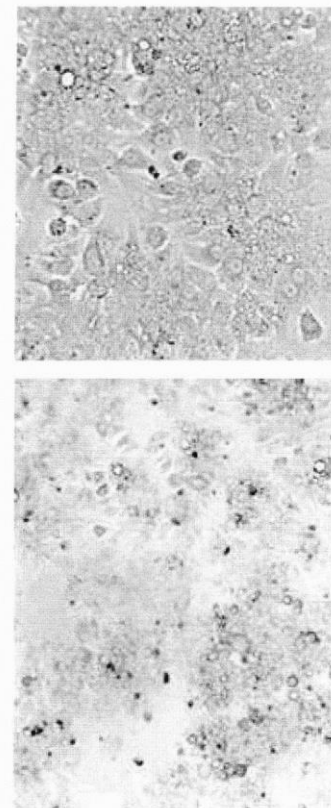
1-2 генотипы имеют
антропонозное происхождение и
циркулируют только в
человеческой популяции;

3-4 генотипы – зоонозное
происхождение, вызывают ГЕ у
людей и животных

Культивирование вируса гепатита Е.

Принципиальная возможность получения культурального ВГЕ была продемонстрирована на культуре первичных гепатоцитов макаки.

В дальнейшем было получено несколько стабильных клеточных линий, например субклон гепатоцитов, полученных из линии клеток HepG2 или PLC/PRF/5 cells13, которые позволяют изучать особенности размножения вируса.



Фиг. 2С

Эпидемиология гепатита Е

- 
- Источник – человек с клинически выраженной или субклинической инфекцией, а также некоторые дикие (грызуны) и сельскохозяйственные животные (свиньи).
 - Механизм передачи возбудителя – фекально-оральный.
 - Основным фактором передачи служит зараженная питьевая вода и продукты, полученные от инфицированных животных.
 - Инкубационный период - 15-60 дней.
 - Вирус гепатита Е вызывает острый спорадический и эпидемический гепатит.



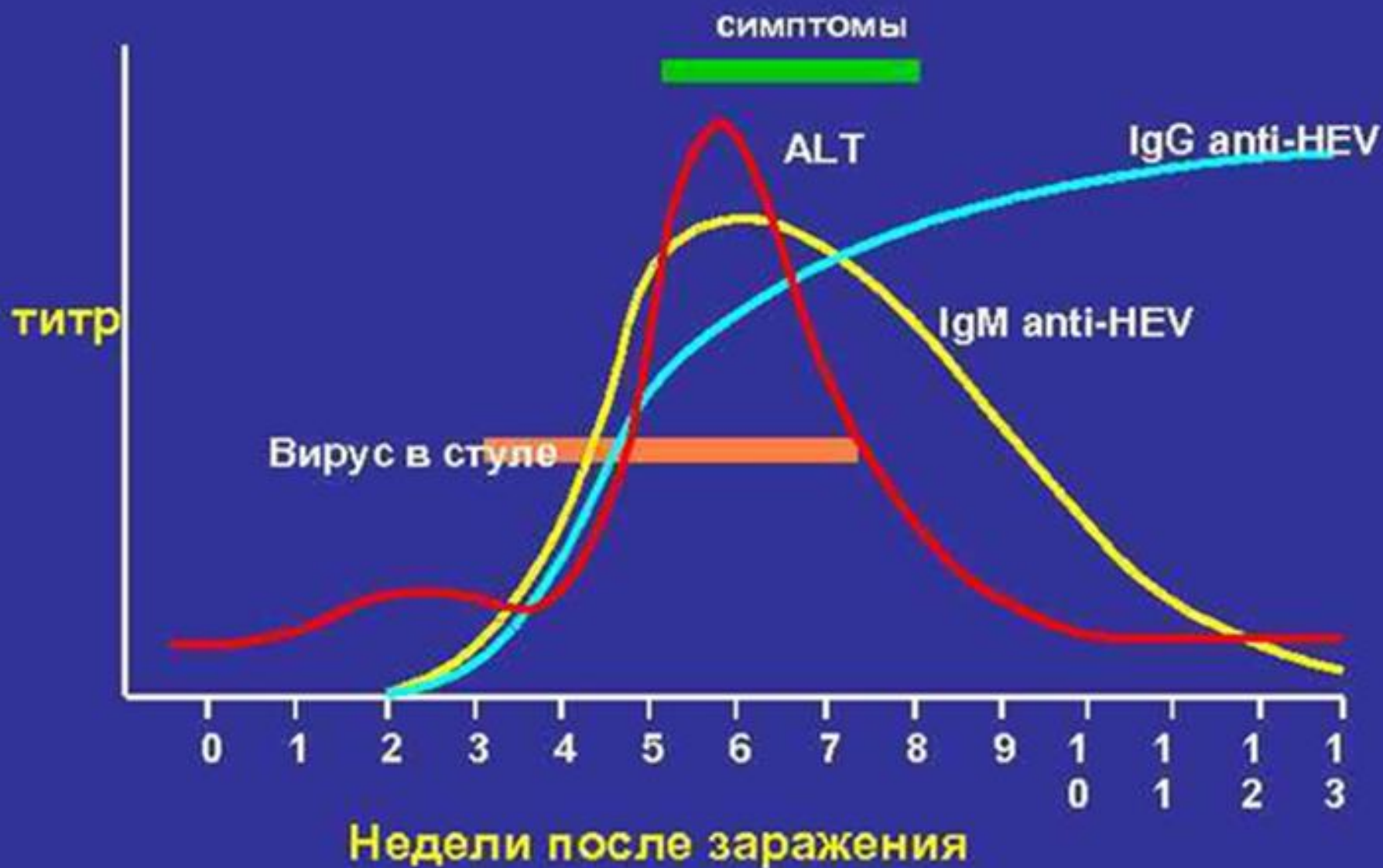
Патогенез гепатита Е

- Патогенез гепатита Е сходен с патогенезом гепатита А.
- Особенностью является поражение почек у беременных женщин с развитием тяжелой эклампсии, что приводит к высокой летальности среди беременных.

Гепатит Е у беременных

- Особенности течения: болезнь может протекать в тяжелой и даже фульминантной форме с развитием геморрагического синдрома, гемоглобинурии с последующей почечной недостаточностью, печеночно-почечной недостаточности и др.
- Выкидыши и роды у больных ГЕ сопровождаются большой кровопотерей и высокой частотой гибели новорожденных.
- Особенно высокая летальность (20-40%) в III триместре беременности.

ВГЕ-инфекция



Лабораторная диагностика гепатита Е (ГЕ)

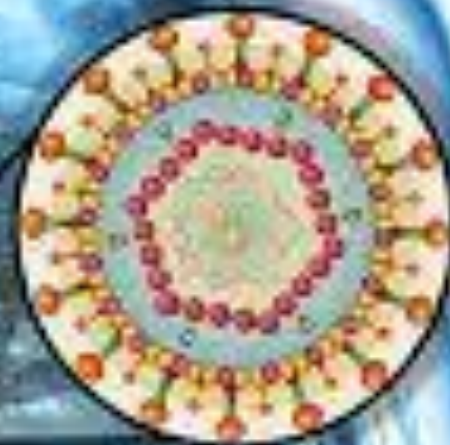
- Наличие анти-ВГЕ класса IgM с высокой частотой определяются в сыворотках больных ГЕ в острой стадии заболевания и в период ранней реконвалесценции
- выявление анти-ВГЕ класса IgG свидетельствуют о перенесенной в прошлом ГЕ - инфекции
- Для диагностики ГЕ определяют также РНК ВГЕ

Вирус гепатита E

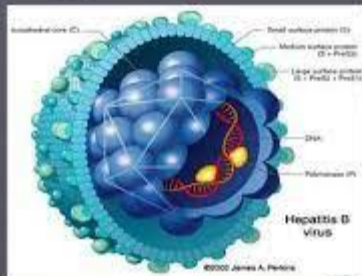
- Лечение и профилактика
 - Лечение симптоматическое.
 - Для специфической профилактики гепатита E беременным женщинам можно вводить иммуноглобулины.
 - Созданы инактивированные вакцины, разрабатываются рекомбинантные и живые вакцины.



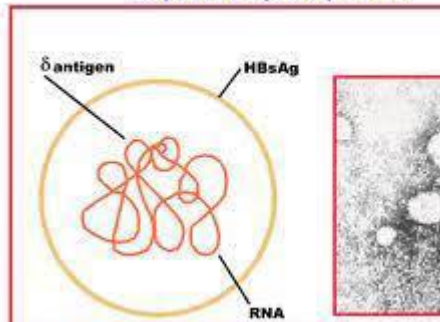
ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ



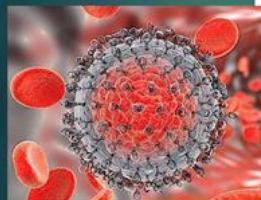
Вирусный гепатит В



Hepatitis D (Delta) Virus



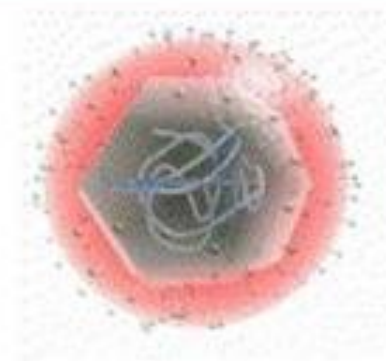
Гепатит С



HEPATIT
G

Вирус гепатита В (ВГВ, HBV)

Таксономическое положение



Семейство **Hepadnaviridae**

Род **Orthohepadnavirus**

Вид **Вирус гепатита В (ВГВ, HBV)**

Гепатит В - основные факты

(ВОЗ, июль 2021г)

- Гепатит В — это вирусное инфекционное заболевание, поражающее печень и протекающее в острой или хронической форме.
- Передача вируса чаще всего происходит перинатальным путем от матери ребенку, а также при контакте с кровью или другими биологическими жидкостями, в частности при половых контактах с инфицированным партнером, небезопасной практике выполнения инъекций и порезах колюще-режущим инструментом.
- По оценкам ВОЗ, в 2019 г. в мире насчитывалось 296 миллионов человек, живущих с хроническим гепатитом В, при этом ежегодно происходит около 1,5 миллиона новых случаев инфицирования.
- По оценкам, в 2019 г. от гепатита В умерло 820 000 человек, главным образом в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени).
- Гепатит В поддается профилактике посредством безопасных, доступных и эффективных вакцин.

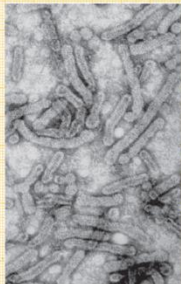


Биомолекула



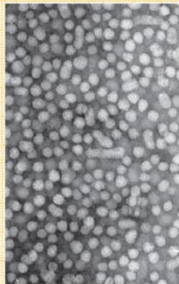
а. Вирусная частица Дейна

10^9



б. Нитевидная вирусная частица

10^{10}



в. Сферическая вирусная частица

10^{13}

Вирус гепатита В

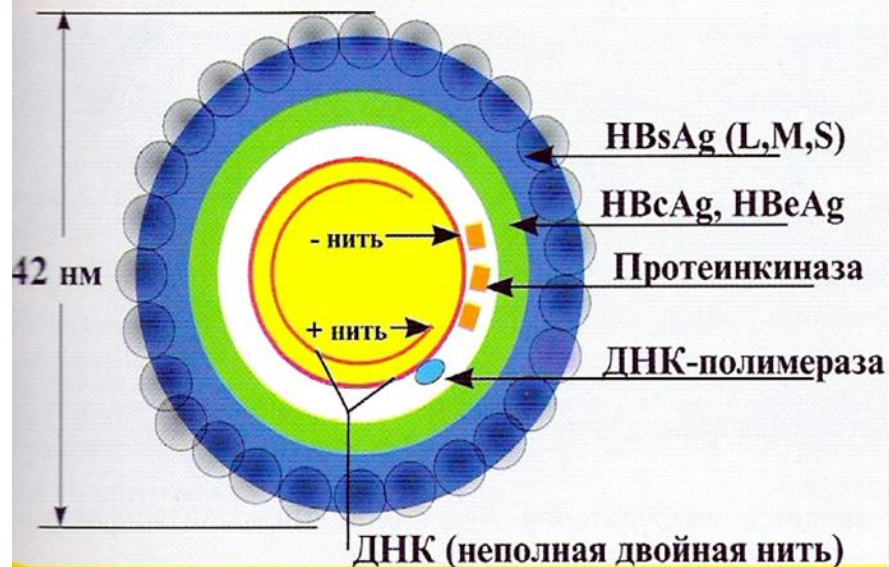
Американский ученый Б.С. Бламберг в 1964 г. в крови австралийских аборигенов с желтухой обнаружил необычные белковые вирусоподобные сферические и филаментозные (палочковидные) частицы, названные им **австралийским антигеном**.

Наиболее часто обнаруживают **сферические частицы около 20 нм в диаметре**, реже – **филаментозные формы около 20 нм в диаметре и 50-230 нм в длину**. Эти вирусоподобные частицы не проявляют инфекционных свойств.

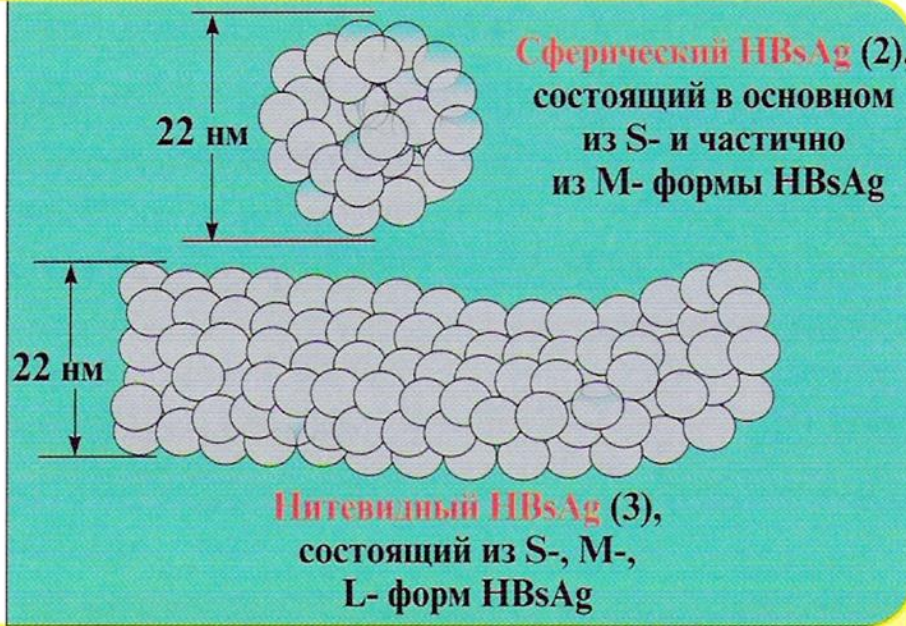
В дальнейшем оказалось, что австралийский антиген – это поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg – Hepatitis B surface antigen), образующийся в избытке во время репродукции вируса в виде незаконченных (неполных) частиц. Вирусоподобные структуры встречаются одновременно с вирусными частицами.

В 1970 г. в сыворотке крови больных с пост-трансфузионным гепатитом британский ученый Д. Дейн с сотрудниками при электронной микроскопии обнаружили **крупные частицы (42 нм)**, названные **“частицами Дейна”**.

Частица Дейна (1)



Сферический HBsAg (2),
состоящий в основном
из S- и частично
из M- формы HBsAg



Строение вируса гепатита В

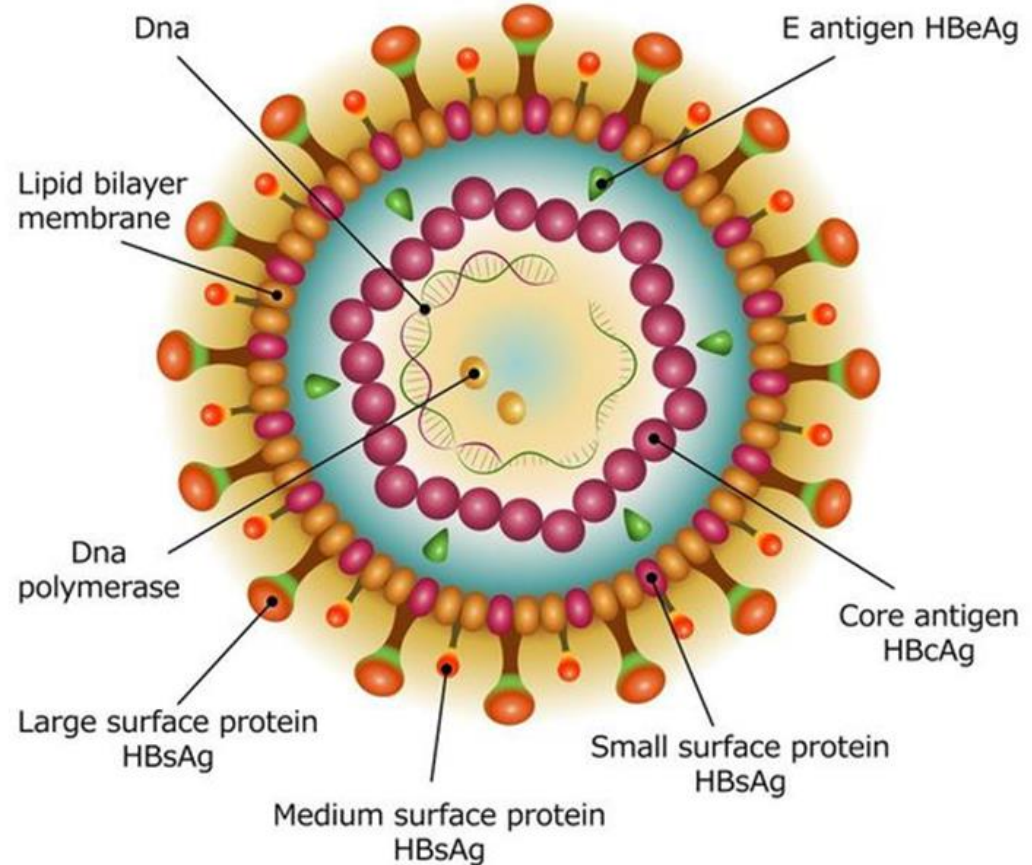
Вирус гепатита В имеет сферическую форму размером **42-47 нм**.

Снаружи вирус гепатита В имеет **суперкапсид** - фосфолипидную мембрану со встроенными молекулами поверхностного **HBs-антигена (HBsAg)**.

Различают 3 типа HBs-антигена: **S-HBsAg** или S-гликопротеин, **M-HBsAg** или M-гликопротеин и **L-HBsAg** или L-гликопротеин.

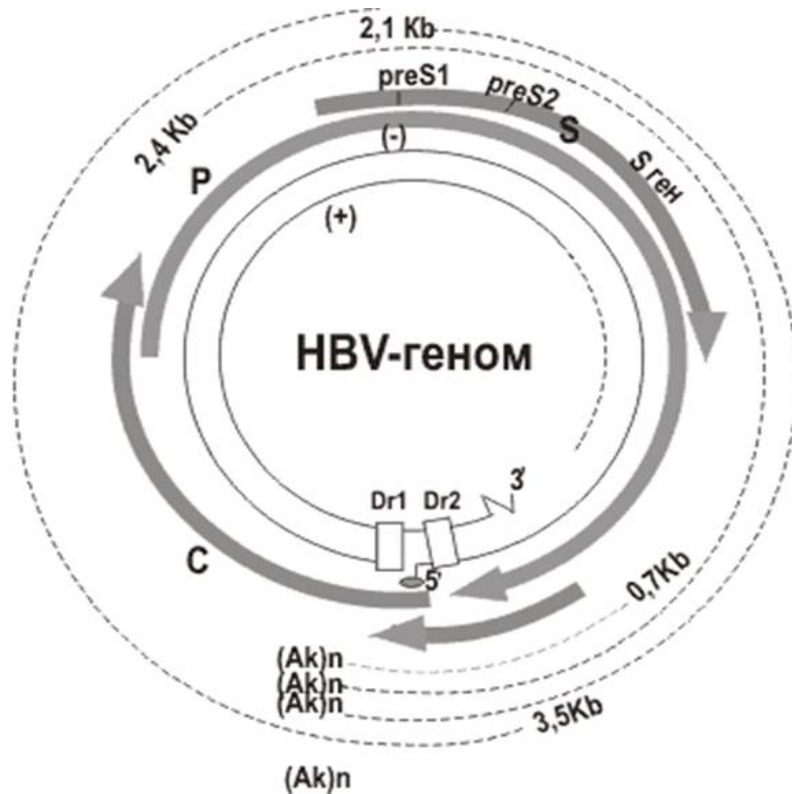
По строению HBsAg различают **четыре основных серотипа** (adr, adw, ayr, ayw), обладающих перекрестным иммунитетом.

Hepatitis B Virus Baltimore Group VII (dsDNA-RT)



- Под суперкапсидом располагается **сердцевина (ядро, core)** размером 27 нм. В состав сердцевины входит **сердцевинный HBc-антиген (HBcAg)**.
- Внутри сердцевины находится **геном (ДНК, связанная с ДНК-полимеразой)** и **белок капсида - HBe-антиген (HBeAg)**, образуя нуклеокапсид.
- Нуклеокапсид имеет кубический тип симметрии. Капсид состоит из 180 белковых субъединиц (капсомеров)

Геном вируса гепатита В

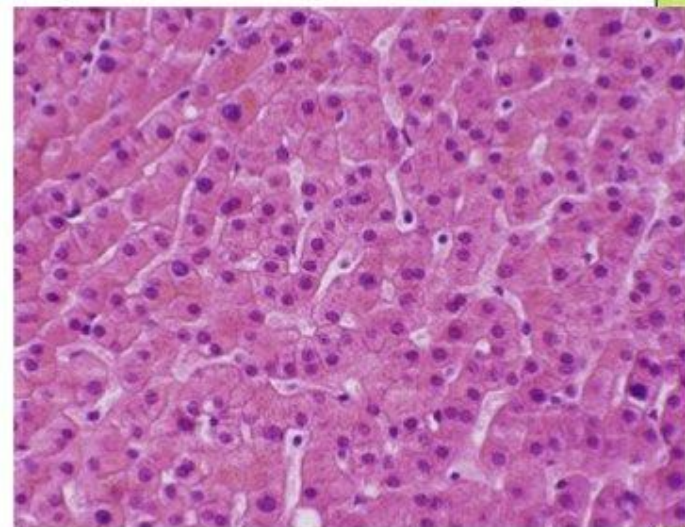


- Геном вируса образован **двунитевой молекулой ДНК с дефектом одной цепи** (одна нить короче другой на 1/3). Длинная нить ДНК является минус-нитью. Короткая нить ДНК является неполной плюс-нитью. Длинная цепь связана с ДНК-полимеразой, которая достраивает плюс-цепь до полноценной структуры.
- В составе генома присутствует **4 гена (S, C, P и X)**.
- **Ген S** кодирует синтез HBs-антигена.
- **Ген C** кодирует белок нуклеокапсида HBcAg.
- **Ген P** кодирует РНК-зависимую ДНК-полимеразу.
- **Ген X** определяет синтез белка, ответственного за регуляцию синтеза матричных РНК, являющихся основой для всех вирусных протеинов.
- Выделяют **10 генотипов вируса: А, В, С, D, Е, F, G, H, I и J**. Различия между генотипами составляют более 8 %. Генотипы **А и D** распространены повсеместно.

Культивирование вируса гепатита В

- Единственная культура – это **органный культура ткани печени человека.**

Используется культура клеток первичной гепатомы, инфицированная HBV.

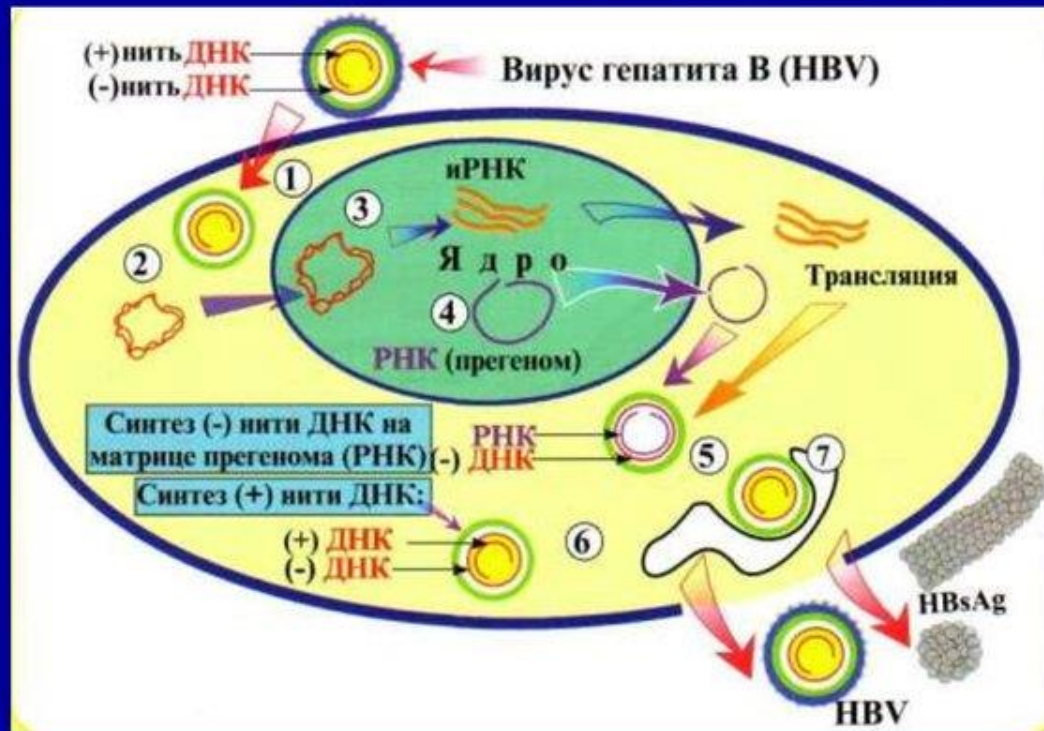


- Единственное чувствительное животное – **шимпанзе**, но заболевание у него протекает без выраженной клинической картины.



Схема репродукции вируса гепатита В

(двунитевые ДНК-вирусы)



Геном гепаднавирусов представлен двунитевой кольцевой ДНК, одна нить короче (неполная плюс-нить) другой нити.

После проникновения в клетку сердцевины вируса (1) неполная нить ДНК-генома достраивается; формируется полная двунитевая кольцевая ДНК (2) и созревающий геном (3) попадает в ядро клетки.

Клеточная ДНК-зависимая РНК-полимераза синтезирует разные иРНК (для синтеза вирусных белков) и РНК-прегеном (4) - матрицу для репликации генома вируса. иРНК перемещаются в цитоплазму и транслируются с образованием белков вируса. Белки сердцевины вируса собираются вокруг прегенома. Под действием РНК-зависимой ДНК-полимеразы вируса на матрице прегенома синтезируется минус-нить ДНК (5), на которой образуется плюс-нить ДНК (6). Оболочка вириона формируется на HBs-содержащих мембранах эндо-плазматической сети или аппарата Гольджи (7). Вирион выходит из клетки **ЭКЗОЦИТОЗОМ**.

