



AZƏRBAYCAN TİBB UNIVERSİTETİ
TİBBİ MİKROBİOLOGİYA və İMMUNOLOGİYA KAFEDRASI

Məşğələ 18.

Virus hepatitlərinin mikrobioloji diaqnostikası

FAKÜLTƏ: *Müalicə-profilaktika*
FƏNN: *Tibbi-mikrobiologiya - 2*

Müzakirə olunan suallar:

- Virus hepatitləri problemi
- Hepatit viruslarının təsnifatı.
- A hepatit virusu. Taksonomiya. Virionun quruluş xüsusiyyətləri, kultivasiyası, rezistentliyi, yoluxma yolları. Xəstəliyin patogenezi, klinikası. Mikrobioloji diaqnostikası, spesifik müalicəsi və profilaktikası.
- B hepatit virusu. Taksonomiya. Virionun quruluş xüsusiyyətləri, antigenləri – HBs, HBc, HBe, HBx, reproduksiya xüsusiyyətləri, kultivasiyası, davamlılığı, yoluxma yolları. Xəstəliyin patogenezi, persistensiya mexanizmi, klinikası. İmmunitet. Mikrobioloji diaqnostikası, spesifik müalicəsi və profilaktikası
- D hepatit virusu. Virionun quruluş xüsusiyyətləri, antigenləri, kultivasiyası. Delta-infeksiyanın xüsusiyyətləri (koinfeksiya, superinfeksiya), xəstəliyin patogenezi. Mikrobioloji diaqnostikası, müalicəsi və profilaktikası
- C hepatit virusu. Virionun quruluş xüsusiyyətləri, genotipləri, antigen dəyişkənliyi, kultivasiyası, davamlılığı, yoluxma yolları. Xəstəliyin patogenezi, klinikası, xronikləşməsi. Mikrobioloji diaqnostikası, müalicəsi və profilaktikası
- E hepatiti virusu. Virionun quruluş xüsusiyyətləri, genomu, antigenləri, kultivasiyası, davamlılığı, yoluxma yolları. Xəstəliyin patogenezi, klinikası, fəsadları (hamiləlikdə). Mikrobioloji diaqnostikası, infeksiyanın əsas markerləri, spesifik müalicəsi və profilaktikası
- G hepatiti virusu. Virionun quruluş xüsusiyyətləri, genomu, dəyişkənliyi, epidemiologiyası, klinik formaları, fəsadları. Mikrobioloji diaqnostikası və müalicəsi.

Məşğələnin məqsədi:

- Tələbələri virus hepatitləri problemi ilə tanış etmək, A, B, C, D, E, G hepatit viruslarının morfo-bioloji xüsusiyyətləri haqqında məlumat vermək, onları virus hepatitlərinin mikrobioloji diaqnostikası üsulları ilə tanış etmək.

Virus hepatitlərinin təsnifatı:

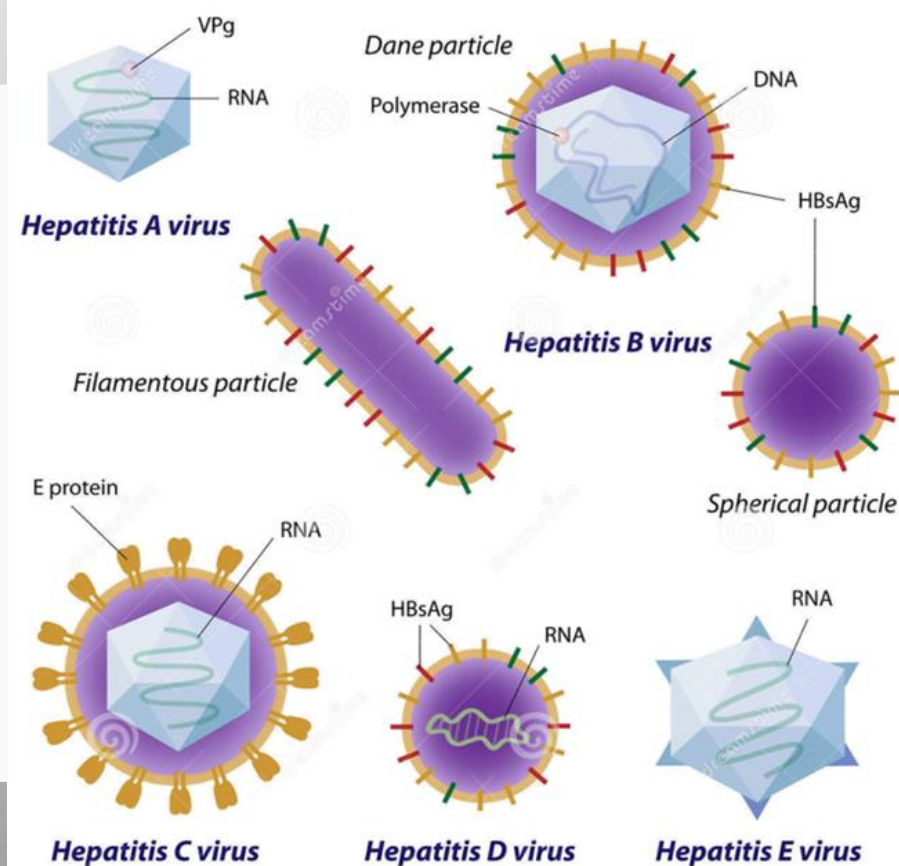
- Virus hepatitləri - törədiciləri müxtəlif yollar və mexanizmlərlə ötürülən polietioloji antroponoz virus infeksiyalarıdır.
- Virus hepatitləri bütün dünya əhalisi arasında geniş yayılmışdır. Onlar enteral - A və E, parenteral - B, C, D, G və s. hepatitlərinə bölünür.
- Taksonomik cəhətdən hepatit virusları RNT və DNT tərkibli virusların müxtəlif fəsilələrinin nümayəndələri olsa da, onların hamısını ümumi bir xüsusiyyət - *hepatotrop luq* xüsusiyyəti birləşdirir.