Эпидемиология гепатита В

- 
- Гепатит В – строгий антропоноз с парентеральным механизмом передачи.
 - Источник инфекции – больные разными формами гепатита и бессимптомные носители;
 - Пути передачи возбудителя:
 - естественные: половой и интранатальный (во время родов)
 - искусственные: переливание крови, пересадка органов и тканей, гемодиализ, использование нестерильных медицинских и косметологических инструментов.
 - Инкубационный период 30-180 дней.
 - Группы риска: реципиенты крови и ее компонентов, больные хроническими заболеваниями, потребители инъекционных наркотиков, лица, имеющие беспорядочные половые контакты.

Устойчивость к факторам внешней среды

- Вирус отличается чрезвычайно высокой устойчивостью к различным физическим и химическим факторам: низким и высоким температурам (в том числе кипячению), многократному замораживанию и оттаиванию, длительному воздействию кислой среды.
- Во внешней среде при комнатной температуре вирус гепатита В может сохраняться до нескольких недель: в пятнах крови, на лезвии бритвы, конце иглы.
- В сыворотке крови при температуре $+30^{\circ}\text{C}$ инфекционность вируса сохраняется в течение 6 месяцев, при температуре -20°C около 15 лет; в сухой плазме — 25 лет.
- Инактивируется при автоклавировании в течение 30 минут, стерилизации сухим жаром при температуре 160°C в течение 60 минут, прогревании при 60°C в течение 10 часов.



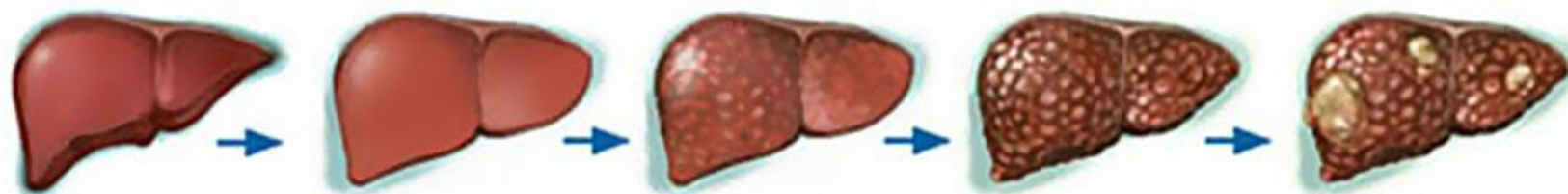
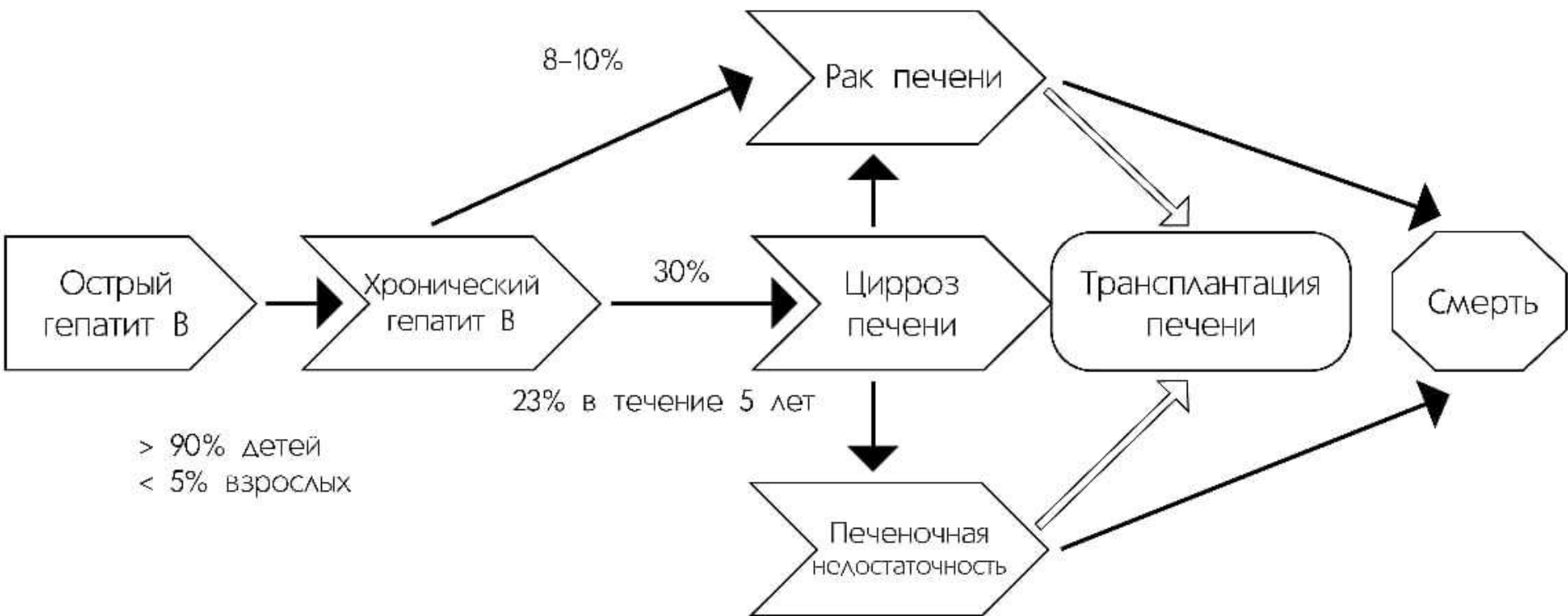
Типы взаимодействия ВГВ с клеткой

Возможны 2 пути взаимодействия ВГВ и клетки:

1. Продуктивная инфекция – репликация ДНК, синтез вирусспецифических белков, формирование нового поколения вирусов.
2. Интегративная инфекция – ДНК ВГВ ковалентно присоединяется (встраивается) к ДНК инфицированной клетки, что ведет к изменению структуры клеточной ДНК и изменению функции близлежащих генов. Интеграция может происходить параллельно с репликативной инфекцией.

Схема патогенеза





Клинические признаки:

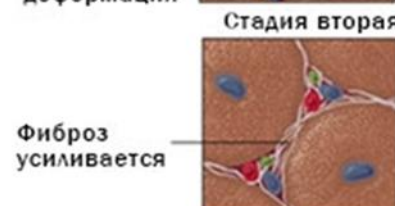
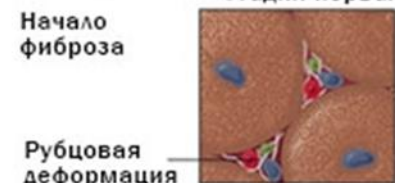
- Инкубационный период: в среднем 60-90 дней (45-180 дней)
- Клиника (желтуха):
 - <5 лет, <10%
 - 5 лет, 30%-50%
- Острое течение-смертность: 0.5%-1%
- Хроническое течение:
 - <5 лет, 30%-90%
 - 5 лет, 2%-10%
- Преждевременная смертность при хроническом поражении печени: 15%-25%



Симптомы гепатита В

- ✓ Желтуха (желтушная кожа, глаза, темная моча, светлый кал)
- ✓ Увеличенная печень, реже - селезенка
- ✓ Отсутствие аппетита
- ✓ Головная боль
- ✓ Тошнота и рвота
- ✓ Нарушение сна
- ✓ Общая слабость
- ✓ Запор
- ✓ Боли в суставах
- ✓ Чувствительность печени, боль в правом подреберье
- ✓ Зуд, пигментация и сыпь на коже
- ✓ Жар

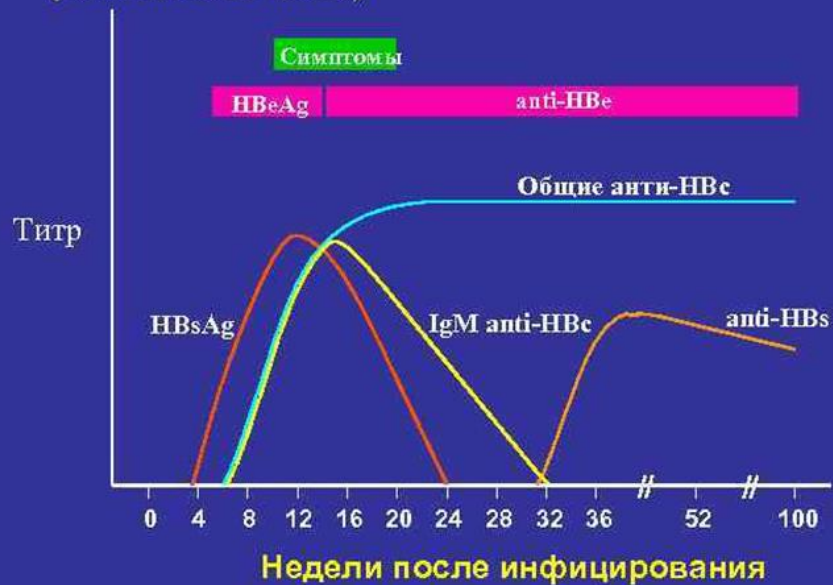
Стадии хронического гепатита В



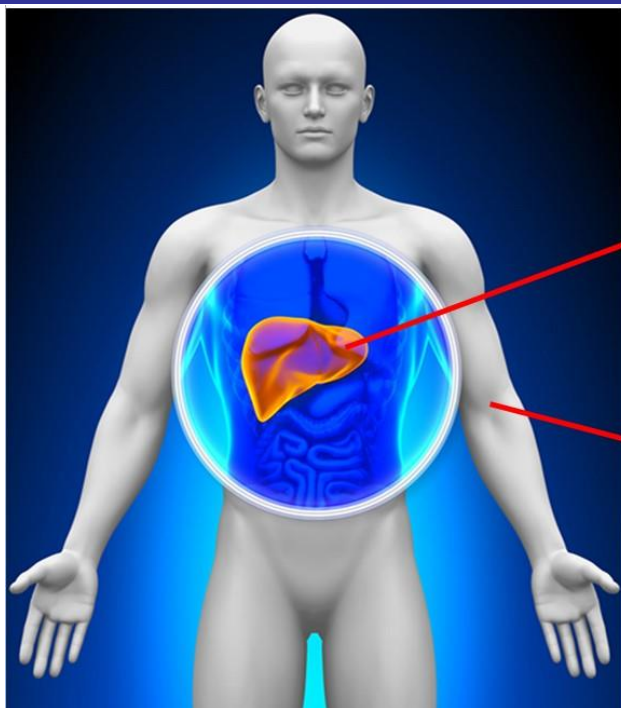
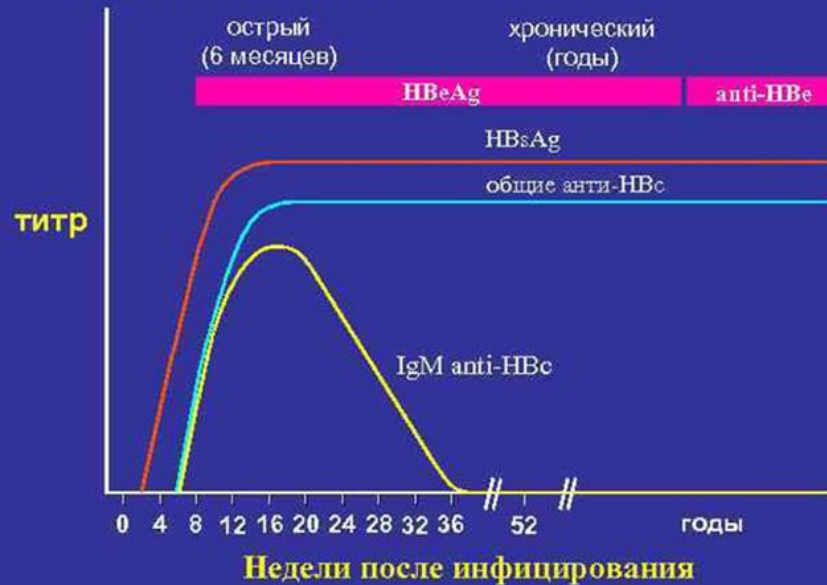
Серологические маркёры гепатита В

- Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg)
- Антитела к HBsAg (anti-HBs), маркёр выздоровления, поствакцинальный иммунитет
- Антитела к HBcAg (anti-HBc)
- IgM anti-HBc - маркёр острой инфекции
- IgG anti-HBc - маркёр перенесённой инфекции
- Е-антиген вируса гепатита В (HBeAg) – высокая репликативная HBV
- Антитела к HBeAg (anti-HBeAg) – признак благоприятного течения заболевания, снижение вирусной репликации
- ДНК вируса гепатита В

Острый гепатит В с выздоровлением (типичное течение)



Прогрессирование в хроническую инфекцию (типичное течение)



Ткань
печени

ДНК ВГВ +

Плазма
крови

HBsAg⁻
ДНК ВГВ^{-/+}

80%

Серопозитивные
(anti-Hbcor⁺
и/или anti-HBs⁺)

20%

Серонегативные
(anti-Hbcor⁻, anti-
HBs⁻)

Лабораторная диагностика гепатита В

- основана на выявлении специфических для ГВ антигенов и соответствующих антител в крови, а также вирусных нуклеиновых кислот. Основными тестами являются:
- HB sAg - анти-HB s
- анти-HBc класса Ig M и IgG
- HBe Ag - анти-HBe
- ДНК ВГВ

Гепатит В: диагностическое значение серологических маркеров

Антигены		Антитела			Варианты клинического течения инфекции
HBs-Ag	HBe-Ag	HBs-Ig	HBc-IgG	HBc-IgM	
+	+	—	—	+	Острая фаза гепатита В
+	±	—	+	—	Хронический гепатит В
+	—	—	—	—	Носительство HBV (персистенция)
—	—	+	+	—	Наличие гепатита В в прошлом
—	—	—	—	—	Отсутствие гепатита В в прошлом

ПРОФИЛАКТИКА

- Нейтрализация источников инфекции (в т. ч. обследование доноров, беременных в I и III триместре беременности - HBsAg)
- Пресечение путей передачи:
 - Пресечение «шприцевого гепатита»
 - Предупреждение посттрансфузионного гепатита
 - Предупреждение гепатита в отделениях повышенного риска
 - Предупреждение риска профессионального заражения
 - Прерывание естественных путей передачи
- Специфическая профилактика

Вакцины:

- «Энджерикс В» — СмитКляйн Байолоджикалс, Бельгия;
- MSD H-B-VAX II, Мерк Шарп и Доум, Нидерланды;
- Рекомбинантная дрожжевая (Зао Комбиотех», г. Москва);
- Эбербиовак HB, Россия;
- Всего > 10 вакцин

Вакцинация против гепатита В

- 1) Стандартные схемы иммунизации –
0 - 1- 6 месяц
0 - 3 - 6 месяц
 - 2) Новорожденные группы риска
0-1-2-12 месяц,
используется при вакцинации контактных.
 - 3) Экстренная схема иммунизации – 0-7- 21 день с ревакцинацией через 12 мес. (подростки, взрослые)
- Привитым считается пациент, получивший в течение 6 месяцев три прививки, проведенные с любым интервалом.

Препараты, используемые в лечении вирусного гепатита В

- Ламивудин (зеффикс, эпивир, ЗТС) – НИОТ - 3 мг/кг/сут, 2 раза в сутки
- Энтекавир (бараклюд) – НА - от 0,015 мг/кг до 0,5 мг один раз в день, ранее не получавшим лечения; от 0,030 мг/кг до 1 мг, ранее получавшим терапию ETV, один раз в день на протяжении 5 лет и более, в зависимости от ответа на терапию.
- Телбивудин (сибиво) – НА -
- Адефовир – НА –ингибитор ДНК-полимеразы
- Тенофовир



Вирус гепатита D

☞ Дефектный РНК-содержащий вирус рода *Deltavirus* семейства *Kolmioviridae*. 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.

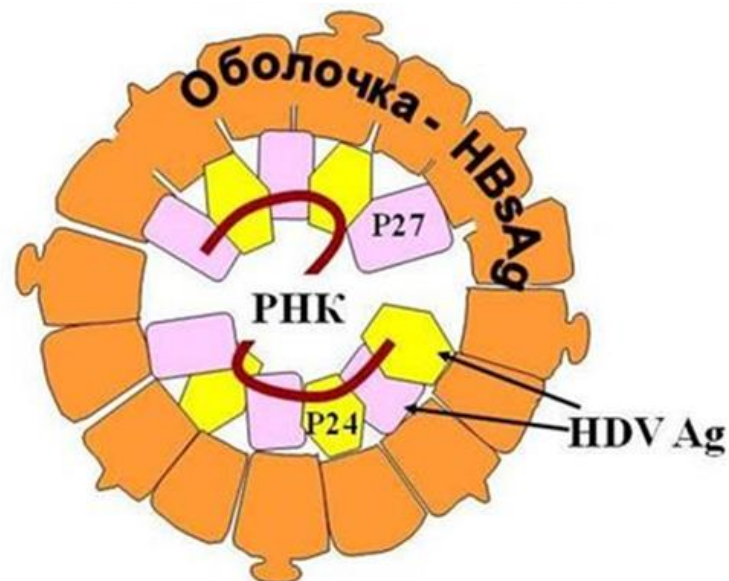
Гепатит D - основные факты

(ВОЗ, июль 2021г)

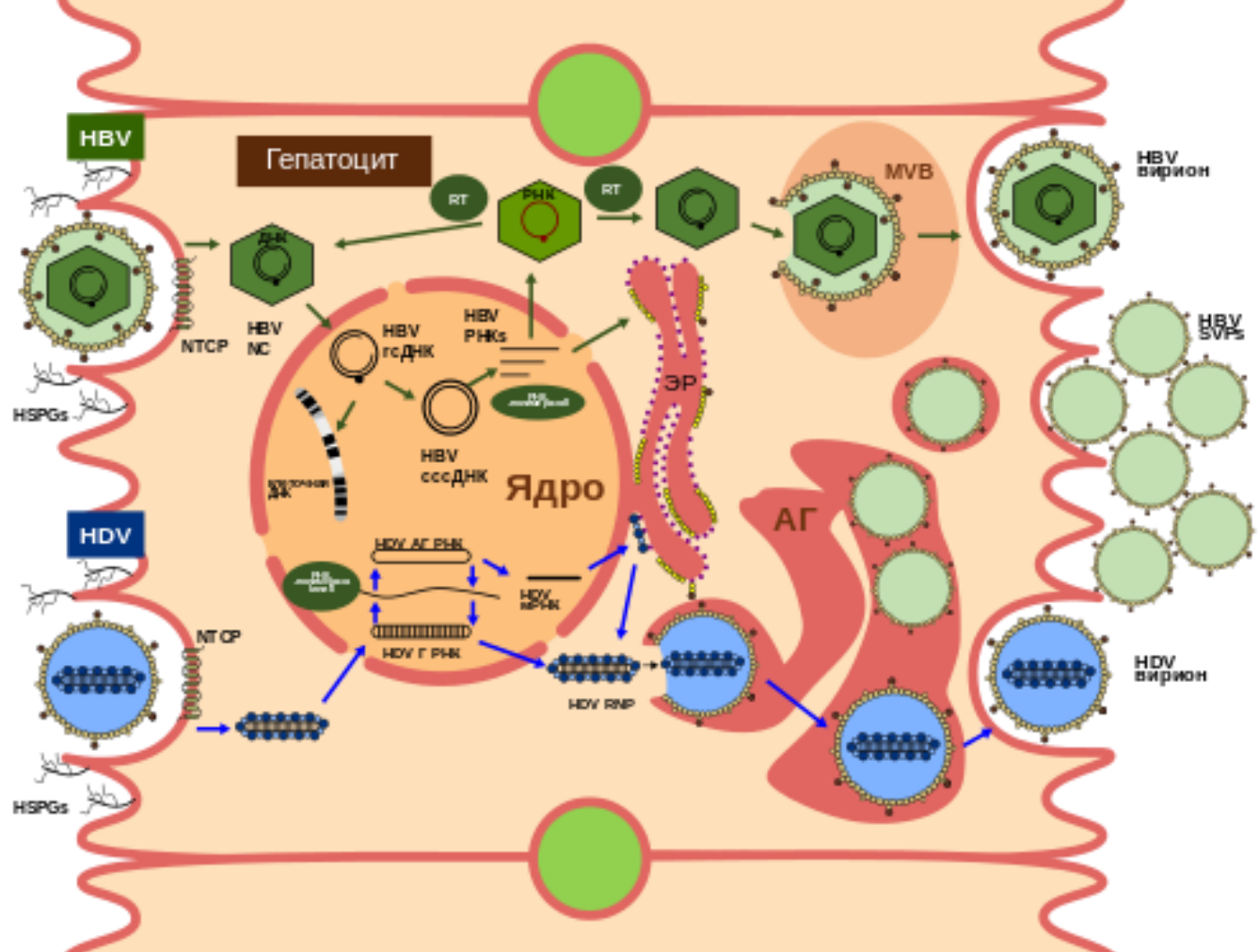
- Вирус гепатита D (ВГD) — это вирус, для репликации которого требуется присутствие вируса гепатита В (ВГВ).
- Во всем мире вирусом гепатита D (ВГD) заражено почти 5% всех людей с хроническим гепатитом В (ВГВ).
- Инфицирование (ВГD) происходит либо одновременно с заражением вирусами гепатита В и D (коинфекция), либо после заражения вирусом гепатита В (суперинфекция).
- К группам высокого риска коинфекции ВГD и ВГВ относятся представители коренных народов, пациенты на гемодиализе и лица, употребляющие инъекционные наркотики.
- С 1980-х гг. в мире наблюдается снижение общего числа случаев гепатита D. Это связано главным образом с успехами глобальной программы вакцинации против ВГВ.
- Коинфекция вирусами гепатита D и В считается наиболее тяжелой формой хронического вирусного гепатита ввиду более стремительного развития гепатоклеточной карциномы и заболевания печени, которое приводит к летальному исходу.
- Заражение гепатитом D можно предотвратить посредством иммунизации против гепатита В.

Строение вируса гепатита D

- Сферический вирус, диаметром 35-43 нм;
- однонитевая циркулярная молекула –РНК;
- два дельта–антигена (DAg): p24 (DAg-Small) и p27 (DAg-Large);
- «оболочка» составлена из HBs-АГ.



- Вирус представлен **единственным серотипом.**
 - Дельта-антиген не экспрессируется на поверхности инфицированных гепатоцитов и не принимает участия в реакциях Т-клеточного иммунитета.
- АТ против HDAg не обладают протективным эффектом.**



Жизненный цикл вируса гепатита дельта (HDV) и хелперного вируса гепатита В (HBV).

NC — нуклеокапсид HBV, rcДНК — релаксированная кольцевая ДНК, ссДНК — ковалентно замкнутая кольцевая ДНК, RT — обратная транскриптаза, MVB — мультивезикулярное тельце, SVPs — субвирусные частицы, Г РНК — геномная РНК, АГ РНК — антигеномная РНК, RNP — рибонуклеопротеин, HSPGs — протеоглики гепарансульфаты.

Культивирование вируса гепатита D

- На клеточных культурах не культивируется.
- Экспериментальные модели:
 - Шимпанзе;
 - Североамериканские лесные сурки.





Эпидемиология гепатита D

- Резервуаром вируса гепатита D являются лица с хронической ВГВ-инфекцией, одновременно инфицированные ВГД (они составляют примерно 5% хронических носителей ВГВ).
- Механизм передачи вируса гепатита D идентичен передаче при гепатите В.
- Показатели инфицированности гепатитом D колеблются от 0,15% до 25%. Наиболее высок он в странах Южной Америки и Центральной Африки.
- Вирус гепатита D имеет 8 генотипов, 1-ый считается европейским.



Патогенез гепатита D

- Патогенные свойства вируса гепатита D могут быть реализованы только при смешанной инфекции с гепатитом В.
- Инкубационный период – 30-60 дней.
- Гепатоциты повреждаются в результате прямого цитопатогенного действия вируса гепатита D и опосредованного действия вируса гепатита В.
- При коинфекции характерно развитие тяжелых форм острого гепатита и низкая частота хронизации. При этом отмечается двухфазное течение вирусного гепатита.
- При суперинфекции характерно более редкое развитие тяжелых и фульминантных гепатитов и более высокая частота хронизации ВГВ-инфекции (до 80%). Суперинфицирование при хроническом гепатите приводит к более частому переходу в цирроз печени.

Естественное развитие инфекции:

а) ко-инфекция

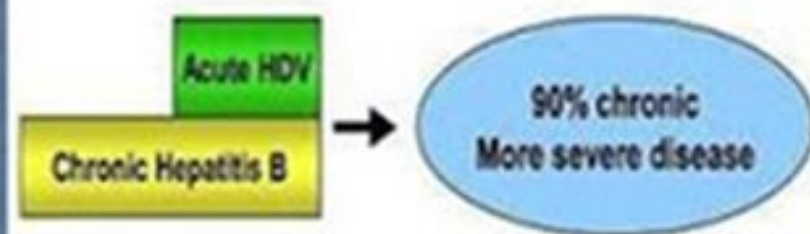
б) суперинфекция



Simultaneous Coinfection



HDV Super Infection



а) - в 95% выздоровление

- чаще встречаются
фульминантные формы

б) - в 90% хронизация

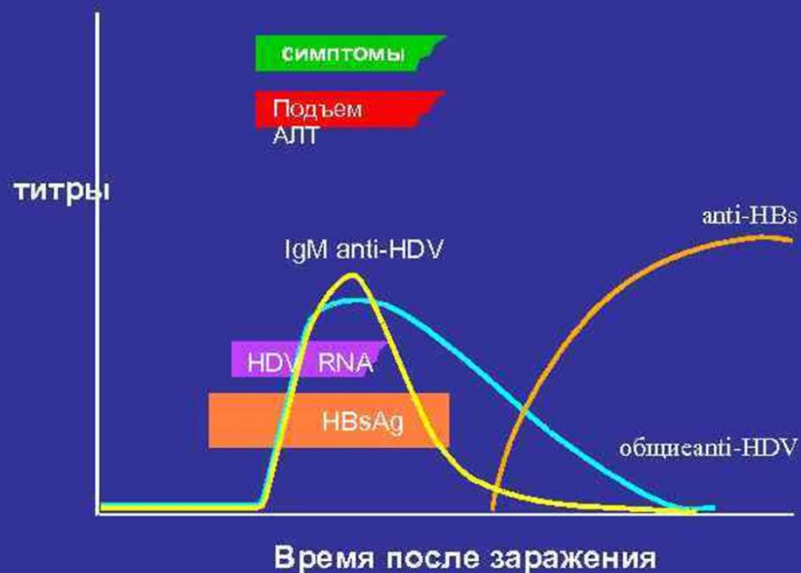
- более выражены гисто-
патологические изменения

- риски развития цирроза на
15%, а ГЦК в 3,2 раза выше,
чем при моноинфекции HBV

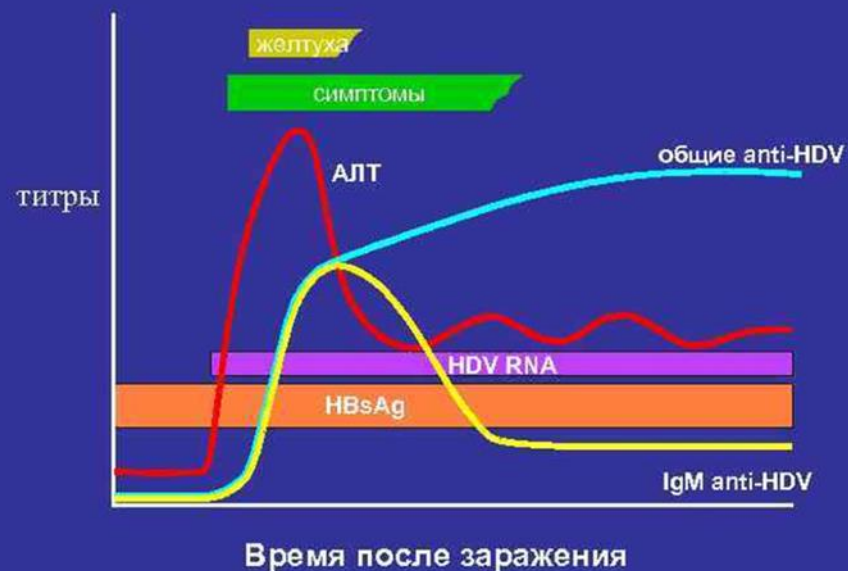
Диагностические маркеры гепатита D

Маркер	Клиническое значение
IgM анти-HDV	репликация HDV в организме
IgG анти-HDV	возможная инфицированность HDV или перенесенная инфекция
HDAg	маркер наличия HDV в организме
HDV-RNA	маркер наличия и репликации HDV

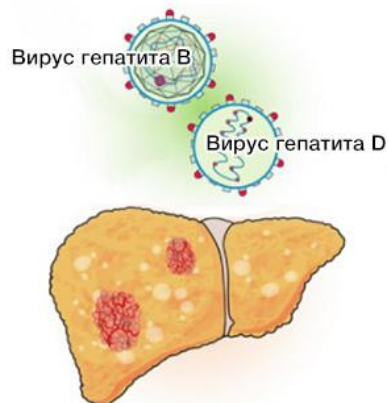
ВГВ-ВГД коинфекция



ВГВ-ВГД суперинфекция



Гепатит В + гепатит D коинфекция



МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Маркеры репликации вируса – **АТ (IgM)** к Аг вируса гепатита **D** и **вирусная РНК**.

Для диагностики острых и хронических гепатитов широко применяются ИФА и РИА. Антигены вируса появляются в крови через 10-15 дней после развития клинических проявлений.

Через 2-11 нед. можно идентифицировать вирусоспецифические **IgG**, постоянно циркулирующие у инфицированных лиц.

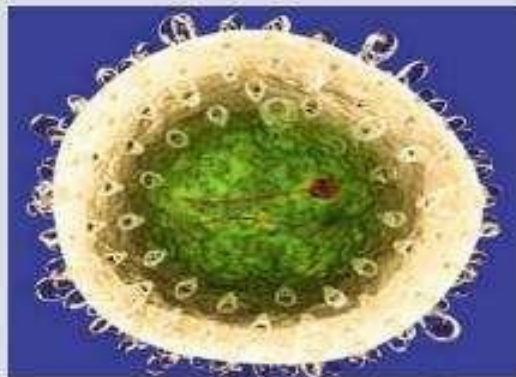
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

Средства специфической химиотерапии и иммунопрофилактики отсутствуют. Поскольку репродукция вируса гепатита **D** не возможна в отсутствие гепатита **B**, то основные профилактические мероприятия должны быть направлены на предупреждение развития гепатита **B**.

Гепатит С



- «Ласковый убийца» - таким страшным названием окрестили гепатит С врачи.
- Гепатит С на самом деле «убивает» незаметно. Очень часто первыми проявлениями заболевания являются цирроз или рак печени. Частота развития цирроза печени у больных хроническим гепатитом С может достигать 50%.
- Гепатит С получил наибольшую распространенность среди всех вирусных гепатитов. Вероятно, это связано именно с большим количеством бессимптомных больных, не подозревающих о своем заболевании. Кроме того, гепатит С является одной из самых частых причин всех хронических заболеваний печени.

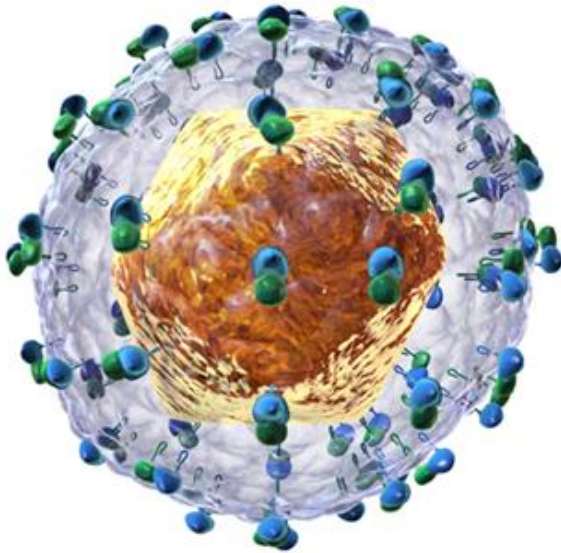


Гепатит С - основные факты

(ВОЗ, июнь 2022г)

- Гепатит С — это воспалительное поражение печени, вызываемое вирусом гепатита С.
- Вирус может вызывать как острый, так и хронический гепатит, который может протекать в легкой форме или приводить к тяжелому пожизненному заболеванию, включая цирроз печени и рак.
- Вирус гепатита С — это гемотрансмиссивный вирус, заражение которым чаще всего происходит при контакте с кровью при небезопасной инъекционной практике, небезопасной медицинской практике, переливании не прошедшей скрининг крови, употреблении инъекционных наркотиков, а также при половых сношениях, сопровождающихся контактом с кровью.
- Во всем мире хроническим гепатитом С страдают примерно 58 миллионов человек, при этом ежегодно происходит около 1,5 миллиона новых случаев инфицирования. По имеющимся оценкам, хроническим гепатитом С страдают 3,2 миллиона детей и подростков.
- По оценкам ВОЗ, в 2019 г. от гепатита С умерли приблизительно 290 000 человек, главным образом в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени).
- Противовирусные препараты позволяют полностью излечивать гепатит С более чем в 95% случаев, однако уровень доступа к диагностике и лечению остается низким.
- В настоящее время эффективной вакцины против гепатита С не существует.

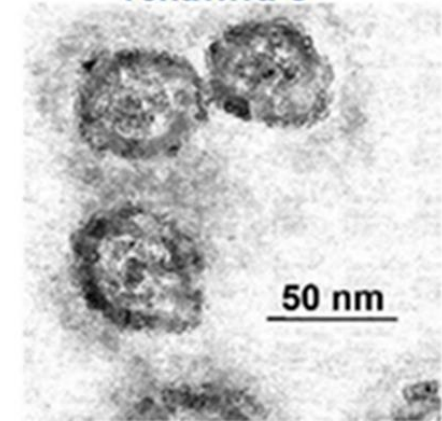
Вирус гепатита С



Hepatis C Virus (HCV)



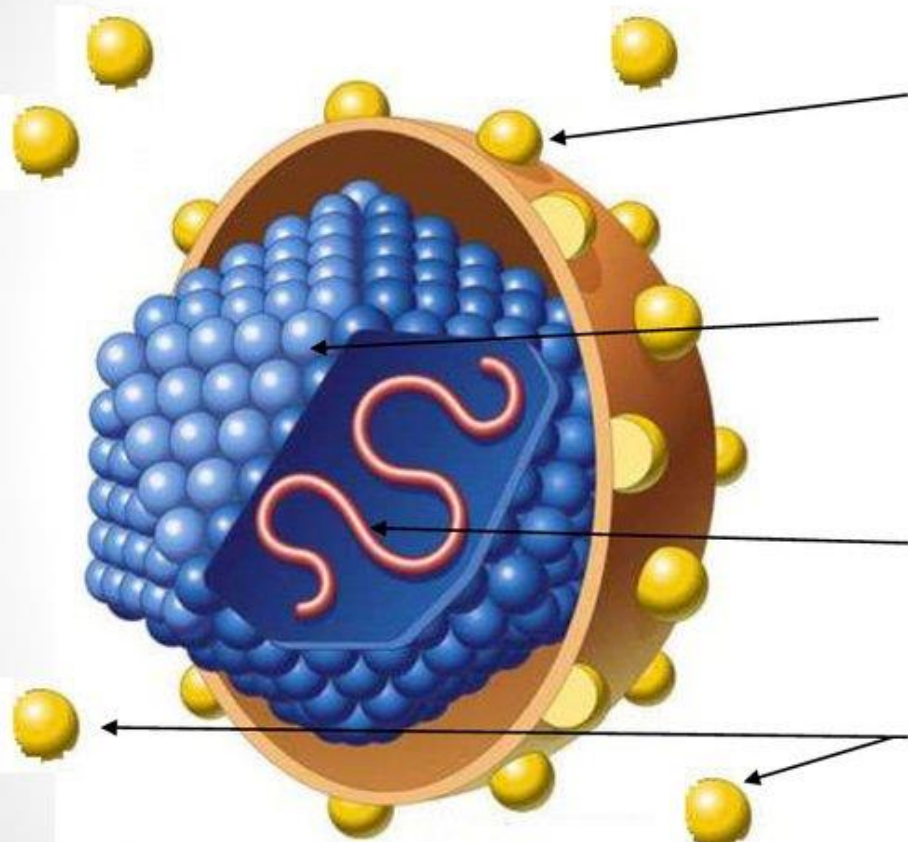
Трансмиссионная электронная
микроскопия частиц вируса
гепатита С



[https://ru.wikipedia.org/wiki/](https://ru.wikipedia.org/wiki/https://ru.wikipedia.org/wiki/)

- Открыт в 1989 г. методом клонирования ДНК-копии вируса, вызывавшего парентеральный гепатит «ни А ни В» у инфицированных шимпанзе. Это первый вирус, идентифицированный на основании расшифровки последовательности нуклеотидов задолго до его электронно-микроскопической визуализации.
- Отнесен к **роду *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae***.
- К настоящему времени этим вирусом инфицировано не менее 3 % населения Земли.

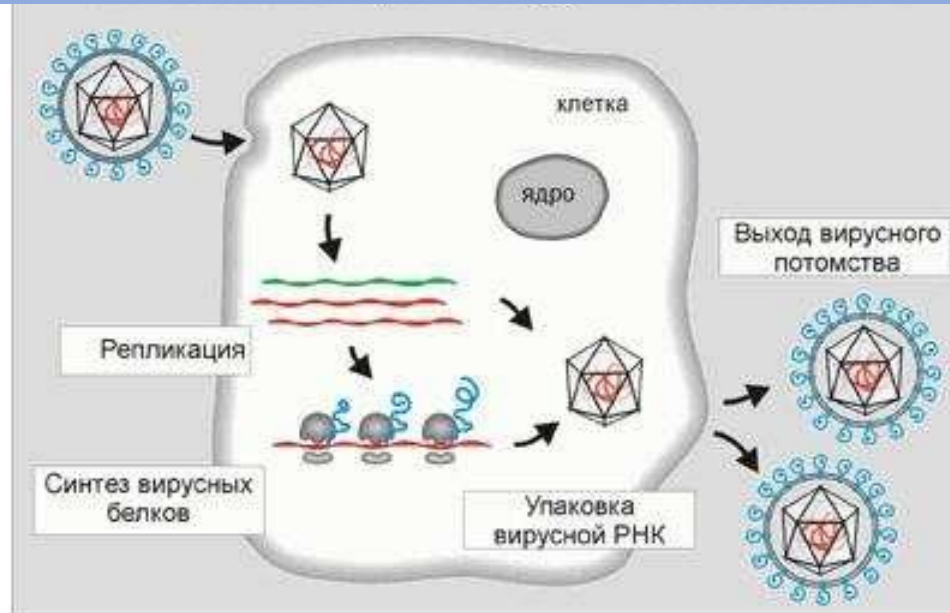
Строение вируса гепатита С



30-40 нм в диаметре

- Гликопротеин E 1,2
гипервариабельный белок внешней оболочки
- Нуклеокапсидный белок C (cor)
- РНК одноцепочечная
- Неструктурные белки
NS3, NS4, NS5 ферменты участвующие в репликации вируса

Жизненный цикл вируса гепатита С



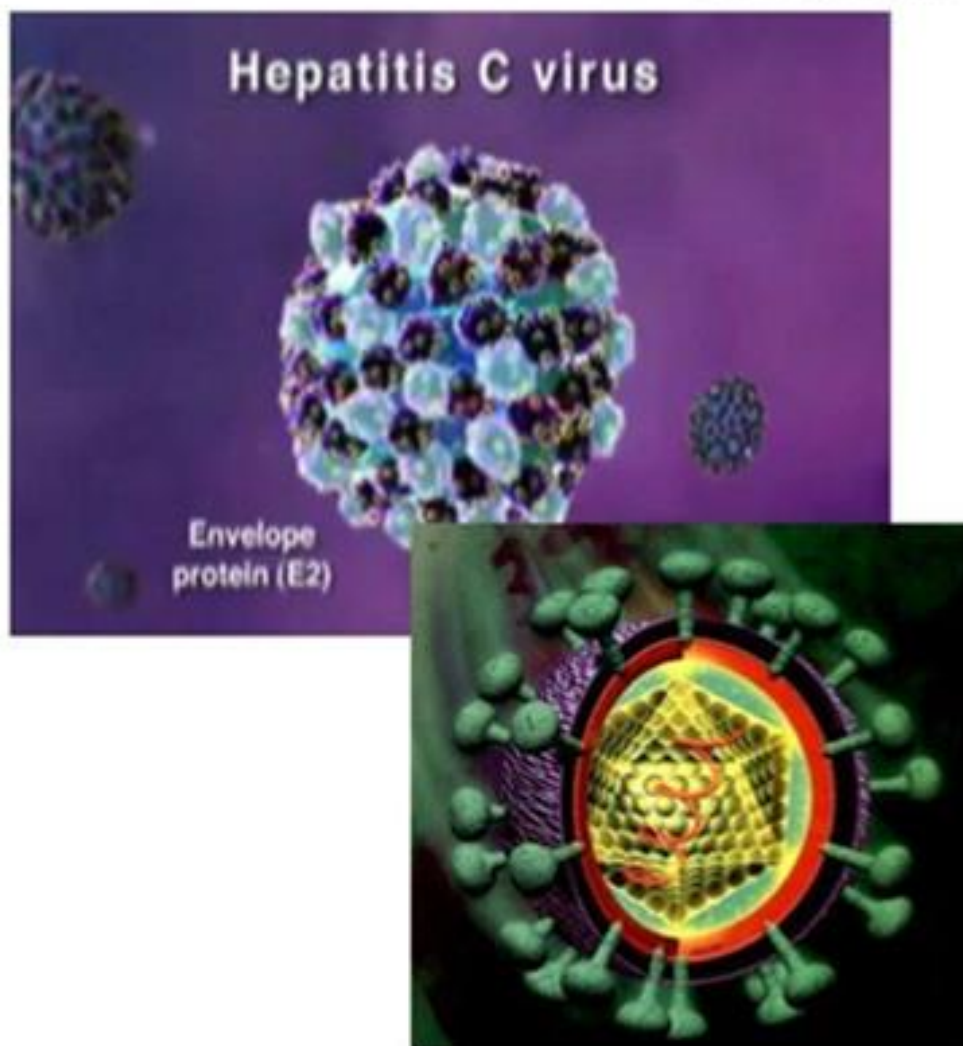
- Процесс репликации протекает с большим количеством «ошибок»
- В результате образуется большое число разных генотипов и субтипов
- В настоящее время выделяют 6 основных генотипов и около 100 субтипов
- В организме конкретного пациента вирус всегда присутствует в виде набора квазивидов
- В каждом квазивидовом наборе есть главный, преобладающий вариант
- Наиболее стабильны нетранслируемые 5' и 3' - участки
- Наиболее изменчивы области кодирующие оболочечные белки E1 и E2
- 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.

Культуральные свойства

- **Вирус гепатита С** не культивируется на куриных эмбрионах, не обладает *гемолитической* и *гемагглютинирующей* активностью.
- Трудно адаптируется к культивированию в культуре клеток.
- Резистентность: чувствителен к эфиру, УФ-лучам, нагреванию до 50°C. **Экспериментальной моделью** является **шимпанзе**.



Антигенная структура вируса гепатита С



- Вирус обладает сложной антигенной структурой. Антигенами являются:
 1. Гликопротеины оболочки (gp-антигены), E1 и E2.
 2. Сердцевинный антиген HCs-антиген (core-антиген).
 3. Неструктурные белки: NS2, NS3, NS4, NS5.
- Вирусные частицы содержатся в крови в следовых количествах и ассоциированы с липопротеинами низкой плотности и антителами к белкам вируса гепатита С.



Изменчивость и генотипы вируса гепатита С

- Вирус гепатита С отличается высокой изменчивостью.
- Существует 8 генотипов вируса гепатита С: 1(1а,1в,1с), 2 (2а,2в,2с), 3в,4, 5,6,7,8.
- Определение генотипа имеет практическое значение, так как считается, что инфекция, вызванная 1 (особенно 1в) и 4 генотипами тяжело поддаются лечению.
- Кроме того, выявлено около 100 субтипов вируса гепатита С, РНК которых по последовательности нуклеотидов отличается более, чем на 25%.
- Существует также множество квазивидов вируса, РНК которых отличается более, чем на 15% (у одного пациента число квазивидов вируса может исчисляться миллионами).



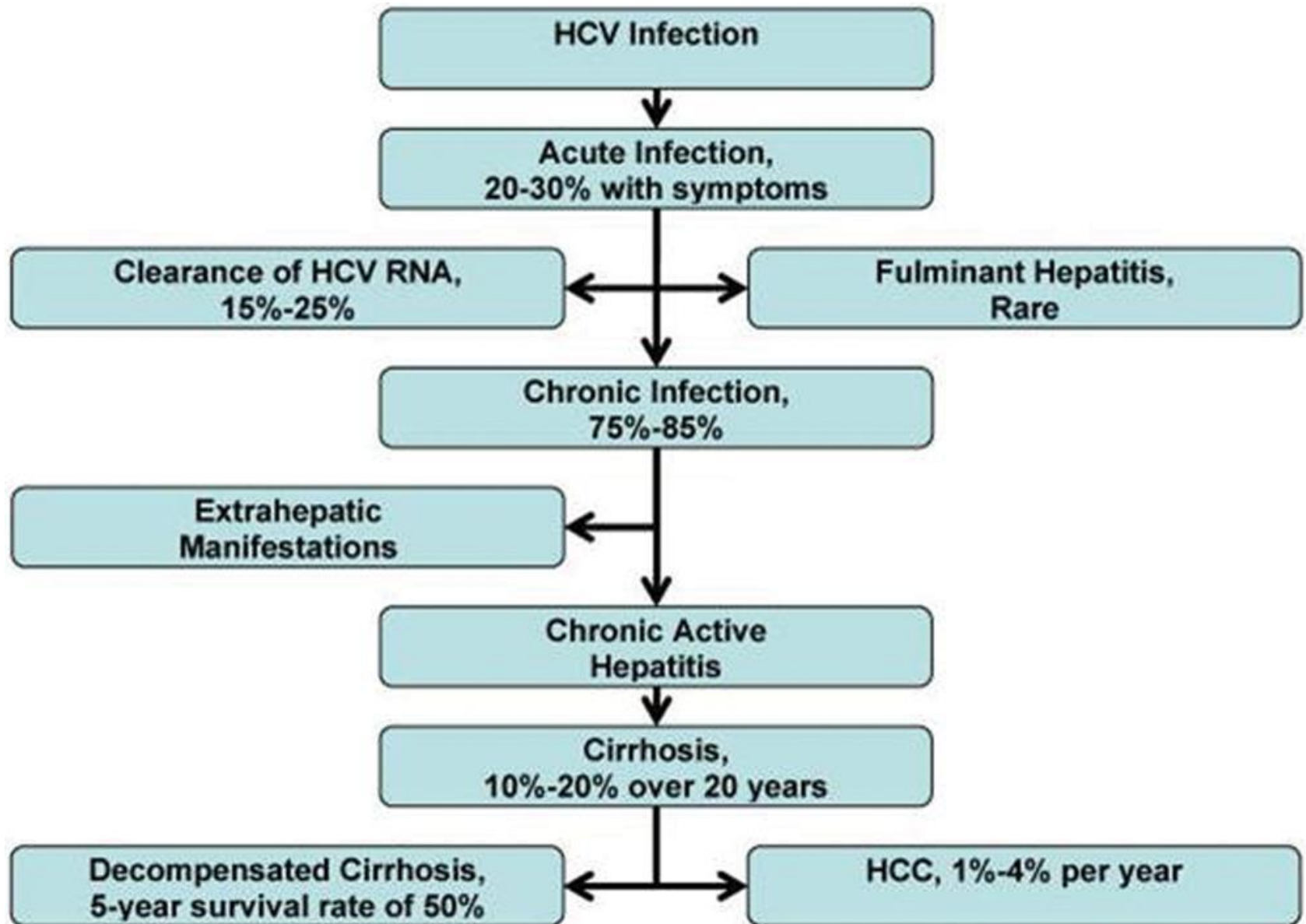
Эпидемиология гепатита С

- Гепатит С – антропоноз.
- Источник инфекции – больные острым и хроническим гепатитом С.
- Пути передачи – аналогичны путям при гепатите В, однако низкая концентрация вируса в крови и других биологических жидкостях снижает индекс контагиозности (в два раза ниже, чем при гепатите В), поэтому половой путь заражения составляет менее 10%, а вертикальный – 5-7% всех случаев заражения.
- Группы риска те же, что и при гепатите В.

Патогенез гепатита С

- Вирус, попав в кровь, разносится по всему организму.
- В печени вирус адгезируется на гепатоцитах и проникает в них. Внутри гепатоцитов происходит репродукция вируса, в результате чего функции гепатоцитов нарушаются.
- Новые вирусные частицы выходят из гепатоцитов и заражают новые клетки печени. Прогрессирующее поражение печени протекает часто бессимптомно, проявляясь клинически только на стадии цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы.
- Вирус гепатита С может реплицироваться также и в других клетках (внепеченочная репликация): клетки мононуклеарного ряда, костный мозг, эпителиальные клетки экзокринных желез, эндотелий сосудов.
- Отсюда наличие внепеченочных резервуаров вируса.

Течение гепатита С





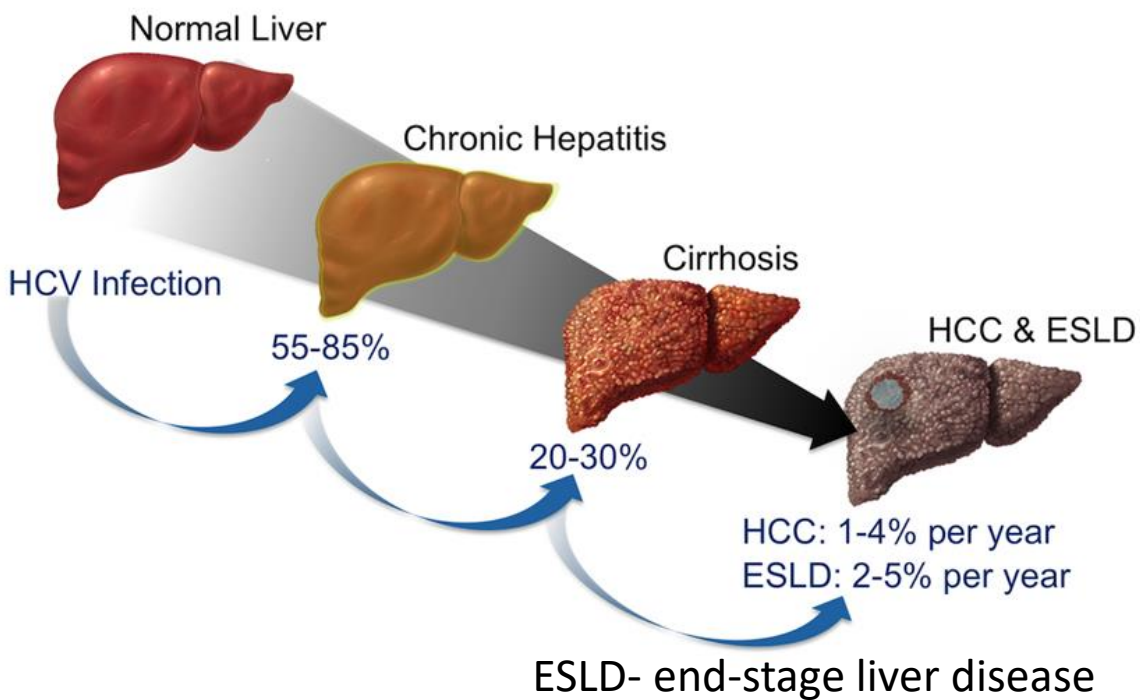
Клинические проявления ВГС-инфекции

- Вирус гепатита С вызывает острую и хроническую инфекцию.
- Инкубационный период – 15-150 дней.
- Примерно 15-45% инфицированных лиц спонтанно избавляются от вируса в течение 6 месяцев после заражения без всякого лечения.
- У остальных 55-85% лиц развивается хроническая инфекция ВГС.
- У лиц с хронической инфекцией ВГС риск цирроза печени составляет 15-30% в течение 20 лет.
- У них же риск развития рака печени составляет 2-4% ежегодно.

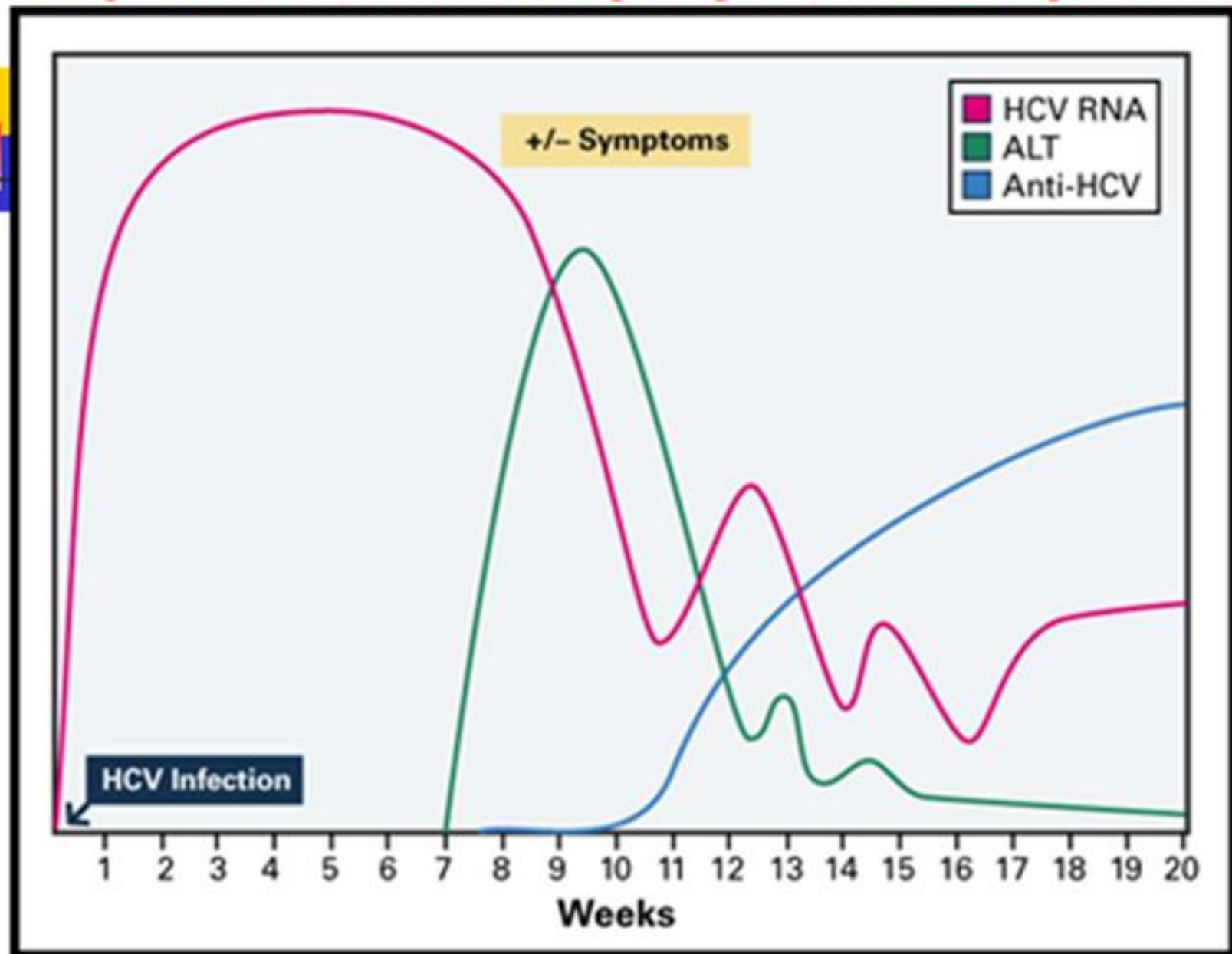
СИМПТОМЫ ГЕПАТИТА С



**Характер изменений,
происходящих в печени
при вирусном гепатите С**



Серологические маркеры ВГС-инфекции



Микробиологическая диагностика гепатита С

- В сыворотке, плазме крови определяют:
- РНК вируса (HCV RNA) - с помощью гибридизации, ПЦР;
- Антитела к вирусу (анти-HCV IgM, анти-HCV IgG) - в ИФА, иммуноблотинге.
- Дифференциация проводится с учетом маркеров других возбудителей вирусных гепатитов.