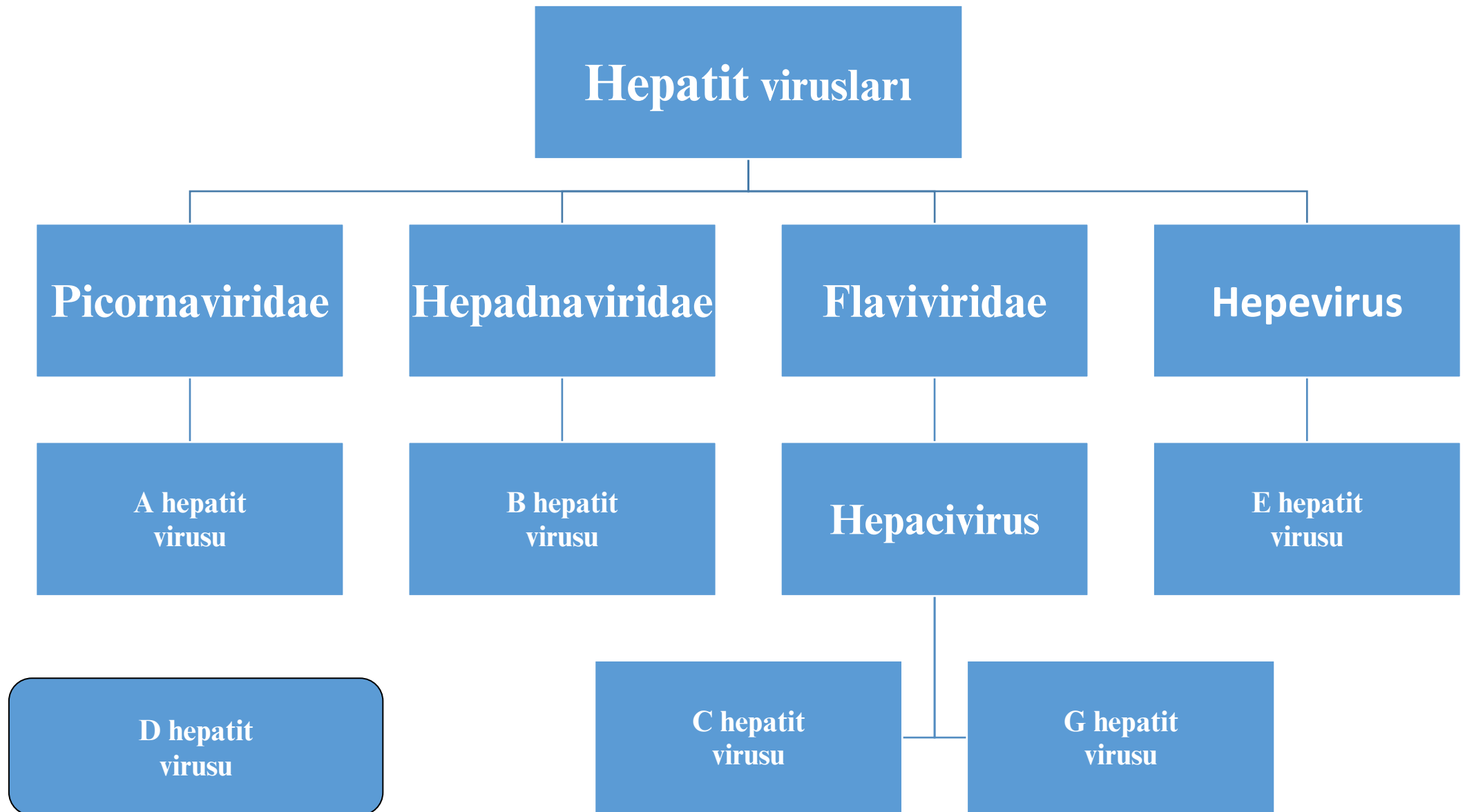
Virus hepatitləri

Hepatotrop virusların törətdiyi yoluxucu qaraciyər xəstəlikləri qrupudur ki, ümumi intoksikasiya və qaraciyərin zədələnməsi ilə xarakterizə olunur.



Hepatit A
Hepatit B
Hepatit C
Hepatit D
Hepatit E
Hepatit F
Hepatit G
Hepatit TTV
Hepatit SENV





Hepatit viruslarının kəşfi və öyrənilmə tarixi (1)

Qədim əsrlərdə - Hippokrat, İbn-Sina sarılığın epidemik yayılma ehtimallarının mümkünliyünü hesab edirdi;

1791 il - Alman həkimi M.Herlitz sarılıq epidemiyasının ilk elmi təsvirini vermişdir;

1908 il- Şotlandiyalı həkim S.Mak-Donald ilk dəfə **kataral sarılığın virus etiologiyası** haqqında fikir bildirdi;

19912 il-ingilis həkimi E.Kokeyn **“infeksion hepatit”** termini təklif etdi.

XX əsrin 30-cu illəri- ABŞ və SSSR-də sarı qızdırma, qızılca və papatça qızdırmasına qarşı peyvənd edilmiş şəxslərdən alınmış serumlar köçürülmüş şəxslərdə infeksiyon hepatit hallarına rast gəlinmişdir.

1942,1943,1944 – cü illər-Q.Foqt (Almaniya), U.Bredli (İngiltərə) və D.Nif, D.Stoks (ABŞ) –xəstələrdən könüllülərin eksperimental yoluxdurulması zamanı inkubasiya dövrünün müddətinə və virusun ötürülmə mexanizminə görə fərqlənən, adi laborator heyvanları üçün patogen olmayan iki növ infeksiyanın mövcudluğu müəyyən edildi.

Hepatit viruslarının kəşfi və öyrənilməsi (2)

1947 il-F.Kellum (İngiltərə) **“viral hepatit A”** və **“viral hepatit B”** terminlərini təklif etdi.

1953 il-ÜST ekspertlərindən ibarət komitə bu təklifi dəstəklədi;

1963 il-B.Blamberq Avstraliya aborijenlərinin qanında virus antigeni aşkar edir və onu **“Avstraliya antigeni”** adlandırır, (1976 -cı il Nobel mükafatı);

1967 il- D.Deynhard tərkibində Hepatit A viruslu olan materialla marmozet-meymunlarını yoluxdurdu və fekal-oral yoluxma mexanizmi ilə virus hepatiti mənzərəsinin inkişafına nail oldu.

1970 il-D.Deyn elektron mikroskopunun köməyi ilə Hepatit B virusu kimi tanınan Avstraliya antigeninin olan hissəciyi təsvir etdi;

1973 il-S.Feynston və başqaları immunelektron mikroskopiyadan istifadə edərək, A hepatit virusu kimi tanıdıqları, A hepatiti xəstələrinin zərdabı ilə yoluxdurulmuş könüllülərin və marmoset meymunlarının nəcislərində virus hissəciklərini aşkar etdilər.

Hepatit viruslarının kəşfi və öyrənilmə tarixi (3)

1974- A.Prins-tərkibində A və B virusları olmayan qanın köçürülməsindən sonra viral hepatitin inkişafı.

1977- S.Feynston və ÜST ekspert komitəsi -” **nə A nə B” hepatiti**

1977-M.Rizetto (İtaliya) B hepatit virusunun satelliti kimi tanınan **D hepatitinin** törədiciyi kimi tanınan “delta” virusunu təsvir etdi.

1982 il-D.Meynard Nepalda fekal-oral yolla ötürülən ikinci hepatit virusunu kəşf etdi (1990 ildə onu E hepatit virusu kimi identifikasiya olundu) ;

1989-K.Çu və b. Bakteriyada klonlaşdırılan və virusun virusa xas zülallarını qəbul edən nə A nə B transfuzion hepatiti olan xəstələrin plazması ilə yoluxmuş şimpanzenin qanından təcrid olunmuş viral RNT sonradan **“C hepatit virusu”** adlandırıldı.

Hepatit viruslarının kəşfi və öyrənilməsi tarixi (4)

1991-1994 illərdə- eksperimental virus hepatiti nə, nə B- hepatiti F sonradan təstiqlənmədi.

1994-İ.Muşaxvar əməkdaşları ilə (ABŞ) G hepatit virusunu təcrid etdi.

1997-T.Nişizava və başqaları (Yaponiya) TTV (transfuziya ilə ötürülən virus) adlandırılan nə A, nə də B transfuzion hepatiti olan xəstələrdə ZPR –dən istifadə edərək virusun DNT-sini müəyyən etdilər;

1999-D.Peri (İtaliya) nə A, nə də B olmayan DNT-genomlu hepatit virusunu müəyyən etdi və virus təcrid olunmuş xəstələrin baş hərfindən istifadə edərək **“SEN virusu”** adlandırıldı.