Лечение гепатита С

- Первичная инфекция ВГС не всегда требует лечения, поскольку у части пациентов иммунная система сама успешно справляется с вирусом. Однако лечение показано тем пациентам, у которых гепатит С переходит в хроническую форму.
- ВОЗ рекомендует проводить терапию на основе пангенотипных противовирусных препаратов прямого действия (ПППД). ПППД позволяют излечивать большинство ВГС-инфицированных; при этом курс лечения является коротким (обычно от 12 до 24 недель), и его продолжительность зависит от отсутствия или наличия цирроза печени.
- Наиболее широко применяемый и недорогой курс лечения пангенотипными ПППД предполагает использование **софосбувира и даклатасвира**.

Профилактика

В настоящее время эффективной вакцины против гепатита С не существует; поэтому профилактика инфекции заключается в снижении риска заражения в медицинских учреждениях, а также группах повышенного риска.

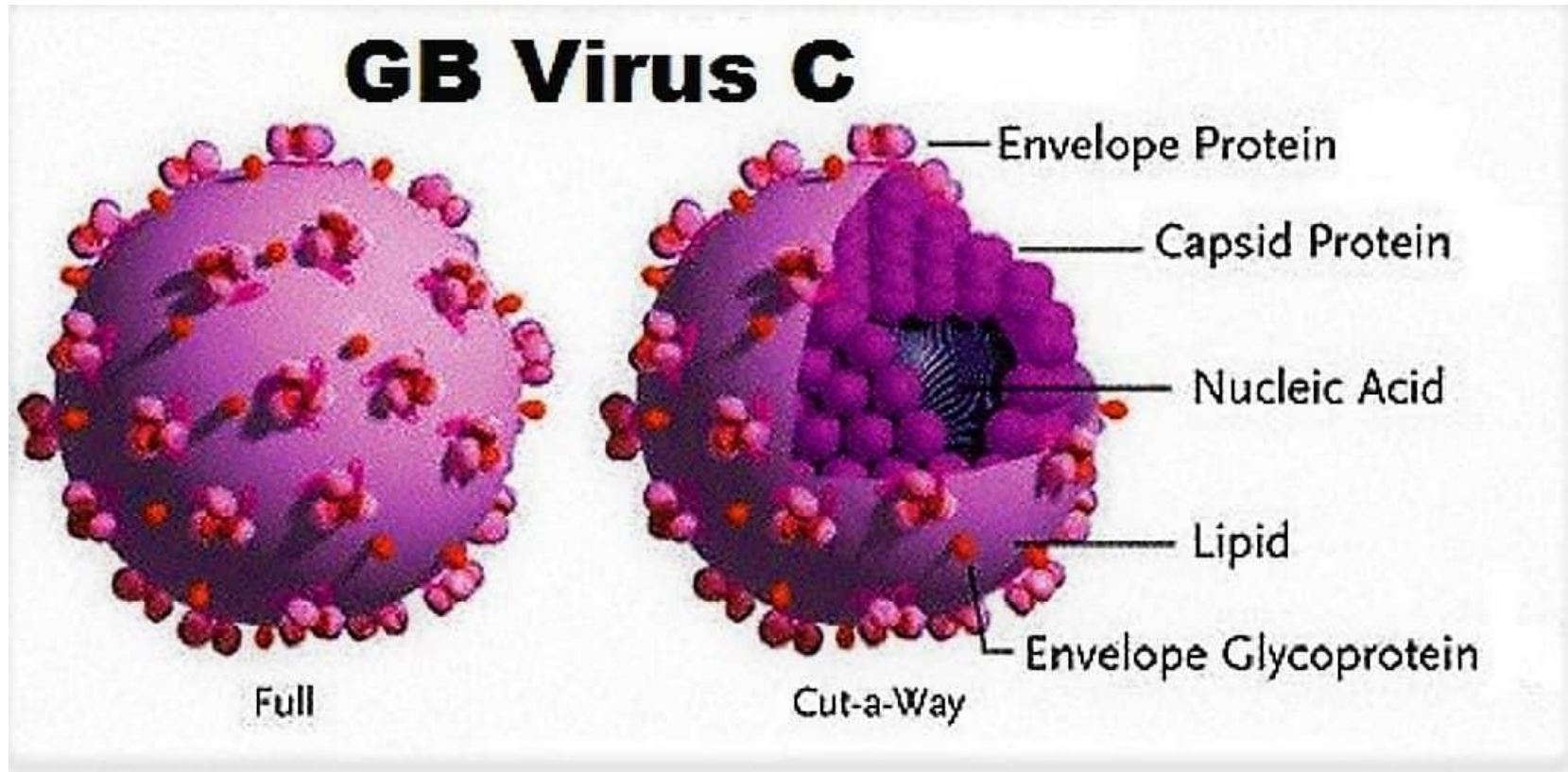
Главным препятствием для создания прививки от гепатита С является высокая способность вируса гепатита С к мутации, а тем самым генетической изменчивости и невосприимчивость к сформированному на прежние генотипы иммунитету.

Вирус гепатита G



- **Regivirus A (ранее вирус гепатита G)** — вирус с парентеральным механизмом передачи возбудителя, до недавнего времени классифицировавшийся как возбудитель гепатита.
- Единственное клиническое проявление GBV-C, предварительно установленное и в настоящее время активно изучающееся, — **повышение сопротивляемости у больных ВИЧ при совместной инфицированности обоими вирусами**. Никаких иных симптоматических проявлений с вирусом пока не связано; иными словами, в отличие от других вирусов гепатитов **GBV-C не является патогенным**.
- **История**
 - В 1966 году хирург Джордж Баркер (отсюда название GB) перенес вирусный гепатит, возбудитель которого ещё не был отнесен ни к одному известному вирусу - возбудителю гепатитов. По инициалам врача он был обозначен GB-антигеном.
 - Дальнейшие исследования показали неоднородность этого вируса, похожие, но не идентичные вирусы выделяли из крови сывороточным гепатитом, а выделенный возбудитель получил название HGV или GBV-C.

Строение вируса гепатита G



- GBV-C относят к **роду Pegivirus семейства Flaviviridae**.
- Pegivirus A - однонитевой РНК-содержащий.
- Имеет 2 структурных (Е1 и Е2) и 4 неструктурных (NS2-NS5) белков.
- Особенностью вируса является наличие дефектного сердцевинного (core) белка или его полное отсутствие.
- Вирус представлен 6 генотипами (1-6).

Эпидемиология и диагностика гепатита G

- Частота выявления HGV у условно здоровых лиц составляет около 20%.
- Выявление HGV не может однозначно свидетельствовать о его этиологической роли при поражении печени.
- Неустойчив в окружающей среде, мгновенно погибает при кипячении.
- Механизм передачи возбудителя — парентеральный.
- **Основным диагностическим маркером** вируса гепатита G является РНК HGV.
- Лабораторная диагностика HGV проводится с использованием молекулярно- биологических методов исследования — в плазме или сыворотке крови определяют РНК вируса гепатита G (РНК HGV) методом ПЦР.
- Кроме того, определяются антитела против вирусного белка Е2 в ИФА (анти- HGV Е2).

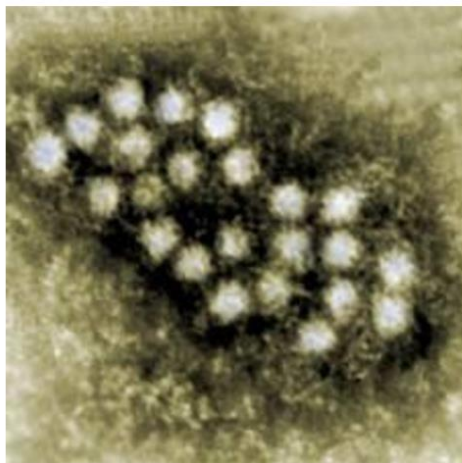


Figure 3: Electron microscopy of TTV

levels of circ

with asthma

infection can

infections.

Swine

have delineat

genogroups (

Вирус гепатита TTV

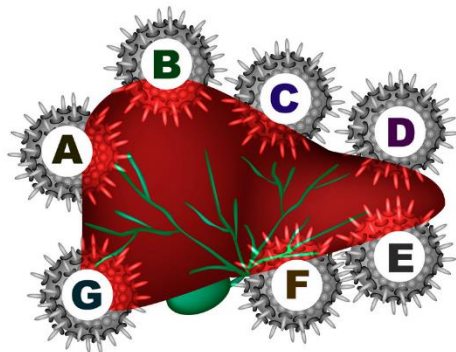
- Вирус гепатита TTV был впервые описан в 1997 г. (Т. Nishizawa, Н. Okamoto и соавт.) при изучении 5 случаев посттрансфузионного гепатита, развившегося у пациентов после переливания крови. При этом удалось выявить ДНК нового возбудителя. Его первичное определение у больных с посттрансфузионным гепатитом закрепило за вирусом название **transfusion transmitted virus**, т. е. вирус, передающийся при переливании крови.
- Вирус является **ДНК-содержащим, размером 30-50 нм, имеет циркулярный геном, обратно закрученный, и состоит приблизительно из 3500-4000 нуклеотидов. Геном TTV представлен одноцепочечной ДНК. Вирус отнесен к семейству Anelloviridae, роду Alphatorquevirus. Выделено 16 генотипов вируса.**
- **Распространенность.** В европейских странах частота выявления TTV DNA находится на уровне 1,9-16,7 %, в странах Азии - от 11 до 42 %, в США - от 1,0 до 10 % в странах Южной Америки - от 10 до 62 %, а в большинстве стран Африки - от 44 до 83 %.
- Заслуживает внимания факт обнаружения TTV DNA в сыворотке крови и фекалиях больных, в связи с чем высказывается предположение о том, что TTV может быть очередным представителем группы **энтерально передающихся гепатитов.**

Вирус гепатита SEN

- SEN-вирус впервые получил документальное подтверждение в 1999 году, международный патент на открытие вируса — в 2000 году. Название вируса является отражением традиции — обозначением инициалами первого больного.
- SEN-вирус – **безоболочечный** вирус, содержащий **кольцевую одноцепочечную ДНК**. По физико-химическим и структурным характеристикам SEN-вирус отнесён к **семейству Circoviridae, роду Cyclovirus**. Имеет **8 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.

Вирусные гепатиты и их возбудители

VIRAL HEPATITIS



VectorStock®

VectorStock.com/25981331

Classification of Hepatitis Viruses

Virus	Family	Nucleic acid	Envelope
HAV	Picornaviridae	ss +RNA	No
HBV	Hepadnaviridae	Incomplete circular ds –DNA	Yes
HCV	Flaviviridae	ss +RNA	Yes
HGV	Flaviviridae	ss +RNA	Yes
HDV	Genus Deltavirus	ss –RNA	Yes
HEV	Hepeviridae	ss +RNA	No
TTV	Anelloviridae	ss –DNA	No
SEN virus	Circoviridae	ss –DNA	No

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E	Hepatitis G
Synonym	Infectious hepatitis	Serum hepatitis	Hepatitis C	Delta hepatitis	Hepatitis E	Hepatitis G
Type of virus	ssRNA	dsDNA	ssRNA	ssRNA	ssRNA	RNA
Incubation period	2–7 weeks	1–6 months	2–26 weeks	2–12 weeks	6–8 weeks	?
Transmission	Faecal–oral	Predominantly parenteral	Parenteral	Parenteral	Faecal–oral	Parenteral
Carrier state	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Severity of hepatitis	±	++	+	+	±	±
Immunity						
Passive Immunization	Hyperimmune globulin	Hyperimmune globulin	None	Hyperimmune globulin	None	?
Active Immunization	Vaccine (hepatitis A)	Vaccine (hepatitis B)	None	Vaccine (hepatitis B)	None	None

ss, single-stranded; ds, double-stranded.

Медленные инфекции

Медленные вирусные инфекции – группа инфекционных заболеваний, преимущественно поражающих центральную нервную систему; характеризующихся длительным инкубационным периодом и медленным, в течение нескольких месяцев или лет, нарастанием двигательных нарушений и психических расстройств, как правило с неизбежным летальным исходом



Медленные вирусные инфекции

- **Медленные вирусные инфекции** — особая группа вирусных заболеваний человека и животных, характеризующихся:
 - *длительным инкубационным периодом,*
 - *своеобразным поражением органов и тканей, преимущественно ЦНС,*
 - *медленным неуклонным прогрессированием заболевания,*
 - *Неизбежным летальным исходом.*
- Медленные вирусные инфекции могут вызывать вирусы, известные как возбудители острых вирусных инфекций. Например, **вирус кори** иногда вызывает подострый склерозирующий панэнцефалит, **вирус краснухи** — прогрессирующую врожденную краснуху и краснушный панэнцефалит.
- Типичную медленную вирусную инфекцию человека вызывает **вирус иммунодефицита человека**, относящийся к ретровирусам.
- Сходные по признакам медленных вирусных инфекций заболевания вызывают прионы — возбудители прионных инфекций.

ВОЗБУДИТЕЛИ МЕДЛЕННЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА

Возбудитель	Болезнь
Вирус кори	Подострый склерозирующий панэнцефалит
Вирус краснухи	Прогрессирующая врожденная краснуха, прогрессирующий краснушный панэнцефалит
Вирус клещевого энцефалита	Прогредиентная форма клещевого энцефалита
Вирус простого герпеса	Подострый герпетический энцефалит
Вирус иммунодефицита человека	ВИЧ-инфекция, СПИД
Полиомавирус JC	Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия

Подострый склерозирующий панэнцефалит —

прогрессирующее дегенеративное заболевание нервной системы.

Возбудитель: вирус кори с изменёнными свойствами.

Вызываемые изменения: репродукция вируса в клетках нейроглии происходит с образованием вирусных белков и РНК, но без формирования дочерних популяций.

Репродуктивный цикл заканчивается гибелью нейронов и олигодендроцитов.

Клиническая картина: умственные и двигательные нарушения, миоклонические судороги, электроэнцефалографические дизритмии. **Наблюдают:** у лиц в возрасте 2-30 лет.

Диагностика: основана на выявлении противокоревых АТ в сыворотке крови и СМЖ (РСК, РТГА).

Исход: смерть пациента в течение года.

Прогрессирующий краснушный панэнцефалит

- Редкая форма врождённой краснухи, отличающаяся от синдрома врождённой краснухи.
- Возбудитель — вирус краснухи.
- Редкая патология, проявляется на втором десятилетии жизни.
- Специфические меры профилактики — вакцинация девочек 8–9 лет против краснухи.



Проградиентная форма клещевого энцефалита.

- Медленная инфекция для которой характерна патология астроцитарной глиии. Происходит спонгиозная дегенерация, глиосклероз. Характерно постепенное (проградиентное) нарастание симптомов, что в конце концов приводит к смерти.
- Возбудитель -- вирус клещевого энцефалита, перешедший в персистенцию. Заболевание развивается после клещевого энцефалита или при инфицировании малыми дозами (в эндемических очагах). Активация вируса происходит под влиянием иммунодепрессантов.
- Эпидемиология. Переносчиками являются иксодовые клещи, зараженные вирусом.
- Диагностика включает в себя поиск противовирусных антител.
- Лечение -- иммуностимулирующая вакцинация, коррегирующая терапия (иммунокоррекция).

Герпетический энцефалит

- **Герпетический энцефалит** представляет собой наиболее частую и тяжелую форму спорадического острого энцефалита.
- Герпетический энцефалит встречается равномерно в течение всего года во всех странах мира.
- **Заболеваемость** составляет **2-4** случая на **100 000** населения в год.
- Энцефалит поражает людей **всех возрастов**.
- В большинстве случаев герпетический энцефалит развивается у лиц **без явных признаков иммунодефицита**.
- Примерно **в трети** случаев энцефалит является **результатом первичной инфекции** (обычно у лиц до 18 лет), а в оставшихся **двух третях** случаев — **результатом реактивации латентной инфекции**.

Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия — подостро протекающее демиелинизирующее заболевание, возникающее у пациентов с различными нарушениями иммунного статуса: СПИДом, лейкоемиями, лимфомами и др.

Возбудитель: полиомавирус JC

Вызываемые изменения: избирательно повреждает клетки нейроглии (астроциты и олигодендроциты). Нейротропизм обуславливают специфические клеточные факторы, активирующие промоторы в геноме возбудителя. Основным механизмом, определяющим повреждение глиальных клеток, являются мутации гена-промотора, в результате которых репродукция вируса происходит более активно.

Клиническая картина: Преобладают нарушения высших мозговых функций и расстройства сознания с последующей грубой деменцией; гемипарезы, нарушения зрения, афазия, дизартрия, расстройства чувствительности, дисфагия. Менее часто возникают атаксия и эпилептические припадки; спутанность сознания, изменения личности

Наблюдают: больные с различными нарушениями иммунного статуса

Диагностика: основные – КТ и МРТ; ПЦР; исследование СМЖ (РСК, РТГА); окончательный диагноз ставится на основании биопсии и аутопсии.

Исход: смерть пациента в течение месяца - года.

Вир

Иммун

Человека

Синдром

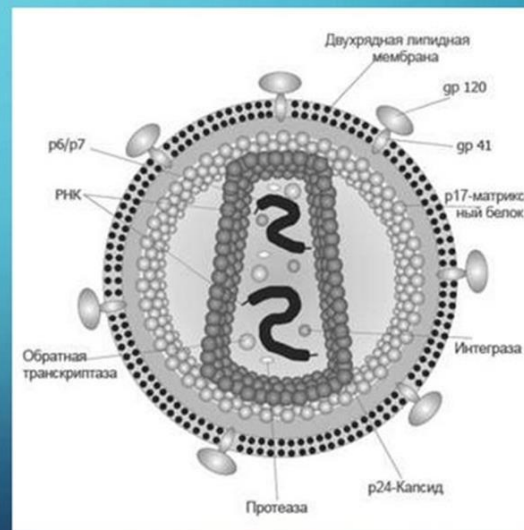
Приобретенного

Иммуно

Дефицита



ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА



ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

ВИЧ:

ВИРУС
ИММУНОДЕФИЦИТА
ЧЕЛОВЕКА

СПИД:

СИНДРОМ
ПРИБРЕТЕННОГО
ИММУННОГО
ДЕФИЦИТА

ВИЧ-
ИНФИЦИРОВАНИЕ

СПИД

8-10 ЛЕТ

ВОЗБУДИТЕЛЬ

БОЛЕЗНЬ

ПОСЛЕДНЯЯ СТАДИЯ

ВИЧ

ВИЧ-инфекция

СПИД



История открытия и изучения ВИЧ/СПИДа (1)

5 июня 1981 г. – в 21 номере еженедельного бюллетеня CDC (Центр по контролю заболеваний, США) было опубликовано сообщение «Пневмоцистная пневмония. Лос-Анджелес» Дональда Френсиса с соавт. о выявлении у молодых людей гомосексуалистов 5 случаев тяжелой (в двух случаях – смертельной) пневмоцистной пневмонии, наблюдавшихся в трех клиниках Лос-Анджелеса с октября 1980 г по май 1981 г;

Через месяц в 26-ом номере этого бюллетеня появилась публикация А.Фридмана с соавт. «Саркома Капоши и пневмоцистная пневмония среди мужчин-гомосексуалистов. Нью-Йорк и Калифорния» об обнаружении пневмоцистной пневмонии еще у 26 мужчин-гомосексуалистов, у 8 из которых была выявлена и саркома Капоши

История открытия и изучения ВИЧ/СПИДа (2)

В конце 1981 г. специалисты CDC дали провизорное определение заболевания и разработали временные критерии для его диагностики: 1) наличие Т-клеточного дефицита, 2) наличие пневмоцистной пневмонии и других инфекций, вызванных условно-патогенными возбудителями и 3) наличие саркомы Капоши у лиц моложе 60 лет и/или лимфомы головного мозга.

В начале 1982 г. в отчете CDC Майкл Готтлиб и его коллеги из Калифорнийского Университета назвали это заболевание Acquired Immune Deficiency Syndrome и впервые ввели аббревиатуру AIDS.

История открытия и изучения ВИЧ/СПИДа (3)

1983 г. – L. Montagnier, F. Barre-Sinoussi с соавт. (Франция) описали в журнале «Science» выделенный от больного СПИД вирус – Lymphadenopathy associated virus (LAV)

1984 г. – R. Gallo с соавт. (США) также выделили новый вирус, который назвали Human T-cell leukemia virus III (HTLV-III)

С конца 1984 г. возбудитель СПИДа стали обозначать как LAV/HTLV-III.

1986 г. – на 2-ой Международной конференции по проблеме СПИД с целью унификации номенклатуры было решено назвать возбудитель Human Immunodeficiency Virus (HIV), или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

История открытия и изучения ВИЧ/СПИДа (4)

- В 1986 году группа Монтанье объявила об открытии нового вируса, который получил название HIV-2 (ВИЧ-2).
- Сравнительное изучение геномов ВИЧ-1 и ВИЧ-2 показало, что в эволюционном плане ВИЧ-2 далеко отстоит от ВИЧ-1.
- Авторы высказали предположение, что оба вируса существовали задолго до возникновения современной эпидемии СПИДа. ВИЧ-2 был впервые выделен в 1985 году от больных СПИДом в Гвинее-Бисау и Островах Зеленого Мыса.
- Исследования показали, что обусловленные ВИЧ-2 и ВИЧ-1 заболевания являются самостоятельными инфекциями, так как имеются различия в особенностях возбудителей, клинике и эпидемиологии.
- В 1987 году Всемирная Организация Здравоохранения утвердила название возбудителя СПИД – "вирус иммунодефицита человека" (ВИЧ, или в английской аббревиатуре HIV).
- В 2008 году Люк Монтанье и Франсуаза Барр-Синусси были удостоены Нобелевской премии в области физиологии или медицины «за открытие вируса иммунодефицита человека».

Вирус иммунодефицита человека

Retroviridae

Lentivirus

Вирус Иммунодефицита
Человека

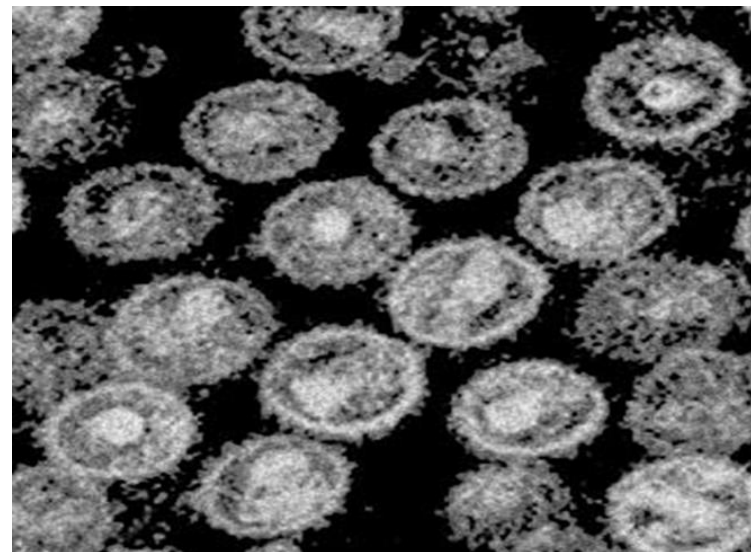
ПЕРВООТКРЫВАТЕЛИ ВИЧ



Роберт
Галло
(США)



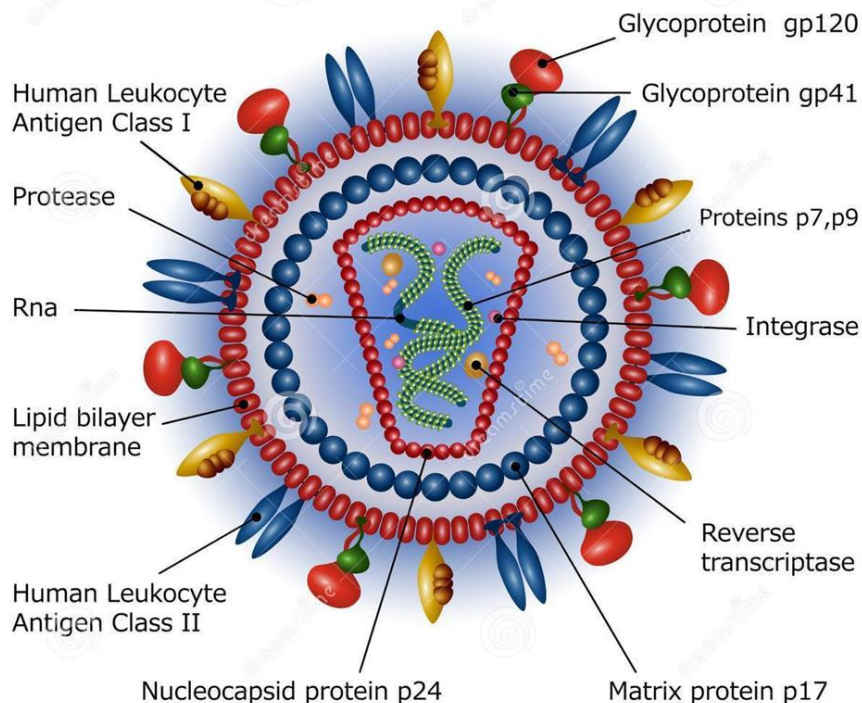
Люк
Монтанье
(Франция)



Строение вириона

Human Immunodeficiency Virus

Baltimore Group VI (ssRNA-RT)



- Вирионы ВИЧ имеют вид сферических частиц, **диаметр** которых составляет около 100—120 нанометров.
- **Капсид** зрелого вириона, состоящий из молекул **белка p24**, имеет форму усечённого конуса.
- Внутри капсида находятся **две нити вирусной РНК**, прочно связанные с белком нуклеокапсида p7 (ферменты обратная транскриптаза, протеаза, интегразы).
- Капсид окружён оболочкой, образованной из **матричного белка p17**.
- Матриксная оболочка окружена **двуслойной липидной мембраной, являющейся наружной оболочкой вируса**. Она образована молекулами фосфолипидов, захваченными вирусом во время его отпочковывания от клетки, в которой он сформировался.
- В липидную мембрану встроены **72 гликопротеиновых комплекса**, каждый из которых образован тремя молекулами трансмембранного гликопротеина **gp41**, служащего «якорем» комплекса, и тремя молекулами поверхностного гликопротеина **gp120**.
- С помощью белка gp120 вирус присоединяется к рецептору CD4 и корецептору, находящимся на поверхности Т-лимфоцитов человека.

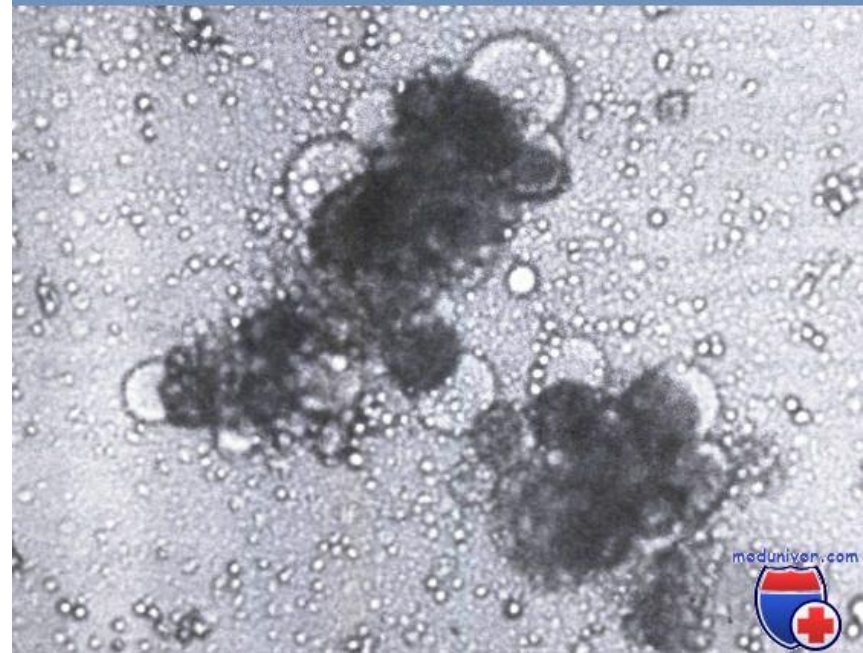
Культивирование

Для культивирования используют **клеточные культуры Т-лимфоцитов**, имеющих рецепторы CD4 (Т-хелперы), и **моноцитов** (при условии добавления IL-2).

При этом вызывается ЦПД в виде симпластообразования.

Кроме того, к вирусу чувствительны **обезьяны-шимпанзе**.

Слияние клеток под действием ВИЧ



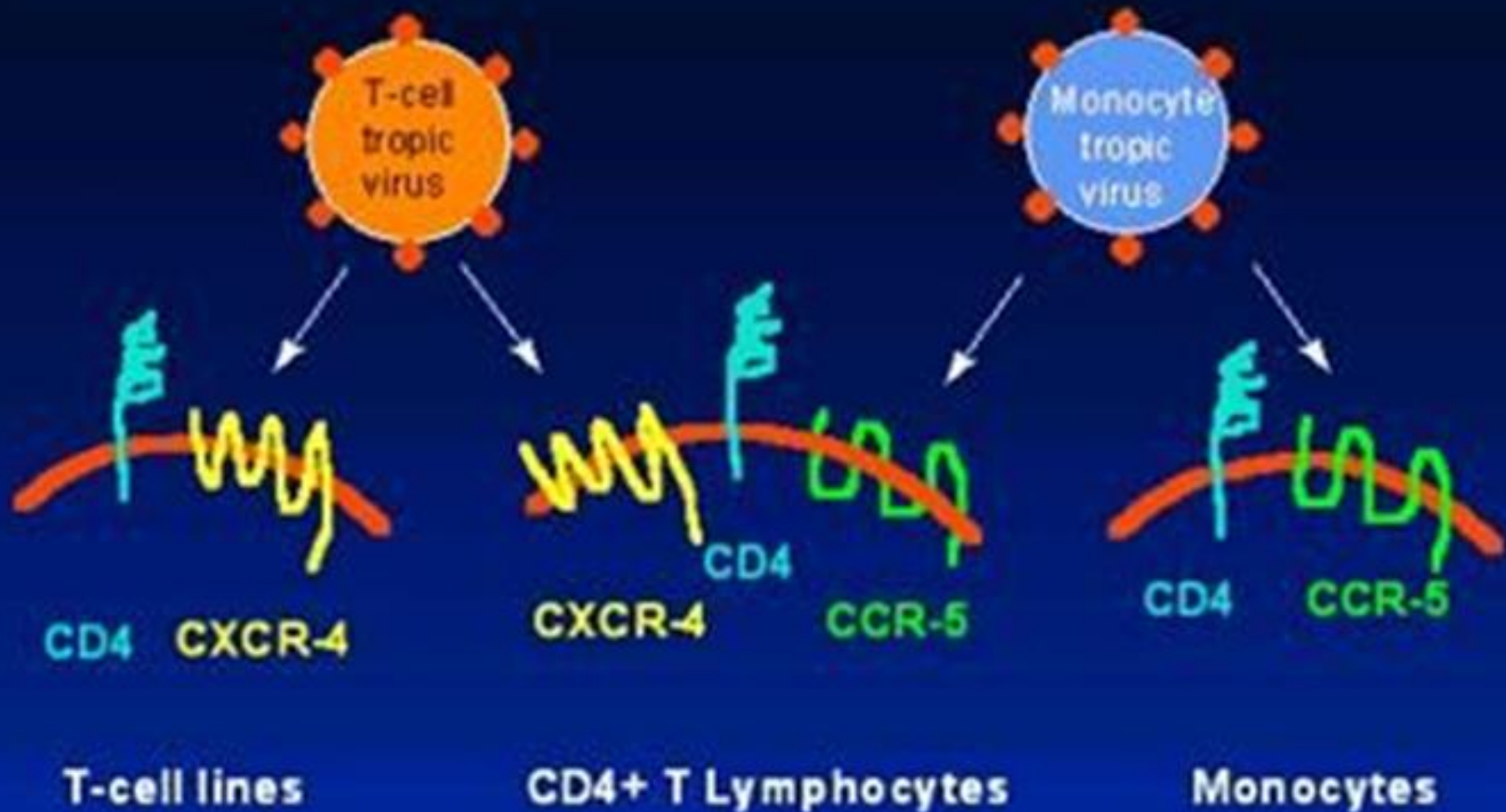


Рецепторы узнавания

- Основной рецептор, необходимый для присоединения ВИЧ к клетке - **CD4** рецептор;
- Дополнительные рецепторы, необходимые для присоединения ВИЧ к клетке - **CCR5** и **CXCR4** корецепторы;
- На поверхности макрофагов и дендритных клеток имеются **CD4** и **CCR5** рецепторы (к этим клеткам присоединяются **М-тропные** вирусы ранней стадии);
- На поверхности Т-лимфоцитов имеются **CD4** и **CXCR4** рецепторы (к этим клеткам присоединяются **Т-тропные** клетки поздней стадии).

М-тропные и Т-тропные ВИЧ

Figure 2. **New co-receptors for HIV**

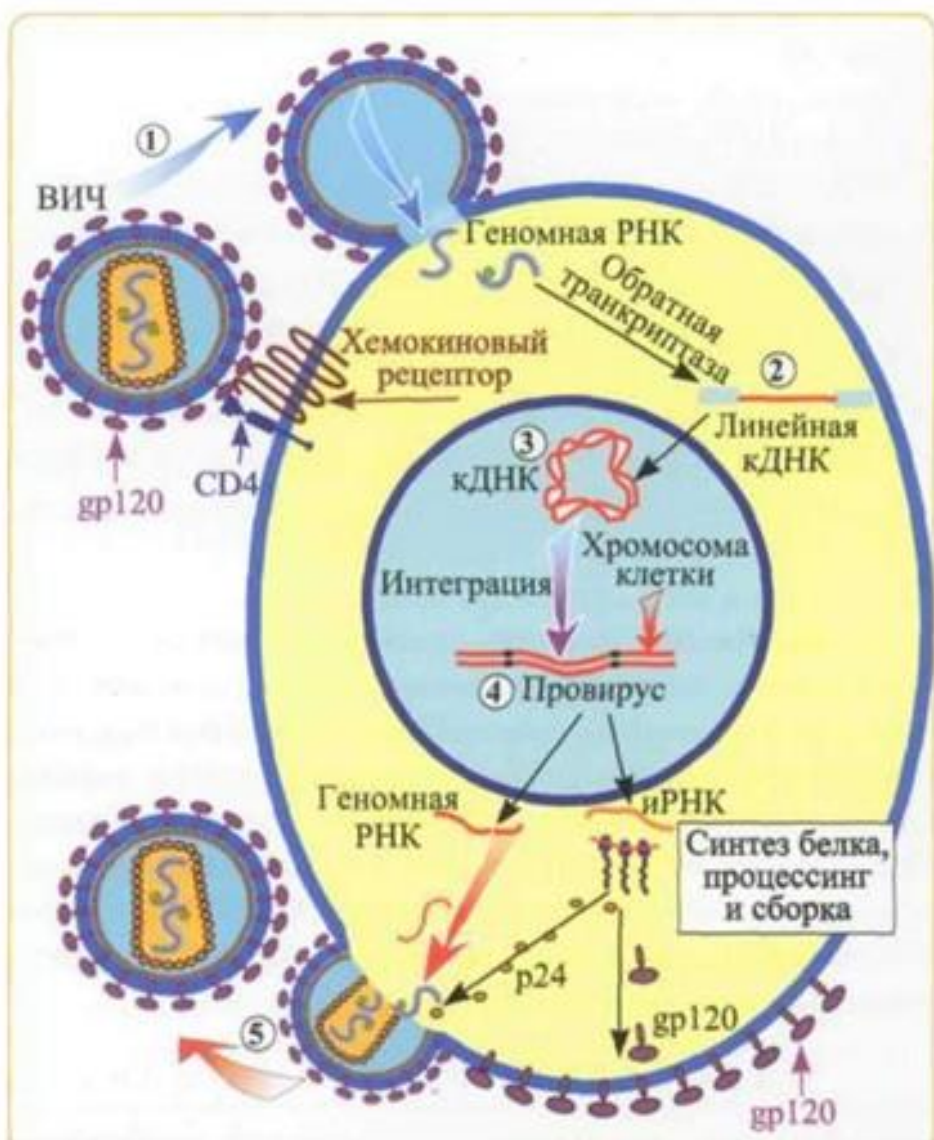


Клетки-мишени ВИЧ

ВИЧ инфицирует клетки, несущие на своей поверхности *CD4-рецептор и корецепторы, в частности, хемокиновые рецепторы (CCR5 и CXCR4), которые имеются на поверхности:*

- **65% Т-хелперов**
- **макрофагов**
- **моноцитов**
- **дендритных клеток**
- **естественных киллеров**
- **клеток микроглии мозга.**
- **мегакариоцитов**
- **клеток тимуса**
- **эозинофилов**
- **клеток островков Лангерганса**

Репродукция ВИЧ



1. Адсорбция (gp120-CD4; хемокиновый рецептор (Т-лф CXCR4 ; макрофагов CCR5))
2. Проникновение генома ВИЧ
3. Интеграция в ядерную ДНК клетки (интеграза)
4. Провирус – синтез геномной РНК и мРНК, синтез компонентов вируса и их сборка
5. Выход вируса из клетки почкованием и образование оболочки вируса

Антигенная структура ВИЧ

У ВИЧ главными антигенами являются:

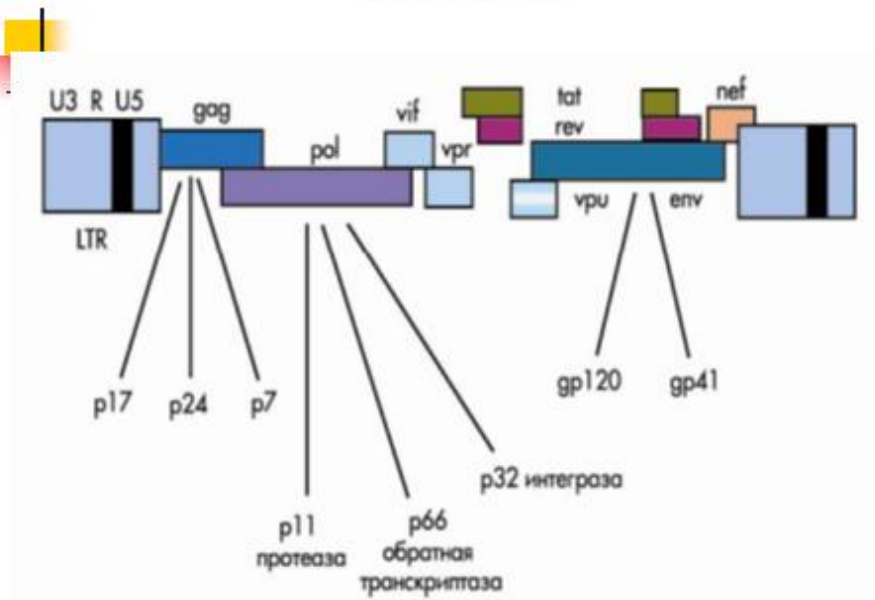
- **группоспецифические и видоспецифические** антигены (сердцевинный или ядерный антиген p24),
- **типоспецифические** антигены (оболочечные антигены gp41 и gp120).

Для ВИЧ характерна высокая антигенная изменчивость. В результате сбоев обратной транскриптазы из организма больного можно выделить серологически различные клоны вируса.

Антигенная структура

Типы антигенов	ВИЧ-1	ВИЧ-2
Группоспецифические (gag)	p24	p26
Типоспецифические (gp)	gp 160: gp41 gp120	gp140: gp36 gp 105

Геном ВИЧ



Гены ВИЧ (2)

2. Регуляторные гены (основные):

- **Tat (transactivator of transcription)** - кодирует регуляторный белок, необходимый для полноценного биосинтеза вирусной РНК и способный повысить синтез вирусных белков более чем в 1000 раз;
- **Nef (negative regulatory factor)** - кодирует белок, который приводит к подавлению транскрипции мРНК и, как следствие, к снижению синтеза вирусных белков;

Гены ВИЧ (1)

1. Структурные гены:

- **Env (envelope)** - кодирует трансляцию белка-предшественника gp160, который в ходе процессинга расщепляется на два белка оболочки вириона - gp120 и gp41;
- **Gag (group-Specific antigens)** – кодирует трансляцию белка-предшественника с мол.весом 55 кД, который в ходе процессинга расщепляется на p17, p24, p7, p6. Gag формирует капсид;
- **Pol (polymerase)** – кодирует синтез протеазы (p52/53), обратной транскриптазы (p64/66/68), РНКазы (p15 и интегразы (p31/32)

Гены ВИЧ (3)

3. Регуляторные гены (вспомогательные):

- **Rev (regulator of viral expression)** - кодирует белок, который ускоряет процесс транспорта вирусной информационной РНК из ядра в цитоплазму;
- **Vif (viral infectivity factor)** – кодирует белок, который повышает инфекционную способность новообразованных вирионов;
- **Vpr (virus protein regulatory)** – кодирует белок, который обеспечивает активирующую функцию длинного концевой повтора (LTR)
- **Vpu (virus protein unknown)** – отсутствует у ВИЧ-2, кодирует белок, который играет функциональную роль в сборке вирионов и отделении их от клетки-хозяина;

Изменчивость ВИЧ

- **Изменчивость ВИЧ** связана с **высокой скоростью мутаций** (частота спонтанных мутаций 1:10000)
- **Причины** высокой скорости мутаций:
 - **высокая скорость репродукции** (за сутки может образовываться до 10^{10} новых вирионов)
 - в процессе обратной транскрипции регулярно (с частотой 3×10^{-5}) возникают **генетические ошибки – точечные мутации**, при этом отсутствуют механизмы репарации
 - В процессе обратной транскрипции с высокой частотой происходят **рекомбинации**
- Консервативные участки – gag, pol, vif
- **Вариабельные участки** – env (белок gp 120, особенно его V3 петля), rev

Генетическая гетерогенность ВИЧ

- **Генетическая гетерогенность** – наличие различных генетических вариантов вируса
- **Квазивид** – генетически близкая, но в то же время гетерогенная и постоянно изменяющаяся по составу популяция вируса, представленная вирионами (и вирусными РНК), отличающимися друг от друга по нуклеотидным последовательностям в вирусной РНК **до 10%**.
- В организме ВИЧ-инфицированного в доклинической фазе содержится 10^6 , а на стадии СПИД – 10^8 квазивидов

Генетические группы ВИЧ

- Различают 3 группы ВИЧ – **M (major)**, **N (new)** и **O (outlier)**
- По составу нуклеотидных последовательностей в вирусной РНК генетические группы отличаются на **25-40%**
- В пределах группы различают генетически разнородные «**клады**» (**субтипы**), которые отличаются по генетическому составу на **20-30%**.

M (major) – основная группа, в которую включено 9 кладов (A,B,C,D,F,G,H,J and K). Штаммы этой группы доминируют на планете: клад C (47,2%) – Южная Африка и Азия, клад B (12,3%) – развитые страны (Северная Америка, Западная Европа, Австралия, Япония), клад A – Россия и страны СНГ;

O (outlier) – отдельная (изолированная) группа, в которую включены выделенные от пациентов из Западной Африки изоляты, сильно отличающиеся от всех субтипов группы M и друг от друга;

N (new) – SIV CPZ-GAB, SIV CPZ-US, SIV CPZ-ANT

Устойчивость ВИЧ

- Во внешней среде сохраняется в течение нескольких часов.
- В жидкостях, содержащих большое количество вирусных частиц (кровь, эякулят) - в течение **14 дней**.
- В замороженной сыворотке крови - несколько лет.
- Гибнет при нагревании до 56 С в течение 30 мин.
- При 70-80 С инактивируется через 10 минут.
- 70% раствор этилового спирта, 0,5% раствор гипохлорита натрия, 1% раствора глutarальдегида, 3% раствора перекиси водорода, 5% раствор лизола, эфир, ацетон - инактивируют вирус.
- Вирус ВИЧ **мало чувствителен** к ионизирующей радиации.





Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции

Источник инфекции

Зараженный человек на всех стадиях заболевания

ВИЧ-инфицированные биожидкости:

- кровь
- сперма
- секрет шейки матки
- материнское молоко
- спинно-мозговая жидкость

Пути заражения ВИЧ

■ Половой:

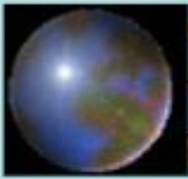
При гомо- и гетеросексуальном контакте с ВИЧ-инфицированным человеком;

Парентеральный:

- ❖ при переливании ВИЧ-инфицированной крови и ее препаратов;
- ❖ при использовании контаминированного ВИЧ медицинского инструментария и/или растворов, в том числе, при инъекционном потреблении наркотиков;
- ❖ при трансплантации органов ВИЧ-инфицированного донора.

■ Перинатальный:

- от ВИЧ-инфицированной матери ребенку во время беременности и родов (вертикальный);
- ❖ во время грудного вскармливания (горизонтальный).



ПАТОГЕНЕЗ ВИЧ-инфекции/СПИД

- **Клетки-мишени для ВИЧ** (все, имеющие на своей поверхности рецепторы $CD4$) - Т-лимфоциты (хелперы), макрофаги, а также В-клетки, микроглия, клетки Лангерганса.

Связывание *gp120* вируса с $CD4$ клетки-мишени

Превращение РНК вируса в ДНК (обратная транскриптаза)

Встраивание ДНК-копии в геном клетки (интеграза) - провирус

Репликация вируса - синтез вирусных белков, сборка на клеточной мембране, «дозревание» вируса (протеаза)

- Непосредственное патогенное действие ВИЧ на клетку (**цитопатический эффект**)
- **Образование синцития** («гроб для лимфоцитов»)
- **Разрушение материальной основы иммунитета** - клеточного (развитие оппортунистических инфекций, снижение иммунного контроля за образованием атипичных клеток) и гуморального
- Прямое **онкогенное** действие ВИЧ на определенные ткани

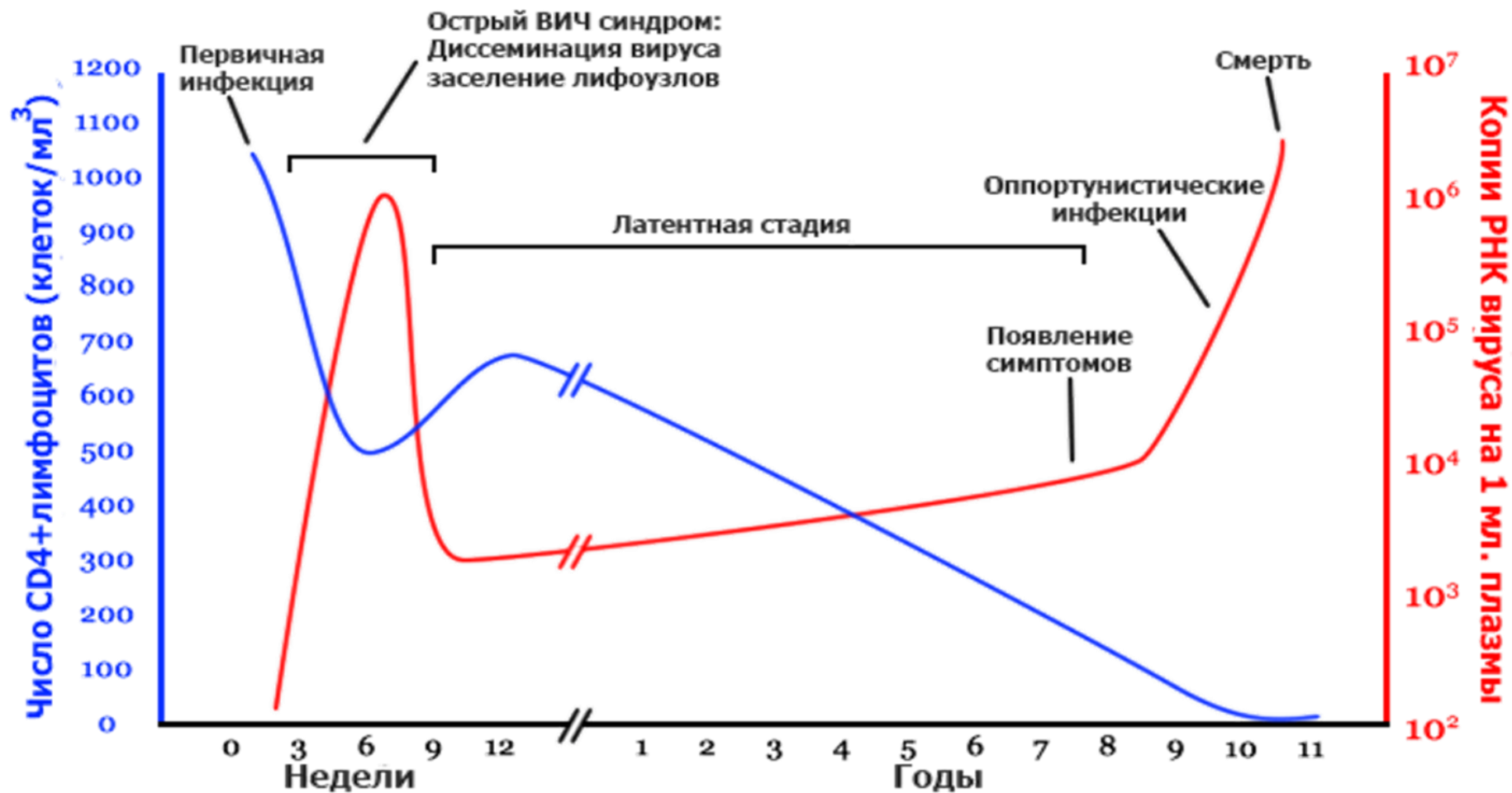
Патогенез ВИЧ-инфекции

- На ранних этапах ВИЧ-инфекции важное значение имеет тропизм ВИЧ к клеткам моноцитарно-макрофагальной системы.
- Размножение ВИЧ в моноцитах/макрофагах, в отличие от хелперных клеток, не приводит к их разрушению. Происходит диссеминация вируса и образуются синтиций образующие мутанты вируса.
- На поздних стадиях ВИЧ-инфекции основное значение имеет резкое уменьшение CD4 лимфоцитов - главного фактора патогенеза, что приводит к прогрессирующей иммунологической недостаточности, т.е. к СПИДу.