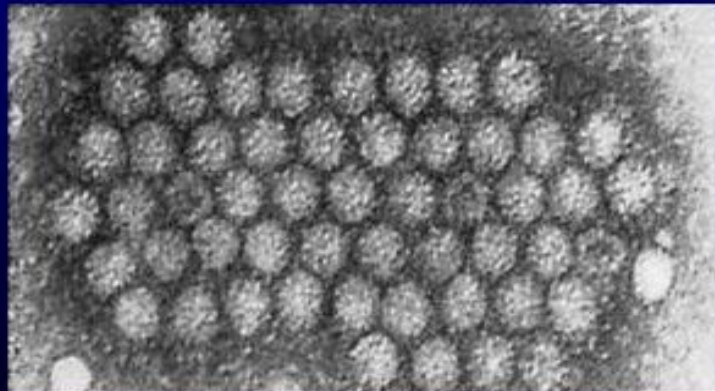
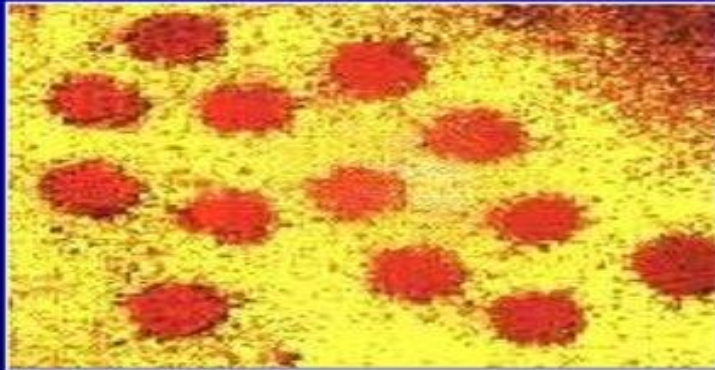
Hepatit virusları

RNT	Ötürülmə yolları	DNT	Ötürülmə yolları
AHV	Fekal-Oral	HBV	Parenteral
CHV	Parenteral	TTV	Parenteral Fekal-Oral
DHV	Parenteral	SEN	Parenteral
EHV	Fekal-Oral		
GHV	Parenteral		

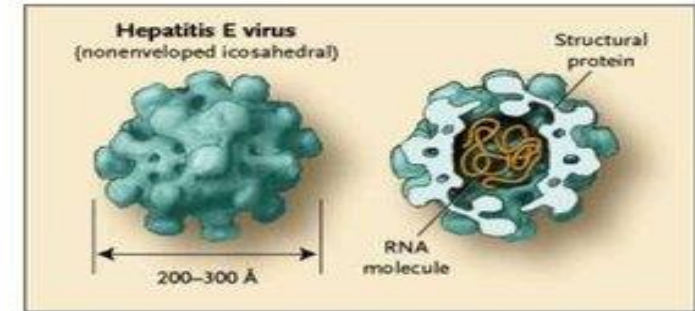
Enteral yolla  t r l n hepatit virusları

RNT- t rkibli viruslar

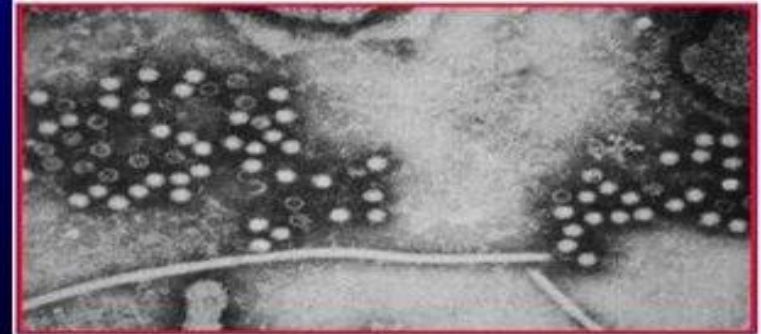
A hepatiti virusu



E hepatiti virusu



Hepatitis E Virus



A hepatiti virusu (AHV)

1973-cü ildə S.Feynston tərəfindən kəşf edilmişdir.

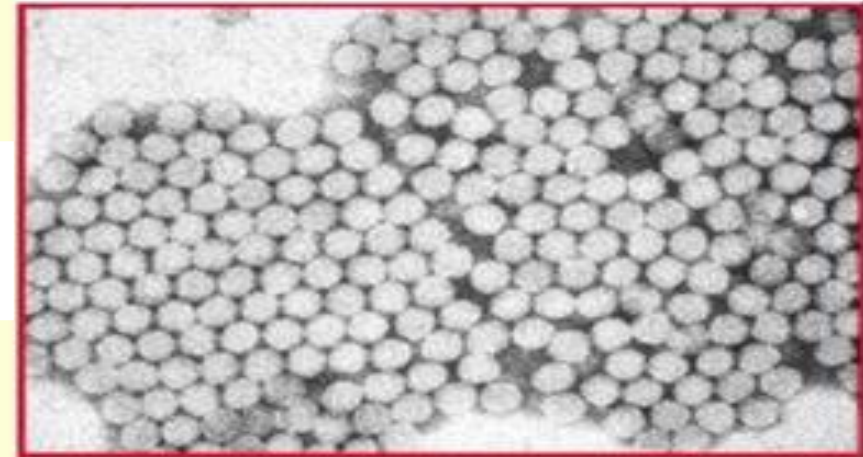
RNT-tətkibli virusdur, Picornaviridae ailəsinə aid edilmişdir.

AHV-nin 4 genotipi xəstələrdən təcrid olunmuşdur.

AHV-nin 3 genotipi meymunlardan təcrid olunmuşdur.

AHV-nin antigeni (AH Ag) nəcisdə aşkar edilir.

Hepatitis A Virus

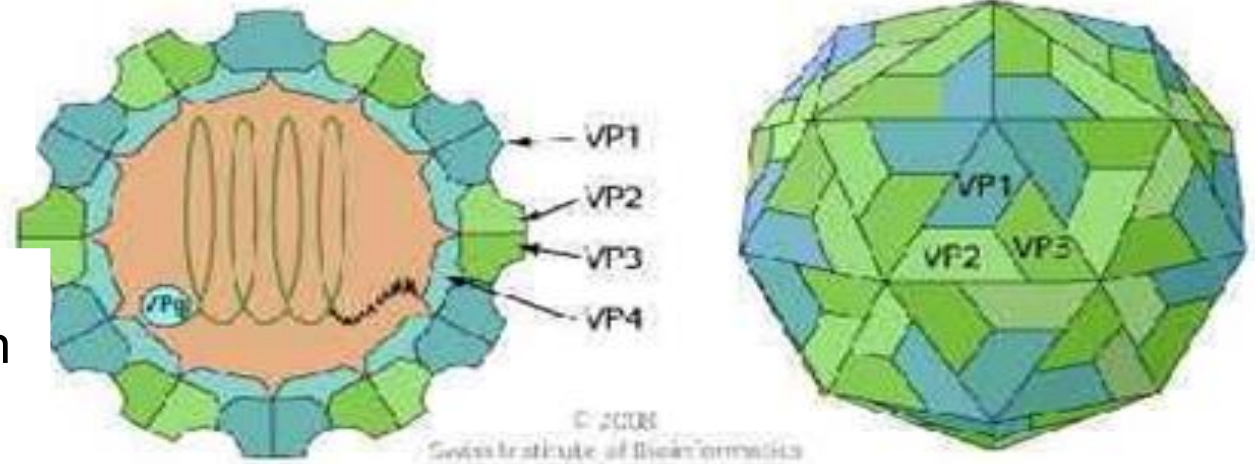


A hepatiti virusunun quruluşu

Sadə quruluşlu virusdur.

Virionun diametri -20-30 nm

Genom – **tək zəncirli müsbət RNT**-dən ibarətdir, onun 5` ucunda VPg adlanan daxili zülal yerləşir.