Клиническое развитие ВИЧ-инфекции

- В своем развитии ВИЧ-инфекция проходит следующие стадии:
 - **Заражение**
 - **Острый ретровирусный синдром**
 - **Латентная фаза (асимптоматический период)**
 - **Симптомокомплекс, связанный со СПИДом**
 - **Период вторичных заболеваний (СПИД)**
 - **Смерть**

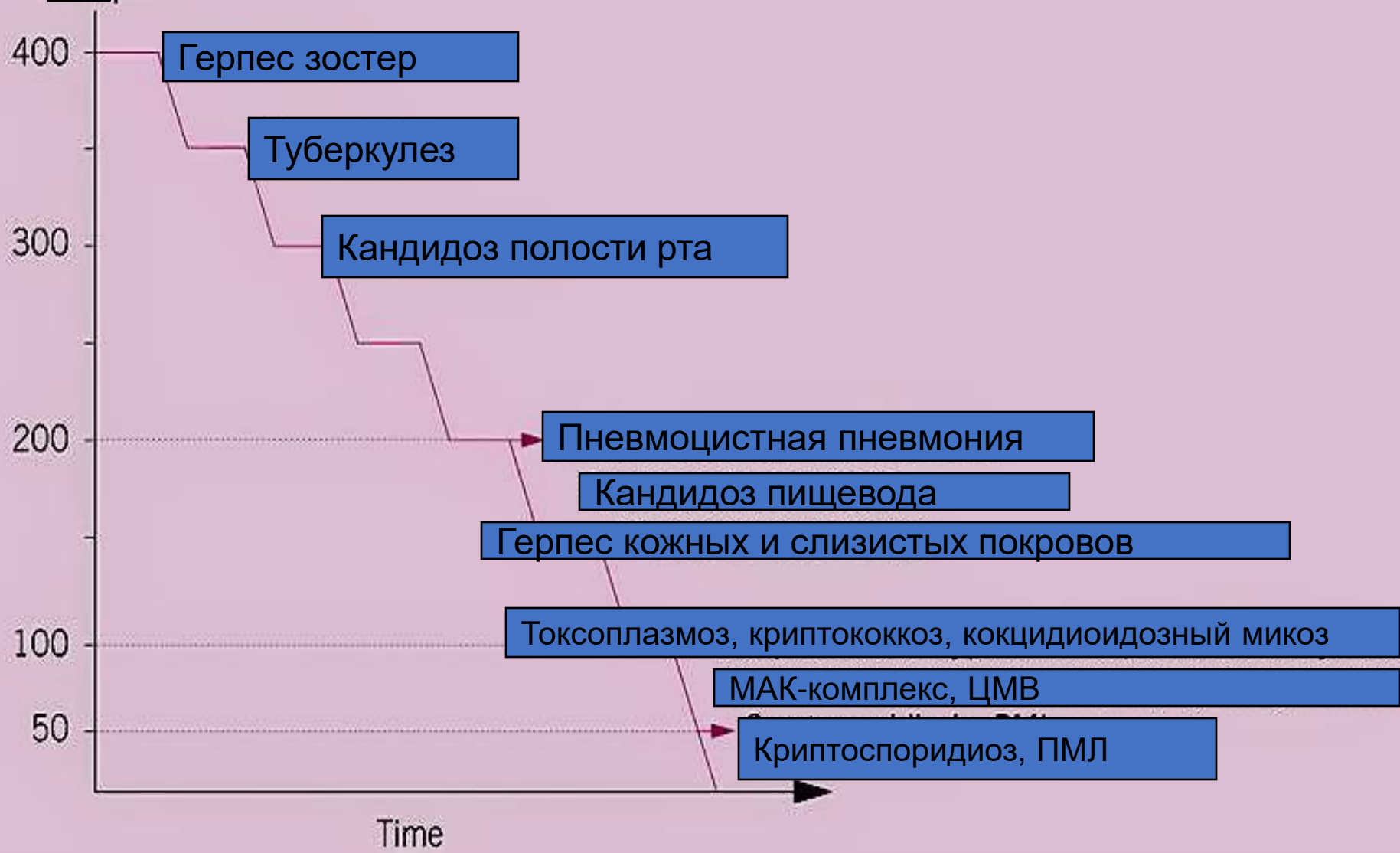
Естественный цикл ВИЧ-инфекции



СВЯЗЬ МЕЖДУ РИСКОМ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ И ЧИСЛОМ ЛИМФОЦИТОВ CD4+

Число лимфоцитов

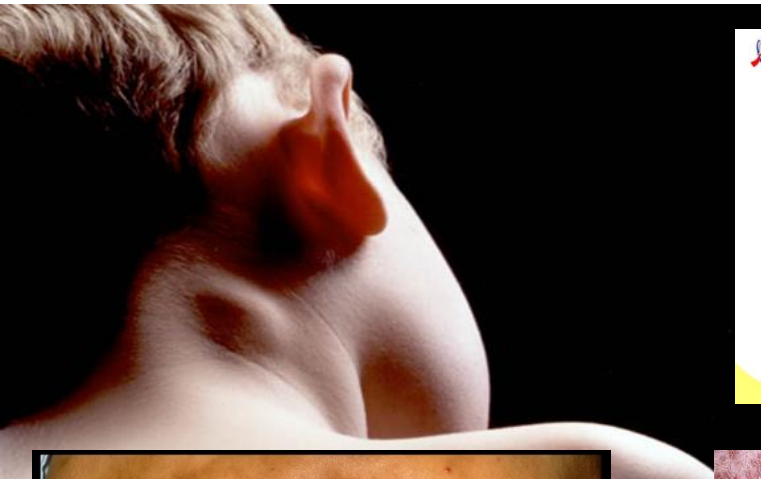
(кл/μl)



Клинические стадии ВИЧ/СПИДа (ВОЗ, 2006г)

- **Острая ВИЧ-инфекция:** асимптоматическая, острый ретровирусный синдром
- **Клиническая стадия 1:** асимптоматическая, персистирующая генерализованная лимфаденопатия (ПГЛ)
- **Клиническая стадия 2 :** себорейный дерматит, ангулярный хейлит, рецидивирующие язвы полости рта (два или более эпизода в течение 6 месяцев), опоясывающий лишай (распространённый лишай), рецидивирующие инфекции дыхательных путей — синусит, средний отит, фарингит, бронхит, трахеит, (два или более эпизода в течение 6 месяцев), грибковые поражения ногтей, папулёзный зудящий дерматит
- **Клиническая стадия 3 (пре-СПИД):** волосатая лейкоплакия полости рта, необъяснимая хроническая диарея продолжительностью более 1 месяца, рецидивирующий кандидоз полости рта, тяжёлая бактериальная инфекция (пневмония, эмпиема, гнойный миозит, инфекции костей или суставов, менингит, бактериемия), острый язвенно-некротический стоматит, гингивит или периодонтит
- **Клиническая стадия 4 (СПИД):** лёгочный туберкулёз, внелёгочный туберкулёз (исключая лимфаденопатию), необъяснимая потеря веса (более 10 % в течение 6 месяцев), ВИЧ-истощающий синдром, пневмоцистная пневмония, тяжёлая пневмония, цитомегаловирусный ретинит, простой герпес (хронический или персистирующий более 1 месяца), энцефалопатия, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, саркома Капоши и другие ВИЧ-обусловленные злокачественные новообразования, токсоплазмоз, диссеминированная грибковая инфекция (кандидоз, гистоплазмоз, кокцидиоидомикоз), криптоспоридиоз, криптококковый менингит, инфекция, вызванная нетуберкулёзными микобактериями, диссеминированная микобактериемия, карцинома заднепроходного отверстия и лимфома (Т-клеточная Ходжкинская лимфома).

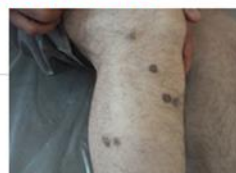
Симптомы ВИЧ-инфекции/СПИДа



Из архива отделения ВИЧ-инфекции клиники ГУ «Институт проблем инфекционных болезней им. П.В. Громыцкого АМН Украины»



Саркома Капоши



Respublika QIÇS-le Mübarizə Mərkəzinin arxivindən



Естественная устойчивость к ВИЧ



- Описаны случаи устойчивости людей к ВИЧ.
- Проникновение вируса в клетку иммунной системы связано с его взаимодействием с поверхностным рецептором, белком CCR5.
Делеция (утеря участка гена) **CCR5-дельта32** приводит к **невосприимчивости** её носителя к ВИЧ.
- Люди, имеющие две мутантные копии этого гена (гомозиготы), полностью невосприимчивы к заражению ВИЧ, с одним мутантным вариантом гена (гетерозиготы) могут инфицироваться, но длительное время вирус не проявляет себя.
- Предполагается, что эта мутация возникла примерно две с половиной тысячи лет назад и со временем распространилась в Европе. У **европиоидов** эта мутация встречается в среднем у **10%**, **более высокая частота мутации (17,9%) у представителей финской ветви народностей севера:** коми, марийцев, мордвы.
- **Мутация в гене CCR2 также уменьшает шанс проникновения ВИЧ в клетку** и приводит к задержке развития СПИДа. Существует небольшой процент ВИЧ-положительных людей (около 10 %), у которых СПИД не развивается в течение долгого времени. Их называют **нонпрогрессорами (nonprogressors)**.

Генетические факторы иммунитета к ВИЧ

- **Наследственность** играет важную роль в развитии ВИЧ-инфекции.
- Лица, **гомозиготные по аллелю CCR5-Δ32**, имеют генетически обусловленную **устойчивость** к некоторым серотипам ВИЧ.
- **Мутация в гене CCR2** приводит к задержке **развития СПИД**. Для ВИЧ характерно значительное генетическое разнообразие, описаны штаммы с различными скоростями развития заболевания.
- Лица, имеющие **мутации в CCR5 корецепторах М-тропных штаммов вируса**, **маловосприимчивы к М-тропным штаммам ВИЧ-1**, но заражаются Т-тропными штаммами.
- **Гомозиготность по HLA-Bw4** является предохраняющим фактором от **прогрессирования болезни**. У гетерозигот по локусам HLA класса I иммунодефицит развивается медленнее, чем у гомозигот.
- Исследования показали, что **у носителей HLA-B14, B27, B51, B57 и C8** инфекция прогрессирует **медленнее**, а **у носителей HLA-A23, B37 и B49** иммунодефицит развивается **быстро**.
- У всех ВИЧ-инфицированных с **HLA-B35** СПИД развивался не ранее, чем **через 8 лет** после заражения.
- У половых партнёров, **несовместимых по HLA класса I**, риск заражения ВИЧ при гетеросексуальных контактах ниже.

Методы лабораторной диагностики



Лечение ВИЧ-инфекции

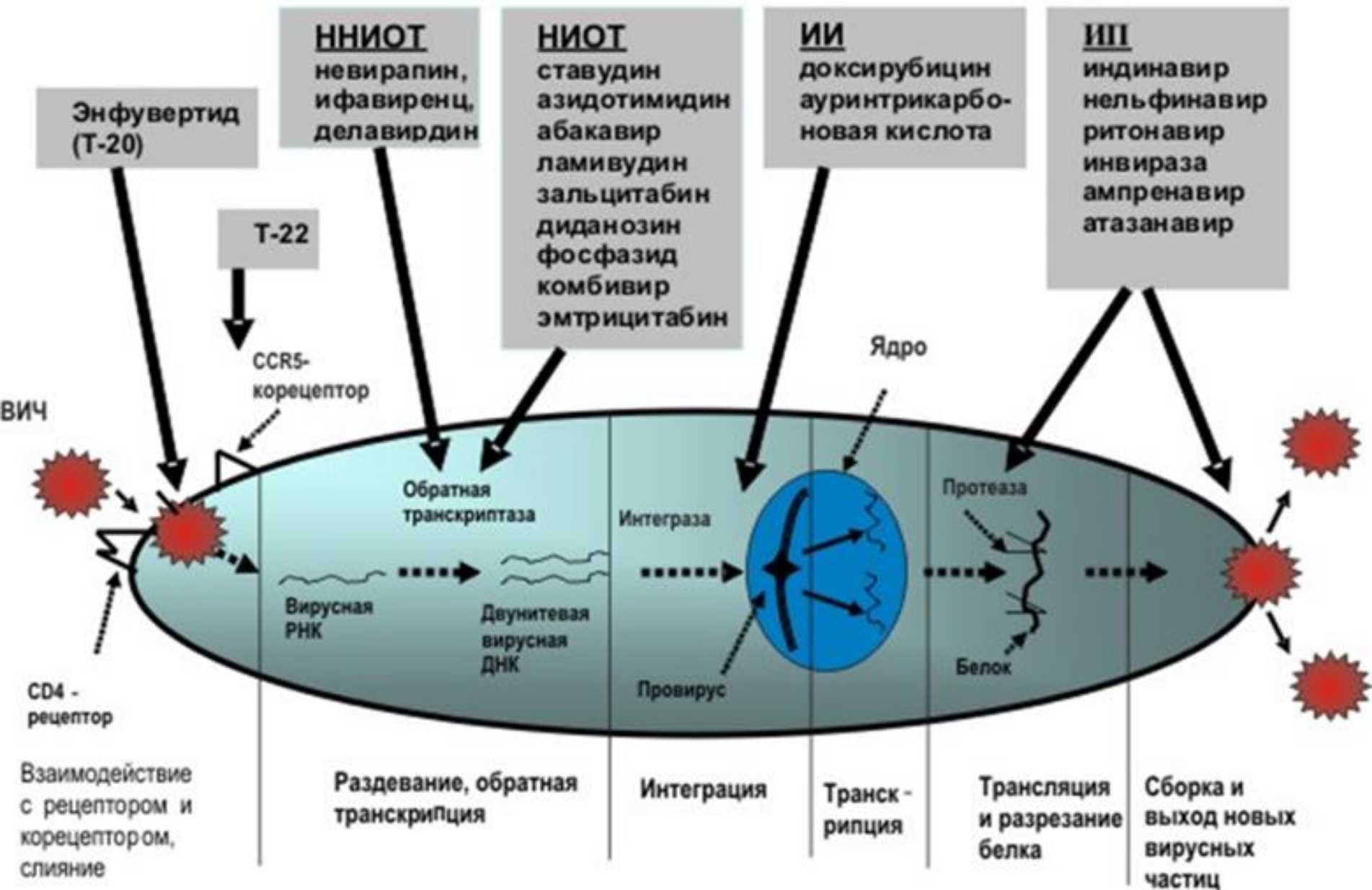
Основные направления в лечении.

- 1. Этиотропная (антиретровирусная) терапия.
- 2. Иммуностимулирующая терапия.
- 3. Лечение вторичных (оппортунистических) инфекций и злокачественных опухолей.

Антиретровирусная терапия

- Антиретровирусная терапия (АРТ) является этиотропной терапией ВИЧ-инфекции. На современном этапе АРТ не позволяет полностью элиминировать ВИЧ из организма больного, но останавливает размножение вируса, что приводит к восстановлению иммунитета, предотвращению развития или регрессу вторичных заболеваний, сохранению или восстановлению трудоспособности пациента и предотвращению его гибели. Эффективная противоретровирусная терапия одновременно является и профилактической мерой, снижающей опасность пациента как источника инфекции. По данным исследований при сексуальных контактах риск инфицирования снижается.

Мишени для антиретровирусных препаратов



ГРУППЫ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ:

1. **Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTIs):**
зидовудин (азидотимидин, ретровир);
диданозин (видекс); тенофовир (виреад);
ламивудин (эпивир); абакавир (зиаген)
2. **Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRIs):**
невирапин (вирамун); ифавиренц
3. **Ингибиторы протеазы (PI):**
саквинавир (инвираза); ритонавир (норвир);
нельфинавир; лопинавир/ритонавир
(калетра)
4. **Ингибиторы фузии (слияния):**
Т-20 (фузеон)
5. **Ингибиторы интегразы: ралтегравир**
6. **Ингибиторы корецепторов CCR5:**
маравирок.

Рекомендации по поводу профессионального риска инфицирования ВИЧ

КОНТАКТ поврежденной кожи и слизистой оболочки со следующими продуктами должен восприниматься как РИСК:

- кровь;
- околоплодные воды, перикардальная жидкость, брюшинная жидкость, плевральная жидкость, синовиальная жидкость, спинномозговая жидкость;
- сперма, вагинальный секрет;
- ткани;
- любые другие органические жидкости, которые очевидно загрязнены кровью

Риск профессионального инфицирования ВИЧ

Чрескожный контакт с ВИЧ инфицированной кровью: 0,3%

Контакт слизистой оболочки: 0,09%

Контакт неповрежденной кожи: < 0,09%

Вероятность заражения гемоконтактными инфекциями при уколе загрязненной иглой

Возбудитель	Средний риск, %	Диапазон, %
HIV	0,23	1 - 2,38
HCV (hepatit C)	0,75	1 - 10,3
HBV (hepatit B)	10	2,5 - 30

Профилактика профессионального инфицирования ВИЧ.

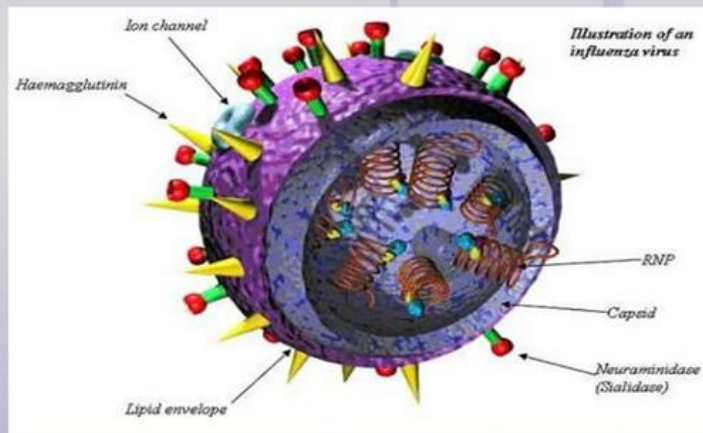
- В случае порезов и уколов немедленно снять перчатки, вымыть руки с мылом, обработать руки 70% спиртом, смазать место прокола 5% раствором йода.
- **Кровь из места прокола не выдавливать!**
- При попадании крови на кожу это место обработать 70% спиртом, вымыть руки с мылом и повторно обработать спиртом.
- При попадании крови на слизистую рта – полоскать рот большим количеством воды и 70% спиртом.
- При попадании крови на слизистую глаз, носа – обильно промывают водой, **не тереть!**

Вакцину от ВИЧ не изобрели и спустя 40 лет. Почему?

- 5 июня 1981 года, Американский центр контроля над заболеваниями зарегистрировал новую болезнь - СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита). СПИД является конечной стадией ВИЧ-инфекции - заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), который поражает клетки иммунной системы. ВИЧ уже унес более 33 миллионов жизней. По данным ВОЗ, в конце 2019 года в мире насчитывалось 38 миллионов человек, живущих с ВИЧ.
- Несмотря на то, что с момента обнаружения этого заболевания прошло уже сорок лет, вакцины против ВИЧ до сих пор нет. Почему? Ответ прост: вирус иммунодефицита человека - хамелеон среди всех других вирусов, он постоянно изменяется, мутирует, что сводит на нет все попытки ученых создать вакцину от ВИЧ.
- На сегодняшний день известно уже четыре вида ВИЧ, и каждый имеет ряд подвидов. Правда, нынешняя глобальная эпидемия обусловлена распространением, прежде всего, лишь двух видов.
- Главная же сложность при создании вакцины состоит в чрезвычайно высокой генетической изменчивости вируса. Частота его мутаций столь высока, а геном столь мал, что в процессе самовоспроизведения практически каждый новый вирус хотя бы на одну букву генетического кода отличается от своего предшественника.
- "Есть такой известный пример, позволяющий наглядно представить себе этот феномен, - поясняет Стив Норли. - В организме одного-единственного ВИЧ-инфицированного пациента вариативность вируса иммунодефицита выше, чем суммарная вариативность вируса гриппа на всем земном шаре." В такой ситуации, заключает ученый, вакцина, эффективная против одной разновидности вируса, может оказаться совершенно бесполезной против другой.

ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ

Вирусы – это «плохие новости в упаковке из белка» (Питер Медавар)



Онкогенные вирусы

- Обладают основным общим свойством — способностью трансформировать нормальные клетки в опухолевые.
- При проникновении вируса в клетку он не разрушает ее, а изменяет (трансформирует) в сторону беспрепятственного размножения, делая клетку злокачественной для организма.
- Онкогенными свойствами обладают различные представители как ДНК-, так и РНК-содержащих вирусов.

Канцерогенез (лат. *cancero* — рак + греч. *genesis*, зарождение, развитие) — сложный патофизиологический процесс зарождения и развития опухоли.

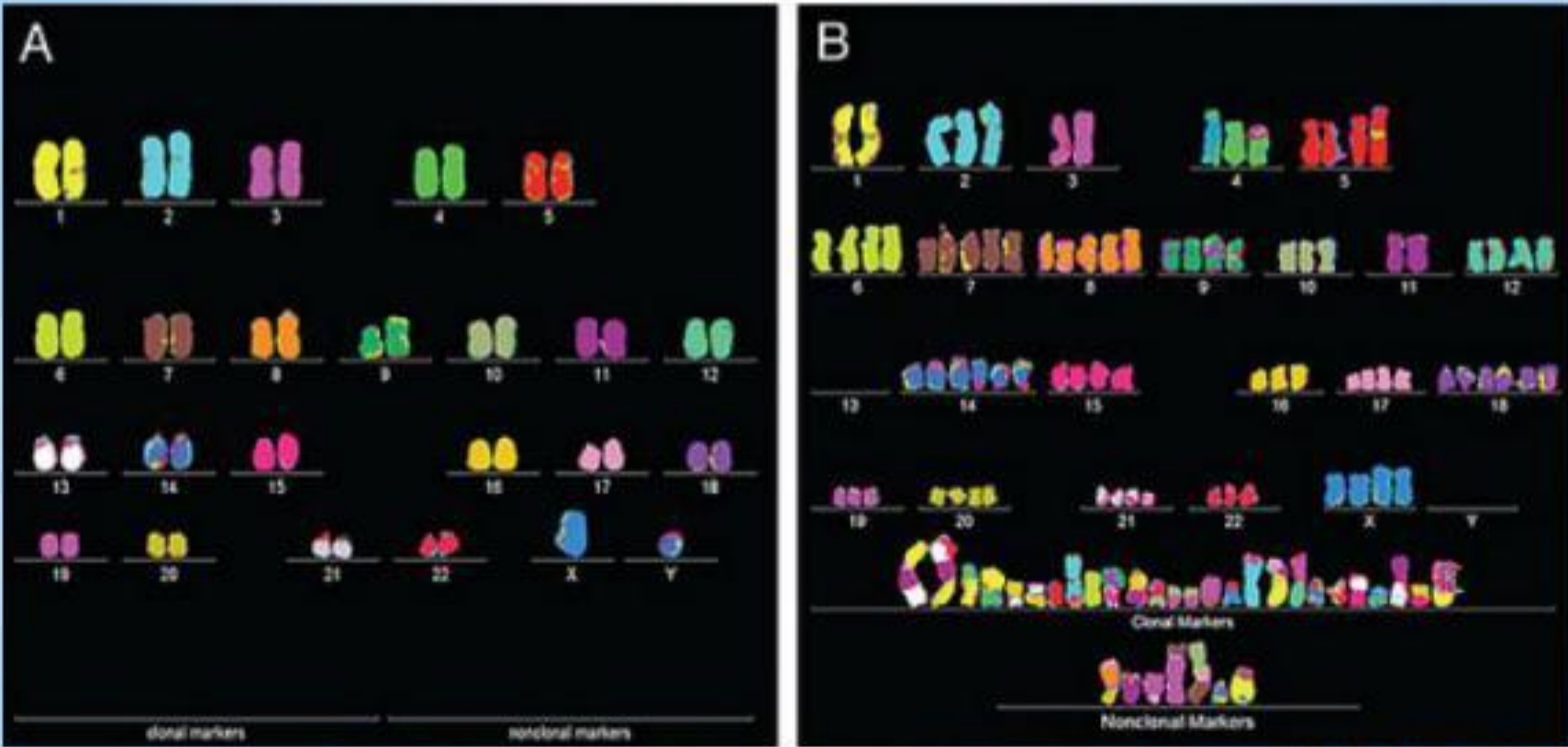
Теории канцерогенеза:

1. **Мутационная теория:** рак возникает вследствие накопления мутаций в специфических участках клеточной ДНК, приводящих к образованию дефектных белков.
2. **Вирусно-генетическая теория:** интеграция генома вируса с генетическим аппаратом клетки может привести к опухолевой трансформации клетки.
3. **Физико-химическая теория** основной причиной развития опухолей считает воздействие различных физических и химических факторов на клетки организма (рентгеновское и гамма-излучение, канцерогенные вещества), что приводит к их онкотрансформации.
4. **Теория дисгормонального канцерогенеза** рассматривает в качестве причины возникновения опухолей различные нарушения гормонального равновесия в организме.
5. **Дизонтогенетическая теория** причиной развития опухолей считает нарушения эмбриогенеза тканей, что под действием провоцирующих факторов может привести к онкотрансформации клеток ткани.
6. **Теория четырёхстадийного канцерогенеза** объединяет все вышеперечисленные теории.

Онкогенез (канцерогенез)

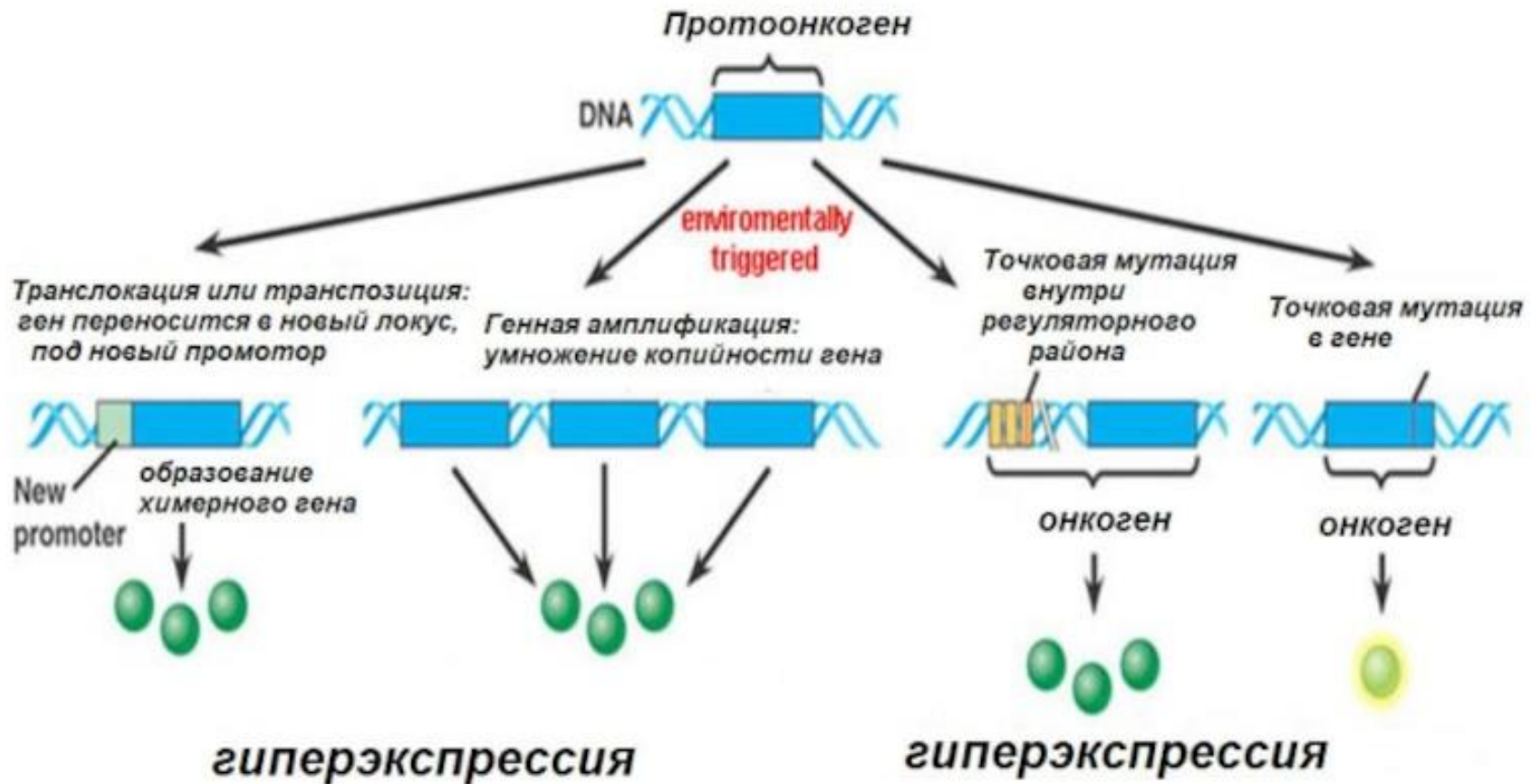
- **Онкогенез** (от др.-греч. $\acute{\omicron}\upsilon\kappa\omicron\varsigma$ — тяжесть, груз, и др.-греч. $\gamma\acute{\epsilon}\nu\epsilon\iota\varsigma$ — зарождение, развитие) **или канцерогенез** — сложный патофизиологический процесс зарождения и развития опухоли.
- Из всех предложенных к настоящему моменту теорий онкогенеза, **мутационная теория** заслуживает наибольшего внимания. Согласно этой теории, опухоли являются генетическими заболеваниями, патогенетическим субстратом которых является повреждение генетического материала клетки (точечные мутации, хромосомные aberrации и т. п.). Повреждение специфических участков ДНК приводит к нарушению механизмов контроля за пролиферацией и дифференцировкой клеток и, в конце концов, к возникновению опухоли.
- Генетический аппарат клеток обладает сложной системой контроля деления, роста и дифференцировки клеток. Изучены две регулирующие системы, оказывающие кардинальное влияние на процесс клеточной пролиферации.
- **Протоонкогены** — это группа нормальных генов клетки, оказывающих стимулирующее влияние на процессы клеточного деления, посредством специфических продуктов их экспрессии.
- **Гены-супрессоры** оказывают тормозящее влияние на процессы клеточного деления и выхода из дифференцировки

Протоонкогены — это группа нормальных генов клетки, оказывающая стимулирующее влияние на процессы клеточного деления, посредством специфических белков — продуктов их экспрессии. Превращение протоонкогена в онкоген (ген — определяющий опухолевые свойства клеток) является одним из механизмов возникновения опухолевых клеток. Это может произойти в результате мутации генетического кода протоонкогена с изменением структуры специфического белка продукта экспрессии гена, либо же повышением уровня экспрессии протоонкогена при мутации его регулирующей последовательности (точечная мутация) или при переносе гена в активно транскрибируемую область хромосомы (хромосомные aberrации).