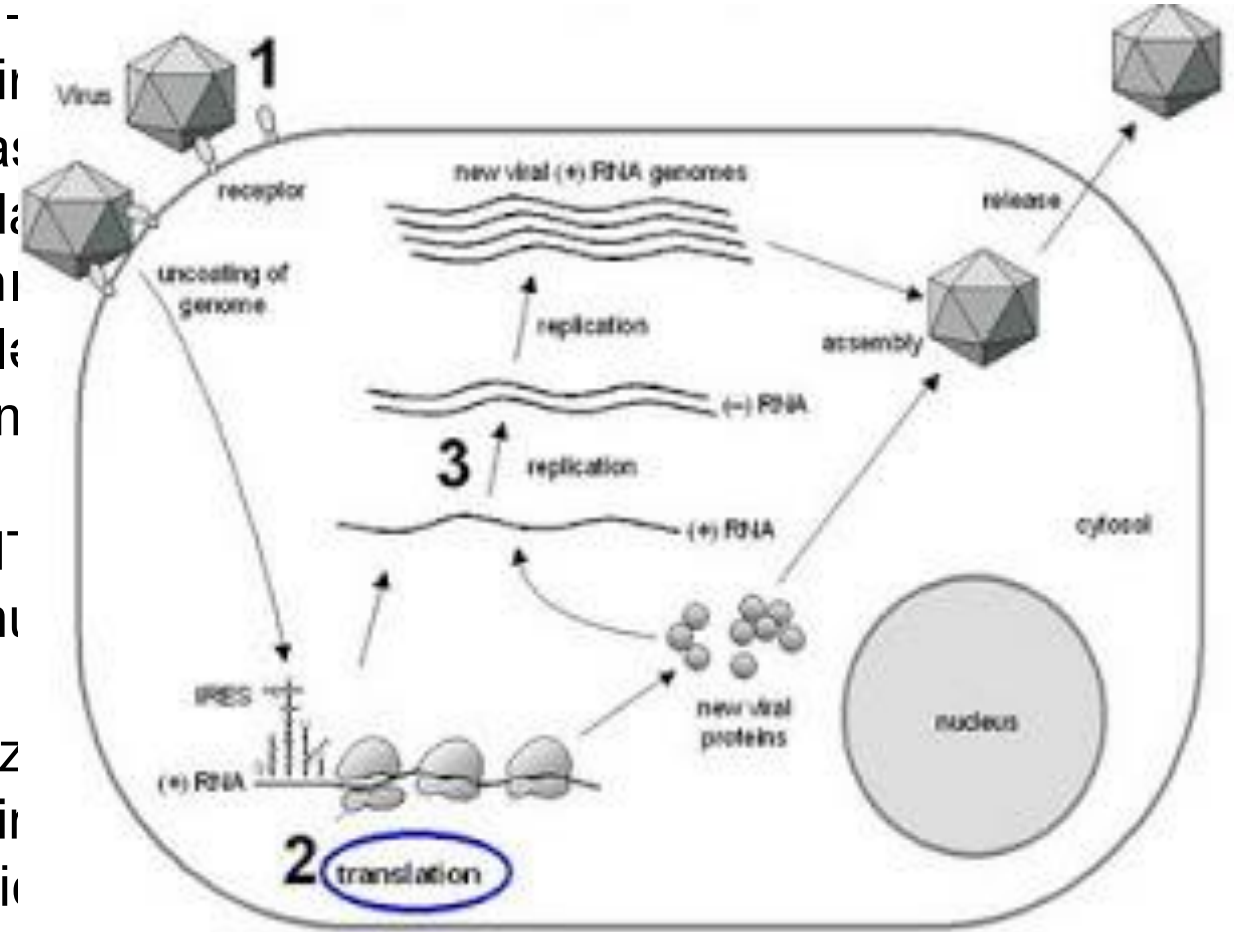
Kapsid ikosaedral simmetriya tipli olub protomerlərdən təşkil olunmuşdur.

Protomerlər VP1, VP2, VP3 və VP4 polipeptidlərdən təşkil edilmişdir.

A hepatiti virusunun antigenliyi VP1, VP2 və VP3 kapsid zülalları ilə əlaqəlidir.

A hepatiti virusunun replikasiyası

Virus hüceyrəyə viropeksis yolu ilə daxil olur. Virusun reproduksiyası sahib hüceyrənin - hepatositlərin sitoplazmasında baş verir. Ribosomlarda virus genomunun translyasiyası baş verir və sələf-polipeptid sintez olunur ki, bu da fragmentlərə parçalanmaqla bir sıra virus zülallarını o cümlədən RNT-asılı RNT polimeraza əmələ gətirir. Polimeraza fermenti müsbət saplı genon üzərində mənfi RNT sapı sintez edir. Bunlar yeni virus hissəciklərinin müsbət RNT saplarının və mRNT-nin sintezi üçün qəlib rolunu oynayır. Əmələ gələn mRNT-lər virus zülallarının sintezi üçün matriks rolunu oynayır. Viral hissəciklərin formalaşması və yetkin virionun hüceyrədən xaric olması sahib hüceyrənin parçalanması yolu ilə baş verir.



Kultivasiya

- Makaka-rezus meymun embrionun və yaşıl meymunların böyrək hüceyrə kulturalarında inkişaf edir. Sitopatik effekt törətmir.
- Eksperimental infeksiyanı yalnız marmozet, şimpanze, pavian və hamadril meymunlarında yaratmaq mümkündür.



A hepatiti virusunun davamlılığı

- AHV yüksək temperaturun təsirinə davamlıdır, 60⁰C-də 1 saat, qurudulduqda 1 aya qədər, -20⁰C-də illərlə saxlanılır.
- Xarici mühitdə nisbətən davamlıdır. Qaynadıldıqda 5 dəqiqə ərzində inaktivləşir.
- Dezinfeksiyaedicilərin, xüsusən 1%-li hipoxloritin təsirinə həssasdır.

A hepatitin epidemiologiyası

- İnfeksiya mənbəyi – xəstə insanlardır (kliniki təzahüründən asılı olmadan)
- İnfeksiyanın yoluxma mexanizmi - Fekal-oral..
- Sarılıqdan əvvəlki və sonrakı iki həftə müddətində virus nəcislə xaric olduğundan bu dövrdə xəstə ətraflardakılar üçün daha çox təhlükəlidir.
- Ötürülmə faktorları - virusla kontaminasiya olunmuş su, qida məhsulları, məişət əşyaları.
- İnkubasiya dövrü -14-28 gündür.
- A hepatiti ilə əsasən 4-15 yaşlı uşaqlar xəstələnirlər, lakin xəstəlik istənilən yaşda rast gəlinir.
- Hər il 1,4 milyon xəstələnmə halı qeydə alınır. Xəstələnmələr qeyribərabərdir.
- Yüksək risk qrupları- əqli inkişafdan geri qalmış şəxslər, məktəbəqədər təhsil müəssisələrinin uşaq qrupları və ibtidai siniflər, hərbi kontingentlərdir. Əsasən uşaq infeksiyasıdır, lakin xəstəlik istənilən yaşda rast gəlinir.

A hepatitinin patogenezi və klinik təzahürləri

- Orqanizmə enteral yolla daxil olmuş virusun ilkin reproduksiyası bağırsaqlarda baş verir. Virus hepatotropizmə malikdir, qapı venası ilə qaraciyərə daxil olaraq orada çoxalır. Sitotoksik T-limfositlərin yoluxmuş hepatositlərlə qarşılıqlı təsiri sonuncuların lizisi ilə nəticələnir, qanda transferazaların və biliribinin miqdarı artır.
- Xəstəliyin gizli dövrü 10-50 gün, orta hesabla 25-30 gündür. Xəstəlik hərarətin yüksəlməsi (38°C və daha çox), dispeptik pozğunluqlar (ürəkbulanma, qusma və s.) ilə kəskin başlayır. Birinci həftənin sonlarına yaxın *sarılıq* müəhdə edilir. Uşaqlarda adətən simptomuz gedişə malik olan A hepatiti yetkin şəxslərdə ağır gedişli olur. 2-3 həftə davam edən xəstəlik sağalma ilə nəticələnir.

Klinika

İnfeksiyon proses aşağıdakı formalarda gedə bilər
İnapparant (simptomsuz) infeksiya (uşaqlarda 80%-ə qədər təşkil edir).

Sarılıqsız forma (qanda biokimyəvi parametrlərdəki dəyişikliklər (transaminazların səviyyəsi) və HAV -na qarşı antikorların təyini ilə aşkar edilir.

Sarıqlı forma.

Ağırliq dərəcəsinə görə yüngül, orta ağır və ağır forma ola bilər.

Fulminant forma 0,04-0,1% təşkil edir, əsasən yaşlılar arasında keçirilmiş xroniki qaraciyər xəstəlikləri fonunda



Виральный гепатит А.
Клинические проявления желтушной формы



AVH sarıqlı forma:
Tünd rəngli sidik,
Dəri və skleraların
saralması,
Axolik nəcis



A hepatitin simptomları

Yüksək temperatur

Ümumi zəiflik

İştahanın azalması

Sarılıq (dəri və skleraların saralması, sidiyin rənginin tündləşməsi, nəcisin rəngsizləşməsi (axolik nəcis)

Ürək bulanma və qusma

Qaraciyər nahiyyəsində ağrı və həssaslığın artması

Qaraciyər və bəzən dalağın böyüməsi

Расслабленность

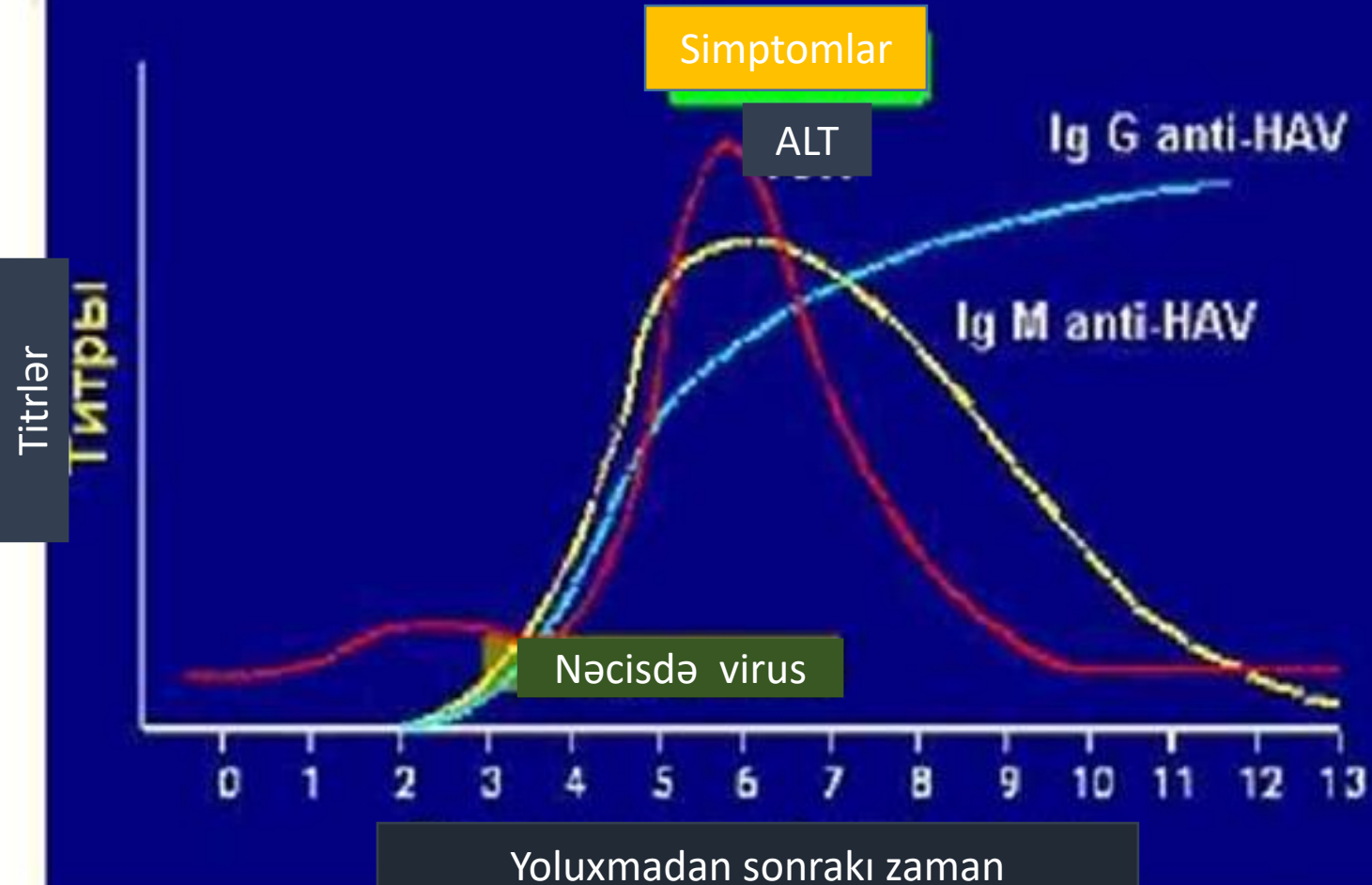
Yuxunun pozulması

Qəbizlik

Oynaqlarda ağrı

Dəridə qaşınma, pigmentasiya, sepgilər

A virus hepatitinin markerləri



İmmunitet

İnfeksiyadan sonra IgG ilə əlaqəli dayanıqlı ömürlük immunitet formalaşır. Xəstəliyin əvvəlində qanda əmələ gəlmiş IgM 4-6 ay saxlanılır və diaqnostik əhəmiyyətə malikdir. 1 yaşa qədər uşaqlarda anadan alınmış transplasentar anticisimlər aşkar edilir. Humoral immunitetdən əlavə bağırsaqlarda yerli immunitet inkişaf edir.

A hepatitinin mikrobioloji diaqnostikasi

Müayinə materialı – qan, serebrospinal maye

Virusoloji

Kultivasiyası çətin olduğundan istifadə olunmur

Ekspress diaqnostika

Xəstələrin nəcisində virus hissəciklərini immun elektron mikroskopiya vasitəsilə aşkar etmək olar. Qeyd edildiyi kimi sarılıqdan əvvəlki və sarılıqdan sonrakı iki həftə müddətində virus nəcislə xaric olunur. Nəcisdə, eləcə də qanda virusu ZPR vasitəsilə də aşkar etmək mümkündür.