Хромосомный набор нормальной (слева) и раковой клетки

Механизмы активации протоонкогенов



Пути активации протоонкогенов

1. Перемещение гена в другой локус, под более активный регуляторный элемент, с образованием химерных генов
2. Амплификация онкогенов
3. Мутации в собственном регуляторном элементе
4. Активирующие мутации самого протоонкогена

- **Онкогенами** (onc) называют любые гены, непосредственно вызывающие трансформацию нормальной клетки в злокачественную или способствующие этому превращению.
- Онкогены в зависимости от их происхождения делят на две группы:
- (1) клеточные онкогены (c-onc) и
- (2) вирусные онкогены (v-onc).
- Клеточные онкогены формируются из нормальных генов клетки, получивших название протоонкогенов.
- Продукты экспрессии онкогенов называются *онкопротеинами (онкобелками)*.

Онкогены

- **вирусные онкогены**

- Вирус папилломы – рак шейки матки
- Вирус Эпштейн -Барр – рак носоглотки
- Вирус гепатита В – рак печени

- **клеточные онкогены (протоонкогены)**

- **ростовые факторы – эпидермальный фактор роста (EGF1), фактор роста фибробластов (FGF1), фактор роста гепатоцитов (HGF) и др.;**
- **рецепторы для факторов роста - рецепторные тирозинкиназы - EGF-R (ErbB), FGFR3, HGF-R (Met), Ret и др.;**
- **факторы сигнальной трансдукции - белки семейства Ras – K-Ras, H-Ras и N-Ras;**
- **транскрипционные факторы – E2F, Jun, Ets1, Myc и др.;**

Онкогенные вирусы

- Онкогенные вирусы (опухолеродные вирусы), вирусы, способные вызывать опухолевую (неопластическую) трансформацию клеток в организме или культуре.
- Онкогенные вирусы обнаружены в пяти семействах ДНК-содержащих вирусов, патогенных для человека:
 - ✓ **Papovaviridae**,
 - ✓ **Adenoviridae**,
 - ✓ **Herpesviridae**,
 - ✓ **Poxviridae**
 - ✓ **Hepadnaviridae**.
- К онкогенным РНК-содержащим вирусам относятся вирусы:
 - ✓ семейства **Retroviridae** подсемейства **Orthoretrovirinae**
 - ✓ рода **Hepacivirus** семейства **Flaviviridae**.

Вирусный канцерогенез

Значение проблемы:

- 1) Вирусные инфекции ответственны за развитие 15-20% опухолей у людей и большинства новообразований у сельскохозяйственных животных;
- 2) Исследование экспериментального вирусного канцерогенеза внесло огромный вклад в понимание молекулярных механизмов неопластической трансформации (*открытие вирусных и клеточных онкогенов и т.д.*)

ЭТАПЫ ВИРУСНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

ИНИЦИАЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:

- * ВНЕДРЕНИЕ ОНКОВИРУСА В КЛЕТКУ
- * ИНТЕГРАЦИЯ ОНКОГЕНА С ГЕНОМОМ КЛЕТКИ:
 - иммортальность клетки
 - опухолевый генотип

ПРОМОЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

ЭКСПРЕССИЯ ОНКОГЕНА

ТРАНСФОРМАЦИЯ НОРМАЛЬНОЙ КЛЕТКИ В ОПУХОЛЕВУЮ
(генетически и фенотипически)

ДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ

ФОРМИРОВАНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Онкогенные вирусы человека

Известны 8 вирусов человеческих опухолей:

- **Вирус Эпштейн-Барр (EBV)** является причиной большинства лимфом Беркитта, рака носоглотки, лимфопролиферативных заболеваний, некоторой части болезни Ходжкина, неходжкинских лимфом и лимфом желудочно-кишечного тракта.
- **Вирус гепатита В (HBV)** ассоциирован с развитием гепатоцеллюлярной карциномы
- **Вирус гепатита С (HCV)** отвечает за развитие рака печени и некоторых лимфом.
- **Т-лимфотропный вирус человека 1 типа (HTLV-I)** вызывает Т-клеточный лейкоз у взрослых,
- **Папилломавирусы человека (HPV)** – аногенитальные раки, рак шейки матки, полового члена, раки головы и шеи.
- **Вирус герпеса, ассоциированный с саркомой Капоши (KSHV)** является причиной саркомы Капоши, некоторых видов лимфом и редкого доброкачественного заболевания лимфатических узлов, проявляющегося гигантской ангиофолликулярной гиперплазией (болезнь Кастлемана).
- **Полиомавирус Меркеля (MCPyV)** длительное время персистирует в фибробластах кожи и вызывает одноименную болезнь – нейроэндокринную карциному Меркеля.
- **Цитомегаловирус человека (CMV или HHV-5)**, связанный с мукоэпидермоидной карциномой и, возможно, другими злокачественными новообразованиями.

Герпесвирусы

- Онкоген обнаружен у всех вирусов герпеса человека (ВПГ 1,2, ЦМВ – трансформируют клетки человека в условиях in vitro)
- ВЭБ в условиях тропиков и распространения малярии вызывает злокачественную саркому Беркитта у молодых африканцев, лимфомы ЦНС у больных с ИДС, назофарингеальную карциному
- ВПГ 8 вызывает саркому Капоши, первичную лимфому серозных полостей
- ВПГ 2 и ВЭБ участвует в коканцерогенезе рака шейки матки у женщин, а ЦМВ – рака простаты у мужчин

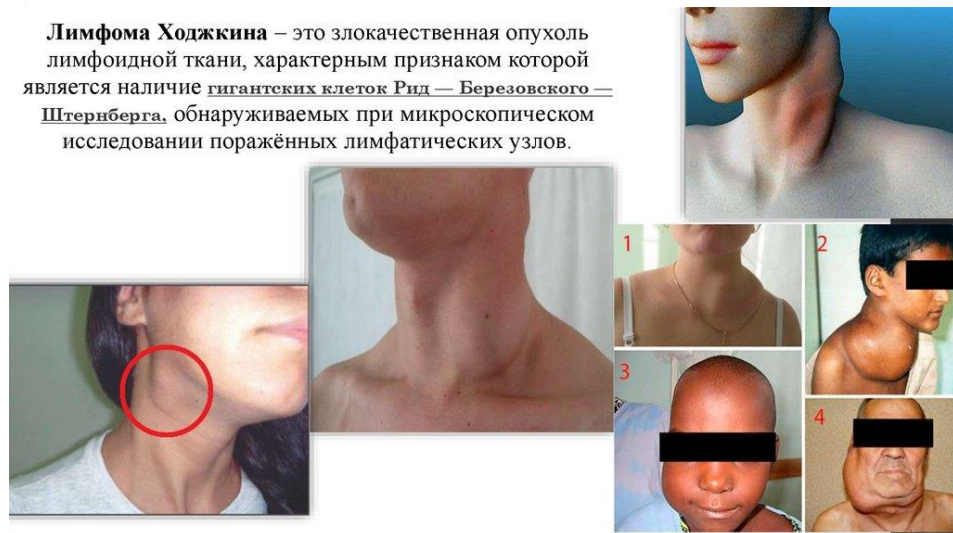
Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ)

Известен широкий спектр патологических состояний, представленный опухолями лимфоидного и эпителиального происхождения, в возникновении которых ВЭБ принимает непосредственное участие. Доказано, что этот вирус причастен к возникновению не только **лимфомы Беркитта**, но и ряда других злокачественных и доброкачественных новообразований, таких, как **назофарингеальная карцинома, лимфома Ходжкина** и многие другие. ВЭБ широко циркулирует среди населения, о чем свидетельствует высокий процент людей, имеющих в крови антитела к ВЭБ – у 50% детей и 85% взрослых. Острая инфекция, как правило, протекает бессимптомно.

- Лимфома Беркитта может быть диагностирована у людей разного возраста, но наиболее часто она встречается у детей, причем этот вид рака возникает чаще у мальчиков и мужчин.
- Одним из предрасполагающих факторов появления этого вида лимфомы являются заболевания, связанные с иммунодефицитом, (в основном Т-клеточном) в том числе СПИД. Как правило, наблюдается после перенесенного мононуклеоза



Лимфома Ходжкина – это злокачественная опухоль лимфоидной ткани, характерным признаком которой является наличие **гигантских клеток Рид – Березовского – Штернберга**, обнаруживаемых при микроскопическом исследовании поражённых лимфатических узлов.



Вирус герпеса 8 типа (ВГЧ - 8) - Вирус герпеса, ассоциированный с Саркомы Капоши.

- **Вирус герпеса 8 типа считается** возможной причиной саркомы Капоши – мезенхимальной опухоли сосудов кожи. Имеет тропизм к дорсальным ганглиям спинного мозга. Определяется также в спинномозговой жидкости.
- Заболевание преимущественно встречается в Африке и у больных СПИДом. Передается через слюну и половым путем.

САРКОМА КАПОШИ

Kaposi sarcoma Cutaneous

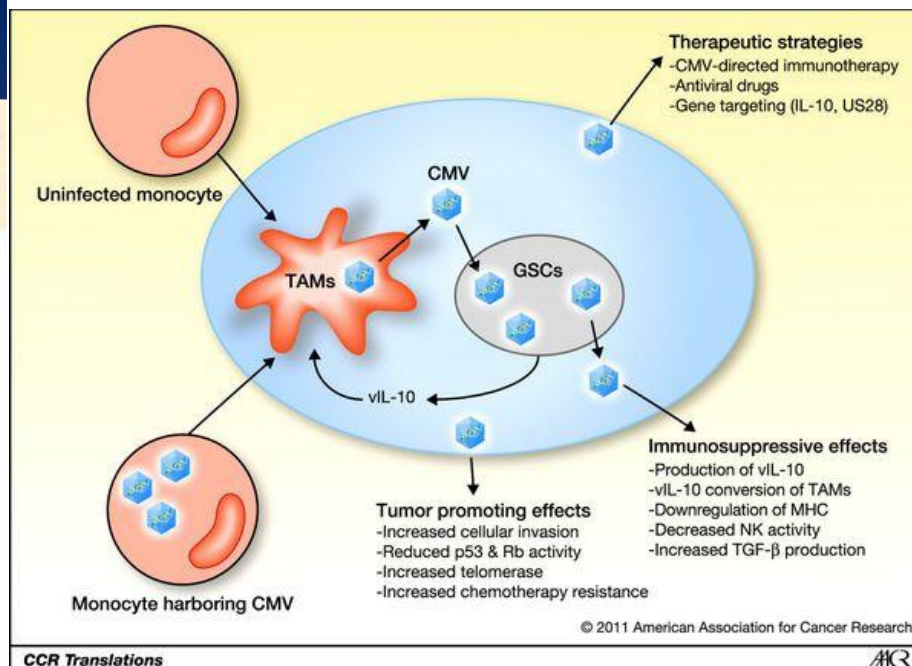


Visceral



Цитомегаловирус человека (CMV или HHV-5)

- Хотя вирусные частицы могут быть обнаружены по всему телу, CMV чаще всего ассоциирован со слюнными железами.
- В здоровом организме вирус никак себя не проявляет, но может быть смертельно опасен для людей с иммунодефицитами: для ВИЧ-инфицированных, реципиентов трансплантатов, новорождённых.
- После заражения CMV может очень долго латентно персистировать в организме.
- В конце концов это может привести к развитию мукоэпидермоидной карциномы и других злокачественных новообразований.

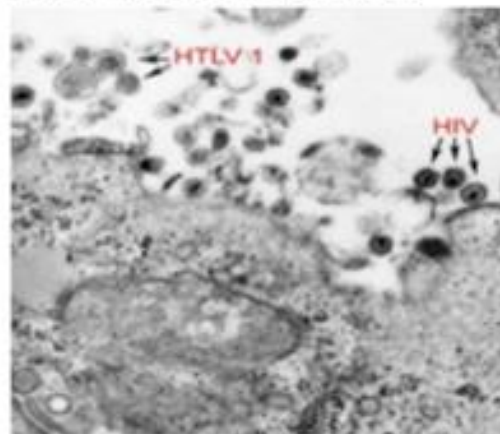


Вирусы гепатитов В и С

Вирус	Раковые заболевания с достаточными доказательствами	Раковые заболевания с ограниченными доказательствами
Вирус гепатита В (ВГВ)	Гепатоцеллюлярная карцинома	Холангиокарцинома, неходжкинская лимфома
Вирус гепатита С (ВГС)	Гепатоцеллюлярная карцинома, неходжкинская лимфома	Холангиокарцинома

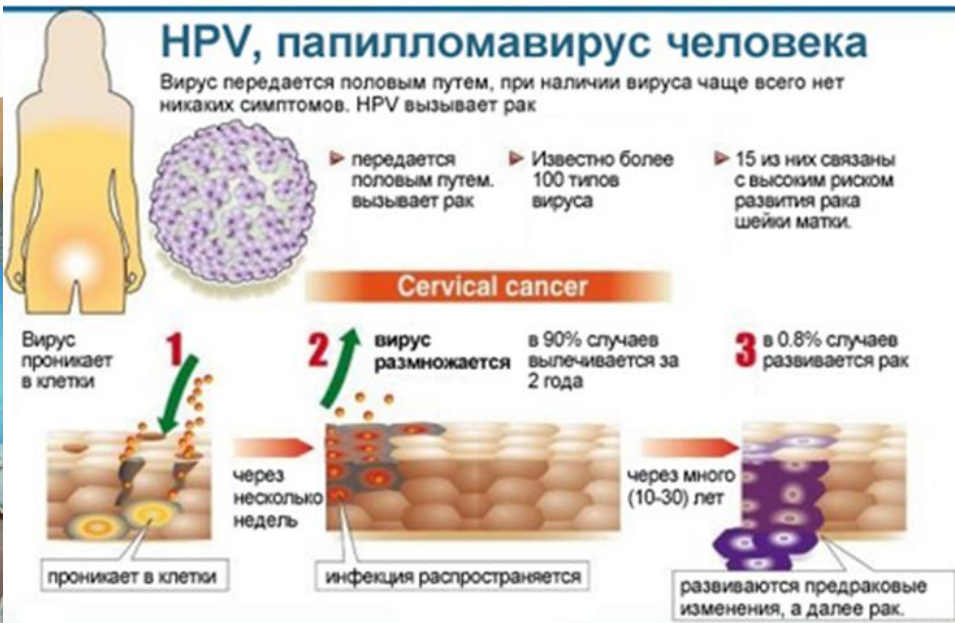
Т-лимфотропный вирус человека

Выделяют два типа Т-лимфотропного вируса человека — HTLV-I, HTLV-II. Данные вирусы содержат одноцепочечную РНК, кодирующую обратную транскриптазу — РНК-зависимую ДНК-полимеразу, которая создает двухцепочечную копию ДНК на основе одноцепочечной вирусной РНК. Кольцевая ДНК затем транспортируется в ядро, где интегрируется в хромосомную ДНК с образованием провируса, что позволяет ускользнуть от обычных механизмов иммунного надзора и создать пожизненную инфекцию. Оба типа вызывают трансформацию лимфоцитов *in vitro*, их геномы гомологичны приблизительно на 65%. -лимфотропный вирус человека типа I стал первым ретровирусом человека, который был связан со злокачественной опухолью — Т-клеточным лейкозом/лимфомой взрослых. Помимо злокачественных опухолей HTLV-I также вызывает нейродегенеративное заболевание — HTLV-I-ассоциируемую миелопатию.



Папилломавирусы

- **Вirus папилломы человека** (кожные бородавки, папилломы кожи, слизистых оболочек), доказана роль ВПЧ в этиологии рака шейки матки у женщин, при этом ведущую роль в патогенезе заболевания играет этап интеграции вирусной ДНК в геном клетки хозяина.



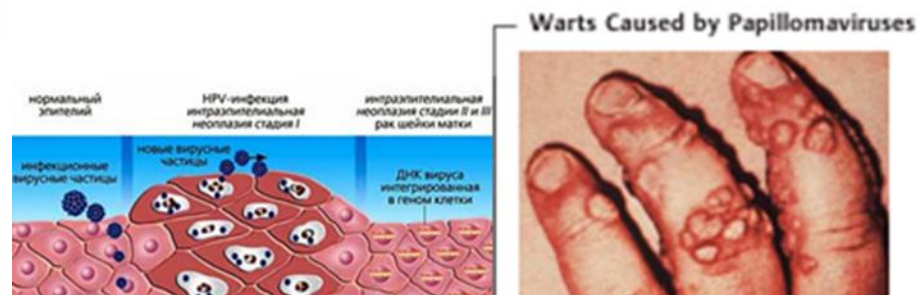
Биология вируса папилломы человека

- ВПЧ содержит двуцепочечную ДНК в сферическом капсиде
- ВПЧ – строго эпителиотропный (эпителий кожи, слизистые гениталий, гортани, ротоглотки, глаз и др.)
 - Капсид построен из 2-х структурных протеинов («поздних») - L1 и L2



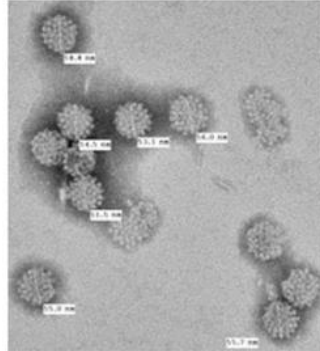
Классификация	Штаммы папилломавируса человека
Высокий риск (онкогенные)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82. 26, 53 и 66 рассматривают как возможно канцерогенные
Низкий риск (неонкогенные)	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 и CP6108

Опухоли. вызываемые вирусами папилломы человека



Полиомавирус клеток Меркеля

- Является ДНК-содержащим онковирусом, вероятно, вызывающим большинство случаев заболевания карциномой клеток Меркеля — агрессивной формой рака кожи. Данный вирус является крайне распространённым, считается, что большинство людей инфицируются в детстве и подростковом периоде.

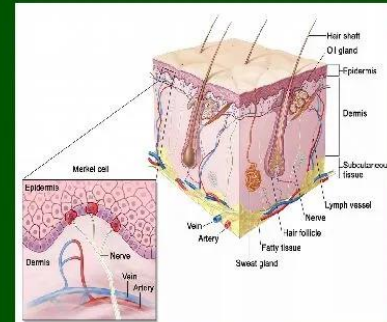


Полиомавирус клеток Меркеля (Merkel cell polyomavirus, MCPyV)

Карцинома клеток Меркеля (ККМ) - редкая злокачественная опухоль кожи нейроэндокринного происхождения, описанная Cyril Toker в 1972 году. До 1972 года такие опухоли относили к недифференцированному раку кожи.

В 1978 году Tang и Toker предположили возникновение этих опухолей из клеток Меркеля (механорецепторы в нижних слоях эпидермиса).

Хотя заболеваемость ККМ примерно в 30 раз ниже, чем заболеваемость меланомой кожи, смертность составляет 46%, что почти в 4 раза больше, чем при инвазивной меланоме (12,5%).



Прионы

ПРИОНЫ (от англ. *proteinaceous infectious particles* — белковые заразные частицы) — особый класс инфекционных агентов, чисто белковых, не содержащих нуклеиновых кислот, вызывающих **заболевание нервной системы человека и животных.**

Прионные (или **медленные**) инфекции характеризуются медленным, но неуклонным развитием симптомов и завершаются **гибелью хозяина.**

Историческая справка

- 1954 г. – Б.Сигурдсон сформулировал основные положения о медленных инфекциях; изучил ранее неизвестное заболевание овец и выделил его главные характеристики
- 1957 г. – К. Гайдушек описал новое заболевание среди папуасов-каннибалов, названное им «куру»
- 1959 г. – В. Хадлоу отметил схожесть клинической картины болезней куру и скрепи
- 1982 г. – С. Прузинер постепенно очищая мозговую ткань зараженных хомяков, установил, что её инфекционность связана с низкомолекулярным белком, не содержащим никакой нуклеиновой кислоты. Он назвал их прионами
- 1985 г. – стал началом эпидемии губкообразной энцефалопатии в Великобритании
- 1997 г. – С.Прузинеру за открытие прионов присуждена Нобелевская премия

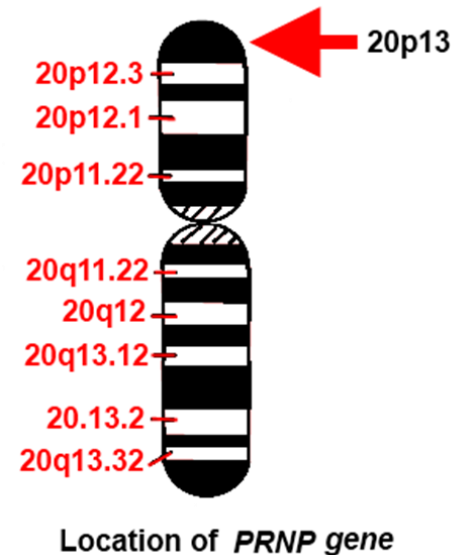
Прионы

- Прионы (англ. prion от protein «белок» + infection «инфекция»; слово было предложено в 1982 году Стенли Прузинером) — особый класс инфекционных патогенов, не содержащих нуклеиновых кислот. **Прионы представляют собой белки с аномальной третичной структурой.**
- Прионы способны увеличивать свою численность, используя функции живых клеток (в этом отношении прионы схожи с вирусами).
- Прион способен катализировать конформационное превращение гомологичного ему нормального клеточного белка в себе подобный (прион). Как правило, при переходе белка в прионное состояние его **α -спирали превращаются в β -слои.**
- Появившиеся в результате такого перехода прионы могут в свою очередь перестраивать новые молекулы белка; таким образом, запускается цепная реакция, в ходе которой образуется огромное количество неправильно свёрнутых молекул.
- Прионы — единственные известные инфекционные агенты, размножение которых происходит без участия нуклеиновых кислот.

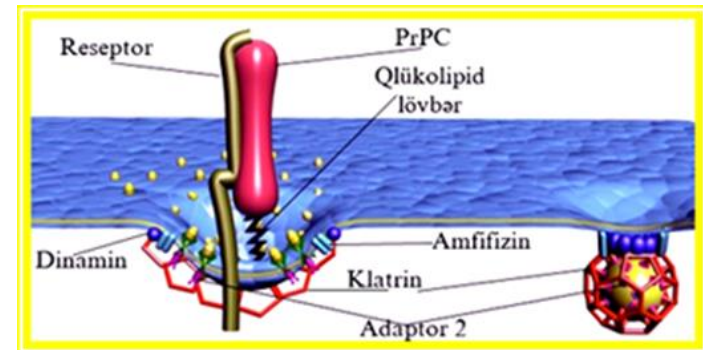
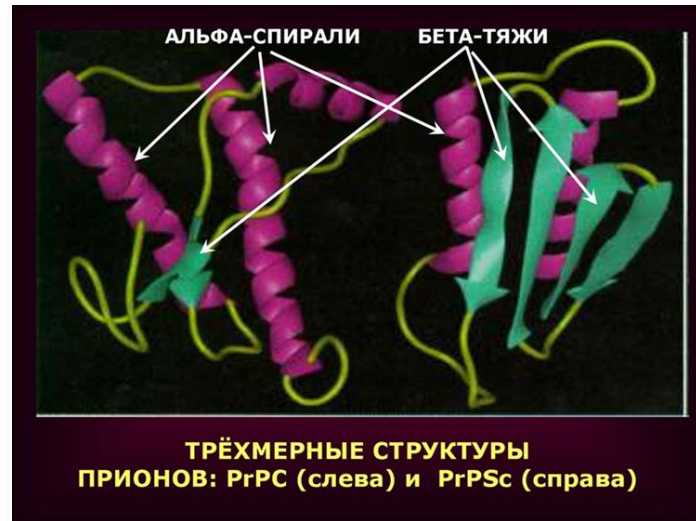
Нормальная и аномальная формы белка PrP

- Все известные прионные заболевания млекопитающих вызываются белком PrP.
- Его форма с **нормальной третичной структурой** называется **PrP^C** (от англ. common «обычный» или cellular «клеточный»), а **инфекционная, аномальная форма называется PrP^d** (от англ. disease – болезнь), а также встречаются варианты **PrP^{Sc}** (от англ. scrapie [скрепи] «печесуха овец», одно из первых заболеваний с установленной прионной природой или PrPTSE (от англ. Transmissible Spongiform Encephalopathies).

Был идентифицирован **ген, кодирующий нормальный белок PrP — PRNP**, локализованный на 20-й хромосоме. При всех наследственных прионных заболеваниях имеет место мутация этого гена. Было выделено много различных мутаций (около 30) этого гена, и получающиеся при этом мутантные белки более склонны к укладке в ненормальную (прионную) форму.