Seroloji

Xüsusi anticisimlərin IgM (Anti-HAV IgM) və IgG (Anti-HAV IgG) aşkar edilməsi və qoşa qan zərdabında onların titrinin ən azı 4 dəfə artması: İFA, DHAR

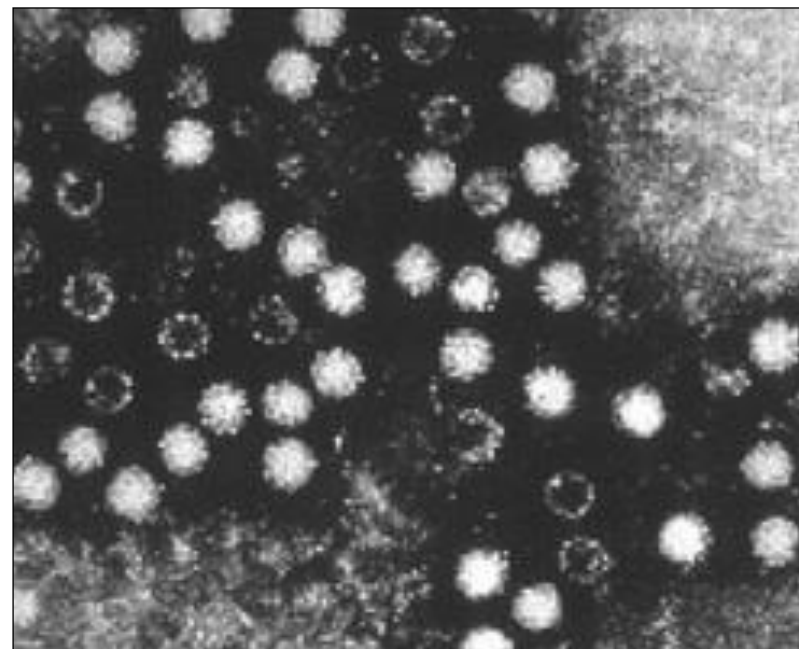
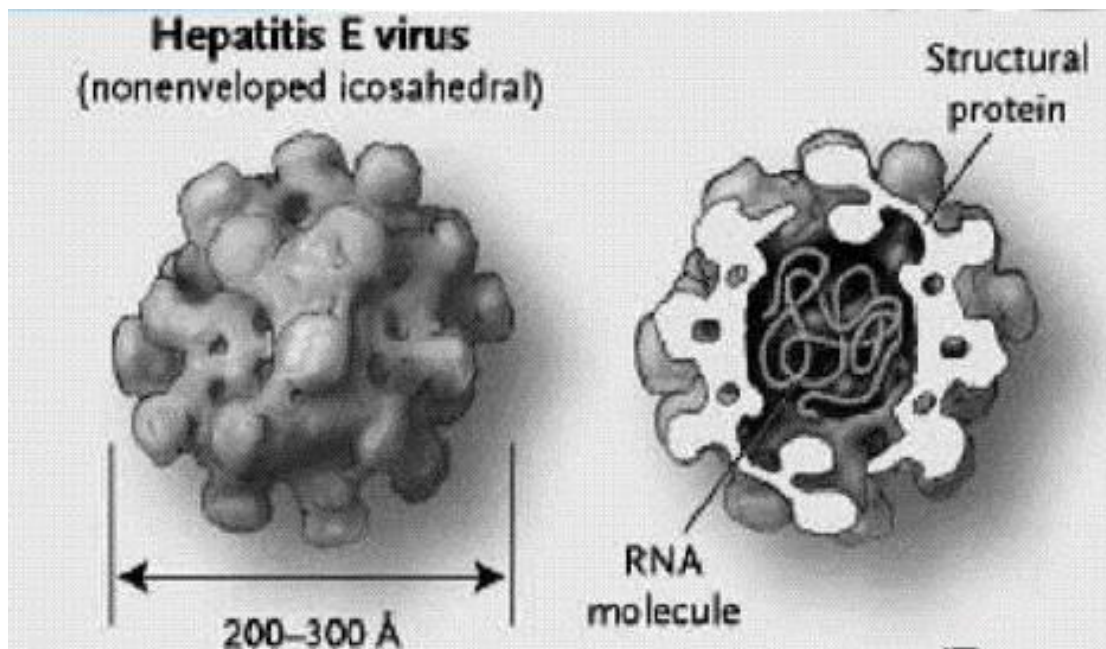
Xəstəliyin əvvəlində qanda A hepatiti virusu əleyhinə IgM əmələ gəlir, bu anticisimlər 3-6 ay müddətində orqanizmdə saxlanılır. IgG anticisimlər orqanizmdə daha uzun müddət - on illərlə saxlanılır. Beləliklə A hepatiti virusu əleyhinə IgM anticisimlərinin təyini diaqnozu təsdiq edir.

A hepatitinin müalicə və profilaktikası

- **Müalicə.** Etiotrop müalicə preparatları olmadığından simptomatik müalicə aparılır.
- Aktiv profilaktika:
 - 1) inaktivləşdirilmiş, konsentrasiyalaşdırılmış kultural vaksin
 - 2) Rekombinant vaksin
- Passiv profilaktika : İmmunoqlobulin tətbiq edilir. İmmunitet 3 aya qədər davam edir. 3 ay müddətində xəstəliyin qarşısını alır və xəstəliyin gedişini yüngülləşdirir.

E hepatiti virusu

- E hepatiti virusu (EHV) *Hepeviridae* fəsiləsinin *Hepevirus* cinsinə aid edilmişdir.
- Virus qışasız, sferik formalı olub, diametri 30-40 nm-dir.
- Genom müsbət təksaplı RNT-dən ibarətdir.

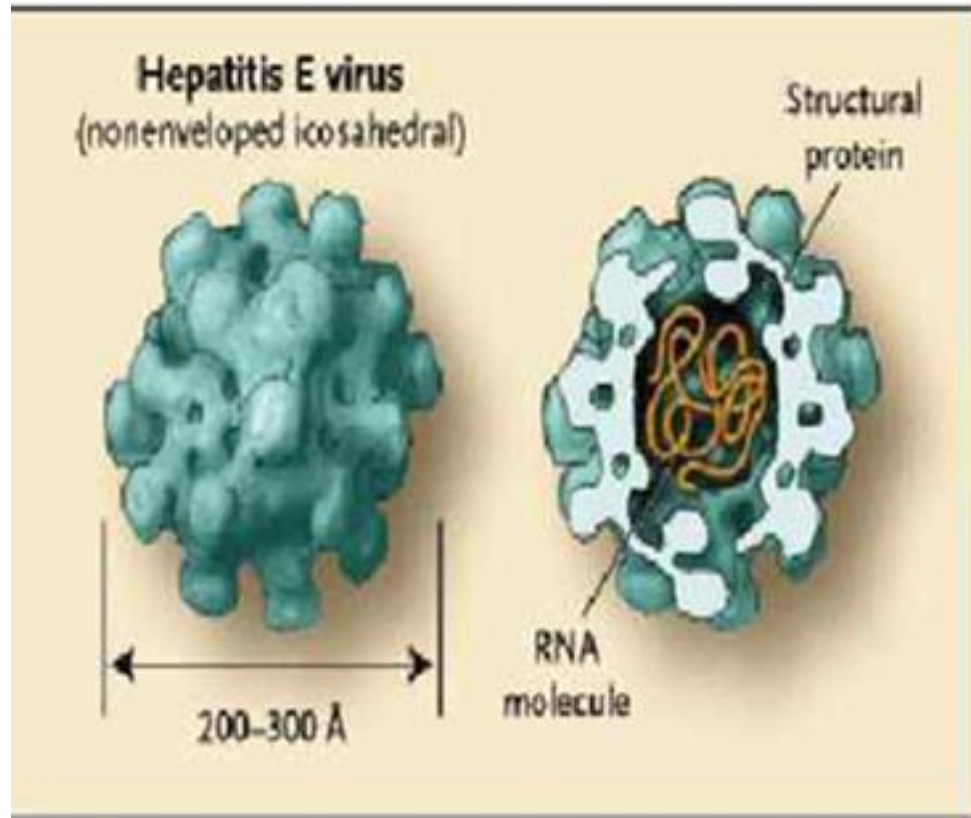


E hepatiti - əsas faktlar

(ÜST, iyun 2022)

- E hepatiti - E hepatiti virusunun (HEV) səbəb olduğu qaraciyərin iltihabi xəstəliyidir.
- Dünyada hər il təxminən 20 milyon HEV infeksiyasına yoluxma olur, onlardan 3,3 mln HEV-na yoluxma halı simptomlarla keçir.
- ÜST-ün məlumatına əsasən 2015–ci ildə E hepatitdən təqribən 44 000 nəfər ölüb (bütün virus hepatit ölümlərinin 3,3%-ni təşkil edir).
- Virus fekal-oral yolla ötürülür, xüsusən çirklənmiş su vasitəsilə.
- E hepatiti infeksiyasına bütün dünyada rast gəlinir, lakin, yoluxma halları Şərqi və Cənubi Asiyada üstünlük təşkil edir.
- E hepatiti infeksiyasının profilaktikası üçün peyvənd hazırlanmış və Çində lisenziya almıçdır, lakin digər ölkələrdə hələ mövcud deyil.

E hepatiti virusu



Hepevirus cinsi,
Hepeviridae fəsiləsi.

Virus qışasız, ikosaedral simmetriyalı sferik formalı, 27-34 nm ölçüdədir. Virus zülali kapsiddən və müsbət təksaplı RNT-dən ibarətdir.

E hepatiti virusunun 4 genotipi məlumdur.

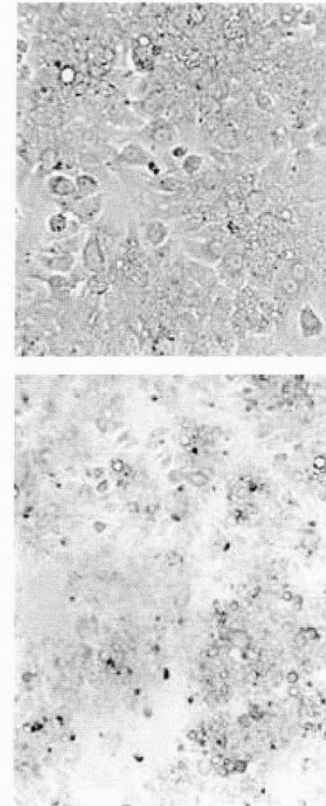
1-2 genotip antropoz mənşəlidir və yalnız insan populyasiyalarında dövr edir.

3-4 genotiplər - zoonoz mənşəlidir, insanlarda və heyvanlarda hepatit E törədir.

E hepatiti virusunun kultivasiyası

EHV–nu makakanın birincili hepatositlərində kulturvasiya etmək mümkün olmuşdur.

Sonradan virusun çoxalma xüsusiyyətlərini öyrənməyə imkan yaradan bir neçə stabil hüceyrə xətti alınmışdır (məs. HepG2 hüceyrələrdən alınan hepatositlərin subklonu və ya PLC/PRF/5 cells13 xətti).



Фиг. 2С

E hepatitin epidemiologiyası

- İnfeksiya mənbəyi - klinik təzahürlü və subklinik formalı şəxs, həmçinin bəzi vəhşi (gəmiricilər) və kənd təsərrüfatı heyvanları (donuzlar) göstərilir.
- Patogenin ötürülmə mexanizmi - fekal-oraldır.
- Əsas ötürülmə amili çirklənmiş içməli su və qida məhsullarıdır.
- İnkubasiya dövrü-15-60 gündür.
- E hepatit virusu kəskin sporodik və epidemik hepatitə səbəb olur.

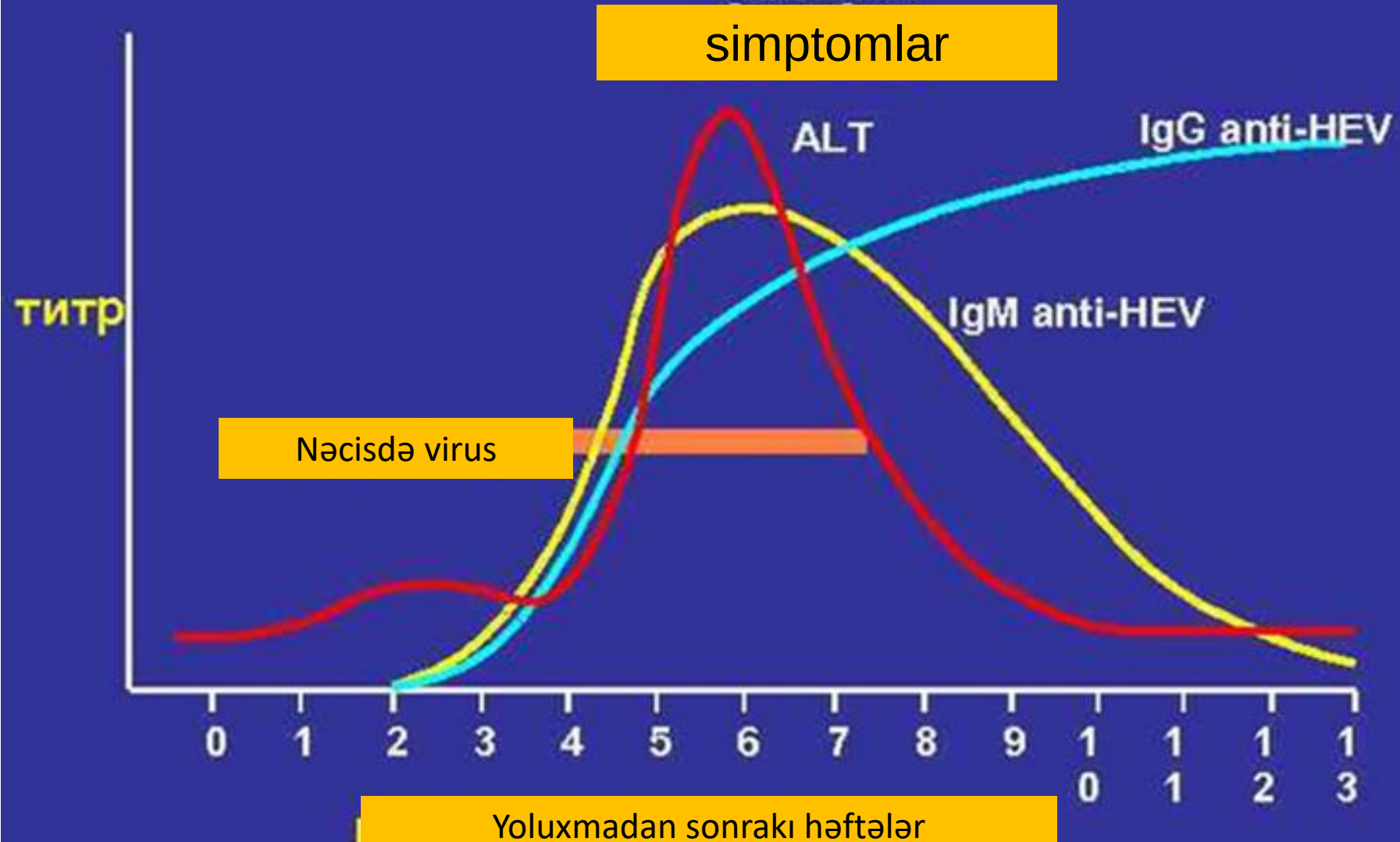
E hepatitin patogenezi

- E hepatitin patogenezi A hepatitinə oxşardır.
- Əsasən hamilə qadınlarda böyrəklərin zədələnməsi ilə ağır eklampsiyanın inkişafına səbəb olaraq hamilələr arasında yüksək letallıqla nəticələnir.