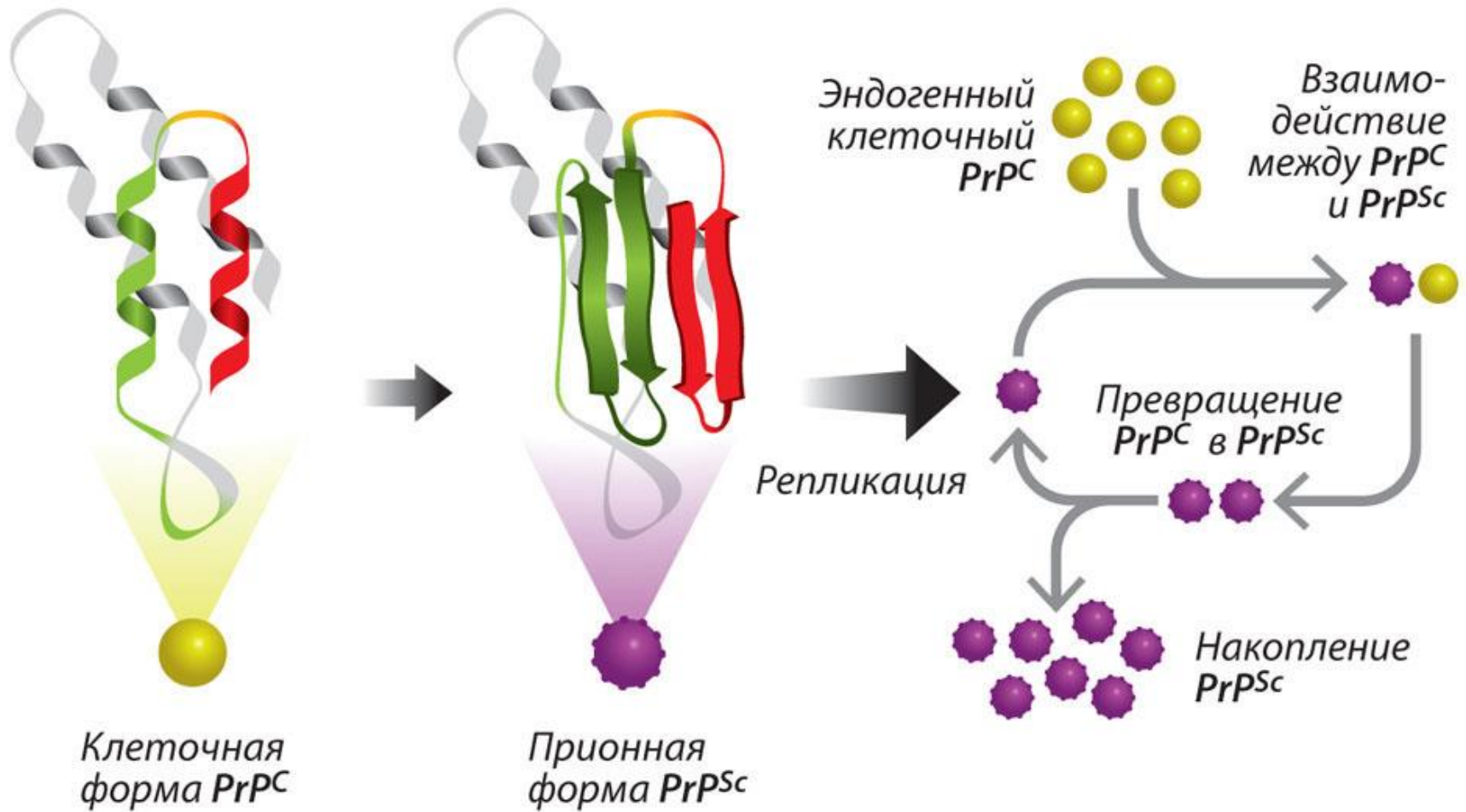


- **Нормальная форма** белка PrP - PrP^C.
- **Патологическая форма** этого белка - PrP^{Sc} (**scrapie** - скрэпи овец).
- PrP^{Sc} неотличим от PrP^C по аминокислотной последовательности, но имеет **другую конформацию**.
- **PrP^C** содержит 42 % α -спиралей и 3 % β -структур, **PrP^{Sc}** - 30 % α -спиралей и 43 % β -структур.
- Приобретение инфекционных свойств белком **PrP** связано с конформационным переходом, при котором происходит образование **β -складчатого слоя**.



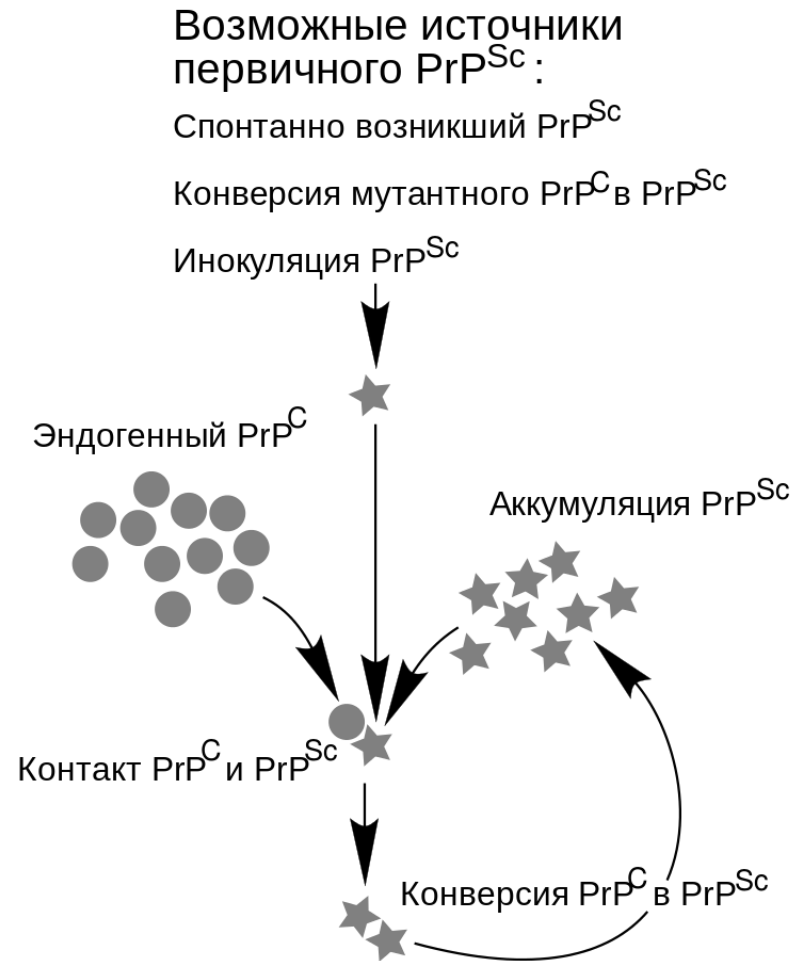
- **Нормальный прионный белок PrP^C** обнаружен у многих видов позвоночных, беспозвоночных животных и микроорганизмов.
- **PrP^C** участвует в процессе клеточного распознавания, передачи нервного импульса и др.
- **PrP** синтезируется в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме, затем транспортируется на поверхность клетки. Его концентрация **в норме** - **1 мкг/г ткани мозга**.
- **Аномальный прионный белок PrP^{Sc}** (гидрофобен) накапливается в клетках и **образует амилоидные бляшки** - белковые агрегаты фибриллярной структуры.
- Концентрация **PrP^{Sc}** **более 10 мкг/г** ткани мозга.
- Образование на поверхности нейрона агрегатов фибрилл и бляшек приводит к слиянию и гибели клеток, позже — к дегенеративному перерождению серого вещества мозга.
- В головном мозге образуются полости, мозг становится похожим на губку (**губчатая энцефалопатия**). Это приводит к дисфункции ЦНС.

Конформационное превращение нормального клеточного белка в прион



Пути возникновения прионного заболевания

- Считается, что прионное заболевание может быть приобретено **3 путями:**
в случае прямого заражения, наследственно или спорадически (спонтанно).
- В некоторых случаях для развития болезни требуется комбинация этих факторов. Например, для развития скрепи необходимо как заражение, так и определённая генотипом чувствительность.
- В большинстве случаев прионные заболевания возникают спонтанно по невыясненным причинам.
- На долю наследственных заболеваний приходится около 15 % всех случаев.
- Наконец, меньшинство являются результатом действия окружающей среды, то есть имеют ятрогенную природу или появляются в результате прионного заражения.



Заражение прионными заболеваниями

- По данным современных исследований, **основной путь приобретения прионных заболеваний — поедание заражённой пищи**. Считается, что прионы могут оставаться в окружающей среде в останках мёртвых животных, а также присутствуют в моче, слюне и других жидкостях и тканях тела. Из-за этого заражение прионами может произойти и в ходе пользования нестерильными хирургическими инструментами. Они также могут долго сохраняться в почве за счёт связывания с глиной и другими почвенными минералами.
- Группа исследователей из Калифорнийского университета во главе с нобелевским лауреатом Стенли Прузинером доказала, что прионная инфекция может развиваться из прионов, содержащихся в навозе. А поскольку навоз присутствует вокруг многих водоёмов и на пастбищах, это даёт возможность для широкого распространения прионных болезней.
- В 2011 году было сообщено об открытии прионов, передающихся по воздуху в частицах аэрозоля (то есть воздушно-капельным путём). Это открытие было сделано в ходе эксперимента на заражённых скрепи мышах. Также в 2011 году было опубликовано предварительное доказательство того, что прионы могут передаваться с получаемым из мочи человеческим менопаузальным гонадотропином, применяемым для лечения бесплодия.

ПРИОНЫ ВЫЗЫВАЮТ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ОБРАЗУЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ СКОПЛЕНИЯ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ И ФОРМИРУЯ АМИЛОИДНЫЕ БЛЯШКИ (АМИЛОИДОЗ), КОТОРЫЕ РАЗРУШАЮТ НОРМАЛЬНУЮ СТРУКТУРУ ТКАНИ.

РАЗРУШЕНИЕ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ОБРАЗОВАНИЕМ «ДЫР» (ПОЛОСТЕЙ) В ТКАНИ, ТКАНЬ ПРИНИМАЕТ ГУБЧАТУЮ СТРУКТУРУ ИЗ-ЗА ФОРМИРОВАНИЯ ВАКУОЛЕЙ В НЕЙРОНАХ (СПОНГИОЗ).

Современная классификация прионных болезней человека и животных

Нозологическая форма	Естественный хозяин
Болезнь Крейтцфельда-Якоба	Человек
Куру	Человек
Синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера	Человек
Смертельная семейная бессонница	Человек
Скрепи	Овцы и козы
Трансмиссивная энцефалопатия норок	Норки
Хроническая изнуряющая болезнь	Олени и лоси
Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота	Коровы и быки
Губкообразная энцефалопатия кошек	Кошки
Губкообразная энцефалопатия экзотических копытных	Антилопы и большой куду

Болезнь	Причина развития патологического процесса
Куру	Ритуальный каннибализм
Спорадическая болезнь Крейтцфельда–Якоба	Спонтанная конверсия нормального приона PrP^c в патологический PrP^{sc} или соматическая мутация
Ятрогенная болезнь Крейтцфельда–Якоба	Инфицирование внутримозговым электродом, пересадка твердой мозговой оболочки и др.
Наследственная болезнь Крейтцфельда–Якоба	Мутации в гене PrP^c
Новый вариант болезни Крейтцфельда–Якоба	Инфицирование от животных с губчатой энцефалопатией крупного рогатого скота (КРС, <i>BSE</i>)
Синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера	Мутации в гене PrP^c
Наследственная смертельная бессонница	Мутации в гене PrP^c
Спорадическая наследственная бессонница	Спонтанная конверсия PrP^c в PrP^{sc} или соматическая мутация

Недавно идентифицированным типом является прионовая болезнь, связанная с диареей и автономной нейропатией, которая также наследственная.



Ганс Герхард
Крейтцфельдт
(1885—1964)

Спорадическая болезнь Крейтцфельдта-Якоба (сБКЯ)

Спорадическими называют отдельные, разрозненные, эпидемиологически не связанные ни с установленным общим источником, ни с определенным единым путем или фактором передачи возбудителя БКЯ.

БКЯ - редкое, фатальное заболевание распространенное во всем мире. Общая годовая частота этого заболевания одинакова во всем мире и составляет 0,3-1 случай на 1 млн. жителей.

Заболевание обычно регистрируется в старшей возрастной группе- 60-65 лет. Среднее продолжительность жизни с момента появления признаков болезни 8 месяцев, 90% больных умирают в течение первого года болезни.

Классическим клиническим проявлением БКЯ является прогрессирующая деменция (интеллектуальные и поведенческие нарушения, которые быстро нарастают)

На ЭЭГ выявляются типичные периодические комплексы.

В спинномозговой жидкости не выявляется признаков воспаления

Эпидемиологические исследования показали, что случаи прогрессирующей деменции в сочетании со следующими синдромами (2 или более):

миоклонусом, корковой слепотой, пирамидной, экстрапиримидной или мозжечковой недостаточностью, типичными изменениями ЭЭГ

(двух- трехфазные острые волны с частотой 1-2 в секунду) практически всегда при патоморфологическом исследовании оказываются случаями БКЯ

Наследственные прионные болезни

Обнаружено более 15 наиболее изученных мутаций в гене, кодирующем клеточный аналог прионов, в связи с чем не вызывает сомнения наследственная природа ряда болезней человека связанная с мутациями PRNP.

Семейные (наследственные) случаи БКЯ

Вновь выявленный случай БКЯ относят к семейным только тогда, когда подобное заболевание прежде было установлено в этой же семье у одного из ближайших родственников (например, у отца, матери и т.п.).

Семейные случаи БКЯ составляют примерно 10-15% от всех регистрируемых случаев. Зависимости поражения от пола, возраста, принадлежности к отцовской или материнской линии не установлено.

В случае семейной БКЯ регистрируются мутации в кодонах 178, 200 PRNP.

Мутация в 178 кодоне приводит к БКЯ только в том случае если в 129-м положении (локус полиморфизма)* метионин (Мет) заменяется на валин (Вал).

Это доказывает, что генетический полиморфизм в 129-м кодоне PRNP, кодирующем метионин и/или валин может влиять на экспрессию мутации в PRNP и определять клинические отличия болезни.

Показано, что в случаях обусловленных данной мутацией основные признаки болезни развиваются медленнее (20 месяцев), заболевание проявляется в более раннем возрасте, а картина ЭЭГ не всегда типична для БКЯ.

Семейная смертельная бессонница (ССМ), (синон. фатальная семейная инсомния - ФСИ)

Впервые описана в 1986г.

**ССМ редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу.
При этом заболевании регистрируется мутация в 178 кодоне, которая
также регистрируется у больных БКЯ**

*Какое заболевание будет развиваться зависит от того, какая
аминокислота находится в положении **129**; если **метионин**, то
развивается **ССБ**, если **валин**, то развивается **БКЯ**.*

**Заболевание может дебютировать в возрасте от 25 лет до 71 года и
имеет вариабельное по длительности течение (от 6-13 мес до 24-48 мес)**

**Основными клиническими признаками ССМ являются:
некурабельная бессонница, утрата циркадных ритмов, двигательные
расстройства и деменция.**

**К ранним симптомам относятся вегетативные нарушения:
изменения потоотделения и саливации, запоры, гипертензию,
тахикардию, тахипноэ, иногда лихорадку.**

**Спонгиозные поражения редко встречаются в коре головного мозга,
а преимущественно локализуются в ядрах таламуса.**

Синдром Герстмана-Штреусслера-Шейнкера

ГШШ – редкое семейное заболевание, относящееся к генетически обусловленным формам спонгиозных энцефалопатий с аутосомно-доминантным типом наследования (мутации гена PRNP).

В популяции регистрируется с частотой 1 случай на 10 млн. населения. Клинические проявления болезни регистрируются на 3-м или 4-м десятилетии жизни.

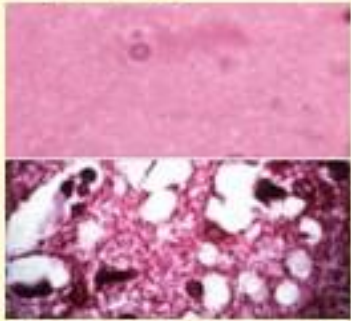
В отличие от БКЯ, деменция может не проявляться.

Начальными проявлениями болезни являются мозжечковые нарушения.

В зависимости от локализации мутации в PRNP, в развернутой стадии болезни могут доминировать мозжечковые или экстрапирамидные расстройства, паралич взора или глухота и слепота. Продолжительность болезни 4-5 лет.

Приобретенные прионные болезни

Куру



Ятрогенная БКЯ



Новый вариант БКЯ



Достоверно доказанное приобретенное воздействие прионов на человека

**Эпидемия Куру, связанная с ритуальным
каннибализмом**

**Эпизоотия спонгиозной энцефалопатии
крупного рогатого скота (“коровье бешенство”) в
Великобритании
(с 1986г)**

**К 2000г уже были получены неопровержимые доказательства
того, что человек заражается
новым вариантом БКЯ (нвБКЯ)
от больных животных употребляя в пищу инфицированные
продукты животного происхождения**

Ятрогенные прионные заболевания

КУРУ

Куру, была первой болезнью из группы прионных инфекционность которой была доказана экспериментальным заражением обезьян биологическим материалом полученным от людей. Заболевание проявляется в атаксии, дизартрии, повышенной возбудимости, беспричинном смехе, после чего наступает смерть. Болезнь имеет длительный инкубационный период, от 5 до 30 лет (в среднем 8,5 лет).

Характерны атаксия, тремор, дизартрия, насильственный смех ("куру" - переводится как "смеющийся" или "дрожащий от страха"). Длительность заболевания от 4 месяцев до 3 лет, затем неизбежно наступает смерть

Характеризуется губкообразной энцефалопатией, преимущественно происходит поражение мозжечка

Куру поражала в основном женщин, поскольку именно женщины и дети были участниками каннибальского ритуала



В 1950-60 годах эпидемия Куру убила около 25% женской части популяции племен Южного Форэ; в некоторых деревнях было всего несколько выживших женщин детородного возраста, т.о. в деревнях было много сирот и мужчин, которым не досталось жен и они доживали свой век в одиночестве.

Новый вариант болезни Крейтцфельдта-Якоба (нв БКЯ)

С 1994г. в Великобритании и затем во Франции стали регистрироваться случаи смерти от нового варианта БКЯ, характеризующегося поражением лиц молодого возраста (от 16 до 40 лет, в среднем 26 лет), в то время как классическая БКЯ крайне редко развивается в возрасте до 40 лет- не более чем в 2-3% случаев.

Новый вариант БКЯ отличался также более длительным течением заболевания (в среднем 12-14 месяцев). К 1998г было известно уже о 24 случаях нв БКЯ в Европе, причем 22 из них в Великобритании.

Появление нового варианта БКЯ последовало за эпизоотией спонгиозной энцефалопатией крупного рогатого скота (**“коровье бешенство”**) в Великобритании, которая началась с 1986г. Заболевание отличала прогрессирующая неврологическая симптоматика и летальный исход. К 1992г эпизоотия достигла своего пика – регистрировалось 1000 случаев заболеваний коров в неделю.

Оказалось, что источником инфекционного прионного белка была мясокостная мука, которую готовили из субпродуктов и голов овец (традиционных носителей патологической формы прионного белка) и применяли для кормления коров.

Животные заражаются перорально. Инфекционный прионный белок накапливается в фагоцитах затем попадает в мозг, где вызывает амилоидоз, дегенерацию нервной ткани с характерными губкообразными изменениями в головном мозге.

Инкубационный период развития нв БКЯ – от 1 года до 20 лет

Как при новом, так и при классическом варианте БКЯ отсутствуют признаки инфекционного воспалительного процесса с повышением температуры

Новый вариант БКЯ клинически отличается от классического тем, что заболевание дебютирует психическими нарушениями в виде тревоги, депрессии, изменений поведения, иногда регистрируются дизестезии лица и конечностей.

Через несколько недель или месяцев присоединяются неврологические нарушения, в основном мозжечковые. В позднем периоде болезни отмечаются нарушения памяти, деменция, миоклонии или хорей, пирамидные симптомы. На ЭЭГ, как правило, отсутствуют характерные для БКЯ изменения. Больные погибают в течение первого полугодия, редко доживают до года, ещё реже до 2 лет. Описаны такие галлопирующие случаи, когда заболевание протекает по типу острого энцефалита, и больной погибает в течение нескольких недель.

Морфологически нвБКЯ характеризуется амилоидными бляшками, окруженными вакуолями; спонгиозными изменениями, больше выраженными в базальных ганглиях; выраженным таламическим астроглиозом; скоплением прионного белка в церебральной и мозжечковой коре.

Человек заражается нв БКЯ от больных животных употребляя в пищу инфицированные продукты животного происхождения



Рис. 7.1. Схема заражения прионами, диссеминация прионов в организме и стадии инфекционного процесса в центральной нервной системе (Aguzzi A. et al., 1997; Mabbott N.A. et al., 1998).

В — В-лимфоциты; ФДК — фолликулярные дендритные клетки.

При попадании в желудочно-кишечный тракт, прионы инфицируют дендритные клетки пейеровых бляшек, затем дендритные клетки “заселяют” лимфатические узлы и способствуют диссеминации прионов по организму (занос в периферическую и центральную нервную систему)

Ятрогенная БКЯ

Ятрогенная БКЯ может рассматриваться как внутрибольничная инфекция.

Все выявленные случаи ятрогенных прионных болезней классифицируются как БКЯ, в настоящее время доказано что этот вариант БКЯ обусловлен реализацией искусственного (артифициального) механизма передачи возбудителя

К этой форме относят случаи БКЯ, если в эпидемиологическом анамнезе пациента установлено какое-либо медицинское вмешательство, связанное с источником – возможным носителем инфекционных прионных белков.

Серьезному риску подвергаются реципиенты твердой мозговой оболочки, спинного мозга, роговицы. Опасным в эпидемиологическом плане считается введение пациенту экстракта гипофиза человека (гормон роста и гонадотропин) и введение лекарственных препаратов, приготовленных из головного мозга и других органов животных

Известны 174 случая ятрогенной БКЯ, зарегистрированных в мире к 1998 г.:

- 94** – в результате введения гормона роста человека,
- 4** - в результате введения гонадотропина человека,
- 69** – в результате трансплантации твердой мозговой оболочки
- 3** - при пересадке роговицы,
- 2** - в результате применения и недостаточно обработанных инструментов ранее использованных при операции больных БКЯ ,
- 2** - в результате вживления глубинных внутримозговых электродов ранее использовавшихся у больной БКЯ,
- 1** - при пересадке печени.

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ КЛЕТОК АНОМАЛЬНЫМ ПРИОНОМ

В ОТЛИЧИЕ ОТ НОРМАЛЬНОГО PrPC – ЦИТОЗОЛЬНОГО
ИЛИ МЕМБРАННОГО БЕЛКА, PrPSc ОБРАЗУЕТ
АГРЕГАТЫ, ВЫПАДАЮЩИЕ ВНУТРИ ИЛИ ВНЕ КЛЕТКИ

ИНИЦИАЦИЯ
АПОПТОЗА
НЕЙРОНОВ

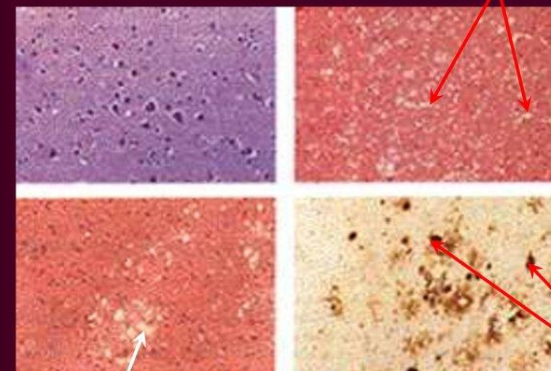
АГРЕГАТЫ МОГУТ ЗАХВАТЫВАТЬ
ФАКТОРЫ ТРАНСКРИПЦИИ,
ФЕРМЕНТЫ, КОМПОНЕНТЫ
ЦИТОСКЕЛЕТА

НЕОБРАТИМЫЕ
ПОВРЕЖДЕНИЯ
КЛЕТКИ

КЛЕТКА ПЫТАЕТСЯ ИЗБАВИТЬСЯ
ОТ АГРЕГАТОВ, ПРОДУЦИРУЯ
АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА

НОРМАЛЬНАЯ
ТКАНЬ МОЗГА

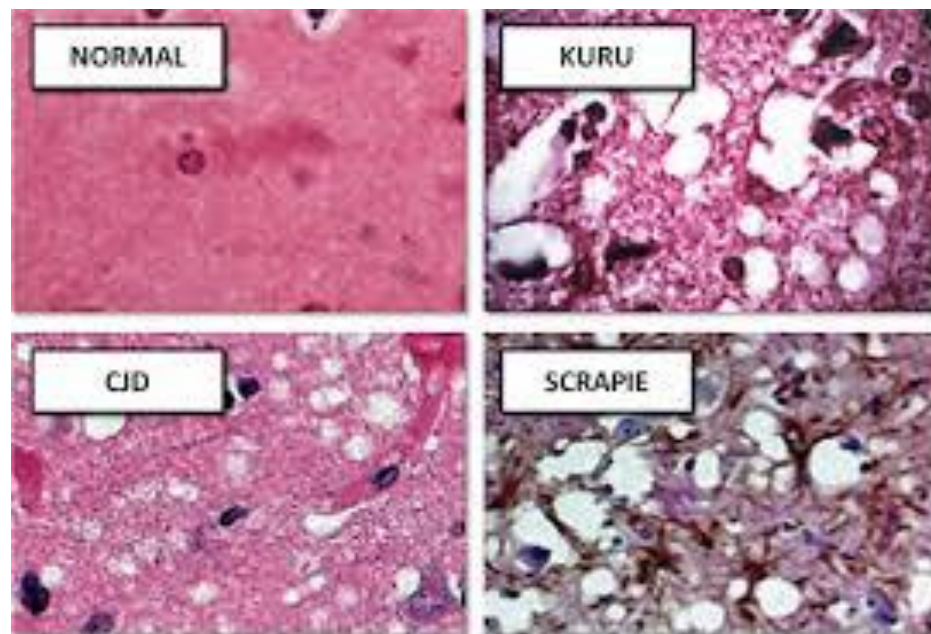
ОБРАЗОВАНИЕ
ВАКУОЛЕЙ –
СПОНГИОЗ



ЗАМЕЩЕНИЕ
НОРМАЛЬНОЙ
ТКАНИ МОЗГА
АМИЛОИДОМ

НАЛИЧИЕ
ГЛУБОК
ПРИОНОВ

Ткань мозга при болезни
Крейцфельда-Якоба,
куру и скрепи.



Дифференциальный диагноз болезни Крейтцфельдта – Якоба

проводится со всеми болезнями, одним из проявлений которых является деменция: болезнь Альцгеймера, васкулиты, нейросифилис, стрептококковый менингит, герпетический энцефалит, миоклонус-эпилепсия, болезнь Паркинсона и т.д.

Диагностика прионных инфекций

Электроэнцефалография

Биопсия мозга

Исследование аутопсийного материала.

Выявляется *Status spongiosus* (формы вакуолизации нервной ткани), признаки церебрального амилоидоза, образование характерных амилоидных бляшек

Ядерный магнитный резонанс(ЯМР)

Исследование спинномозговой жидкости

Выявление нейроспецифического белка 14-3-3- методом иммуноферментного анализа или вестерн-блоттинга демонстрирует хорошую чувствительность и специфичность при спорадических случаях БКЯ как на ранних, так и на поздних стадиях заболевания. При семейных случаях и ятрогенной БКЯ этот метод менее информативен (специфичность около 50%).

Молекулярно-генетические исследования.

В настоящее время разработаны методы иммуноблоттинга с применением моноклональных антител (МКА-15В3), позволяющих распознавать PrPSc и PrPc . Применяются методы ПЦР (полимеразная цепная реакция), позволяющие проводить секвенирование генома человека и анализ и локализацию мутаций гена PRNP.

Профилактика:

Исключение способов проникновения возбудителя в организм

(ограничено применение препаратов, изготовленных из тканей крупного рогатого скота, прекращено производство гормонов гипофиза животного происхождения, в ряде стран ограничена трансплантация твёрдой мозговой оболочки, обязательна работа в перчатках с биологическими жидкостями, использование кольчужных перчаток при вскрытии трупа, проведение инвазивных манипуляций больным БКЯ только по витальным показаниям, тщательное соблюдение мер инактивации инструментария, использованного при хирургических операциях больным и подозрительным на БКЯ).

В отношении прионов, эффективность способа инактивации может считаться доказанной только после обработки инфекционного материала инактивирующими агентами, с последующим заражением интрацеребрально лабораторных животных этим обработанным образцом.

Поскольку до сих пор не достигнуто единого мнения по вопросу о максимальной продолжительности инкубационного периода, пока невозможно и судить об отсутствии остаточной инфекционной активности обработанного инактиваторами образца.

В настоящее время нет законодательно принятой методики титрования инфекционной активности прионов.



Спасибо
за внимание!