Hamilələrdə E hepatiti

- Xəstəliyin gedişi: xəstəlik ağır hətda fulminant formada gedə bilər. Fulminant forma hemorragik sindromun inkişafı, hemoqlobinuriya nəticəsində böyrək çatışmazlığı, qaragiyər-böyrək çatışmazlığın ilə səciyyələnir.
- E hepatiti ilə xəstə qadınlarda doğuş və abort böyük qanitirmə və yenidoğulmaşların yüksək tezlikli ölümü ilə keçir.
- Xüsusiən yüksək letallıq (20-40%) hamiləliyin III-cü trimestrində baş verir.

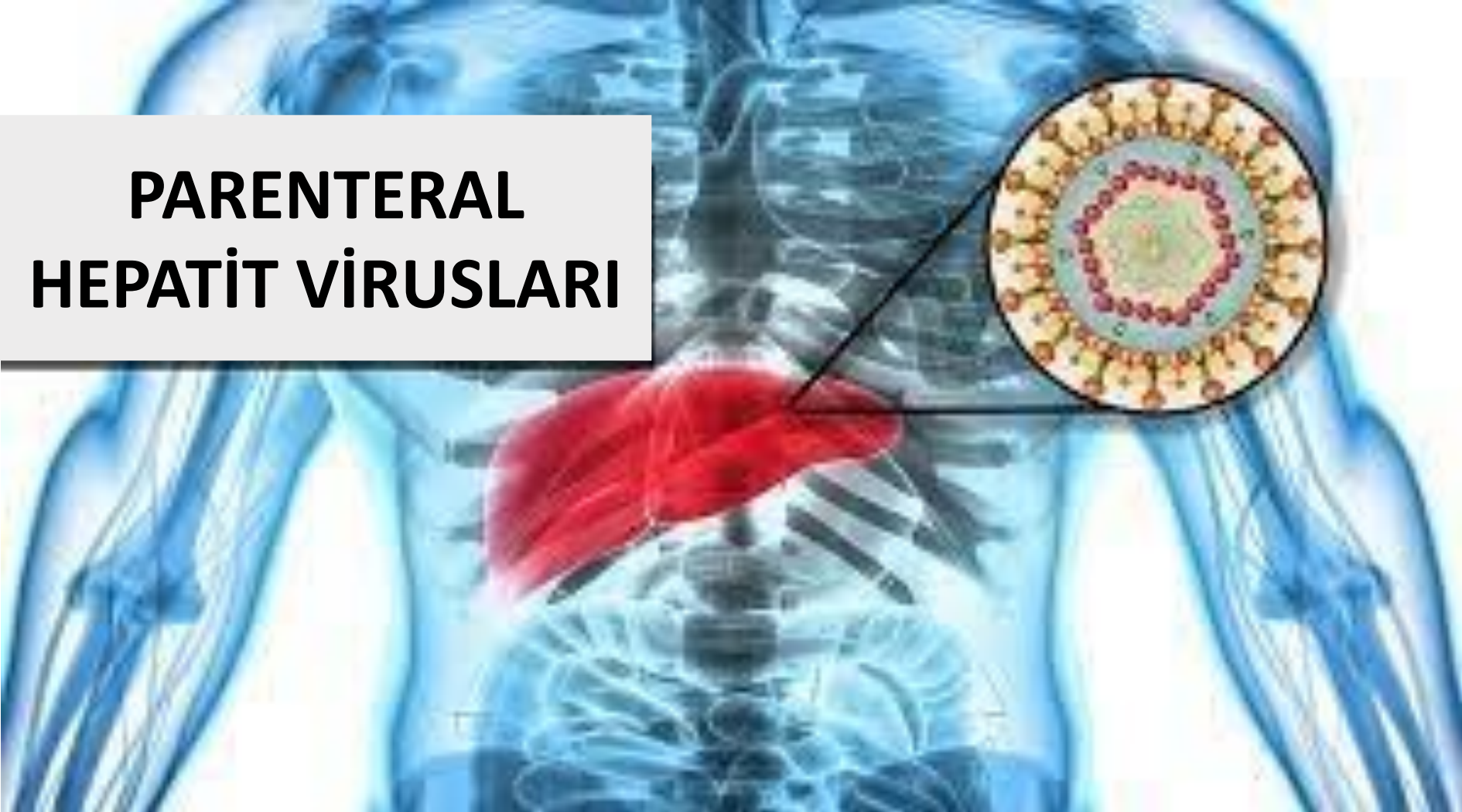
HEV -infeksiyası



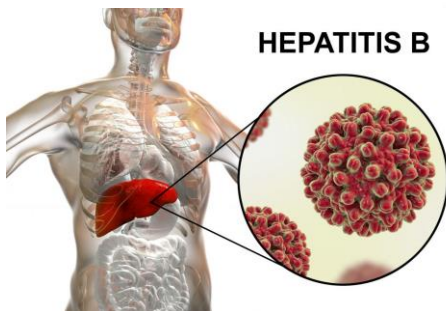
E hepatitinin (EH) laborator diaqnostikasi

- Qan zərdabında anti-EHV-nun İgM sinifinin yüksək titrdə aşkarlanması EH-nə xəstələnmənin kəskin dövründə və erkən rekonvalesensiya dövründə aşkar edilir
- Anti-EHV-İgG sinifinin aşkarlanması keçirilmiş EH infeksiyasını göstərir
- PZR üsulu ilə EHV RNT-si təyin edilir.

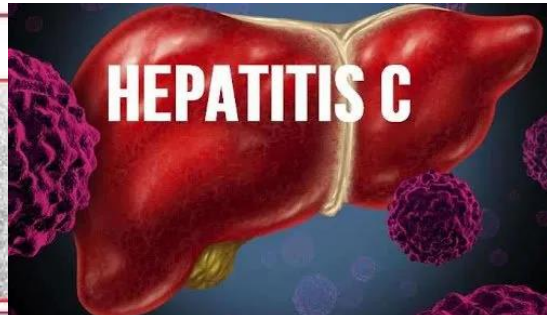
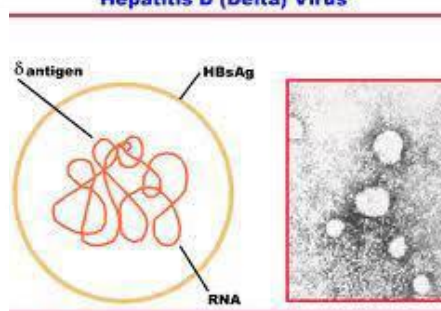
PARENTERAL HEPATİT VİRUSLARI



Hepatitis D (Delta) Virus



HEPATİTİS B



HEPATİTİS C

HEPATİT
G

B hepatiti virusu (BHV, HBV) Taksonomiya

Fəsilə

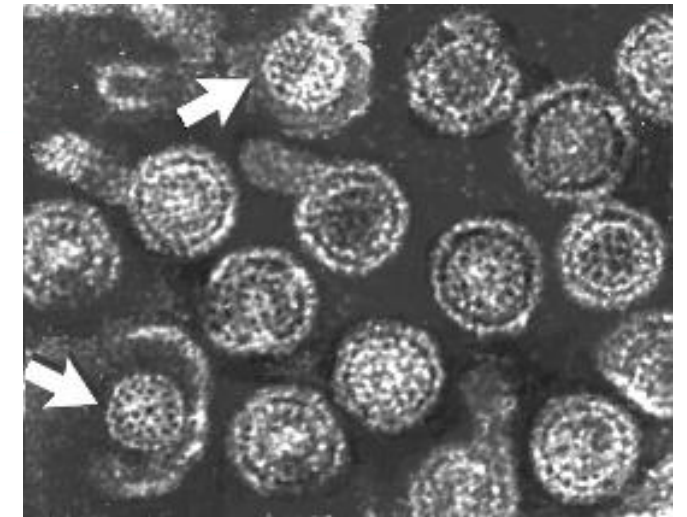
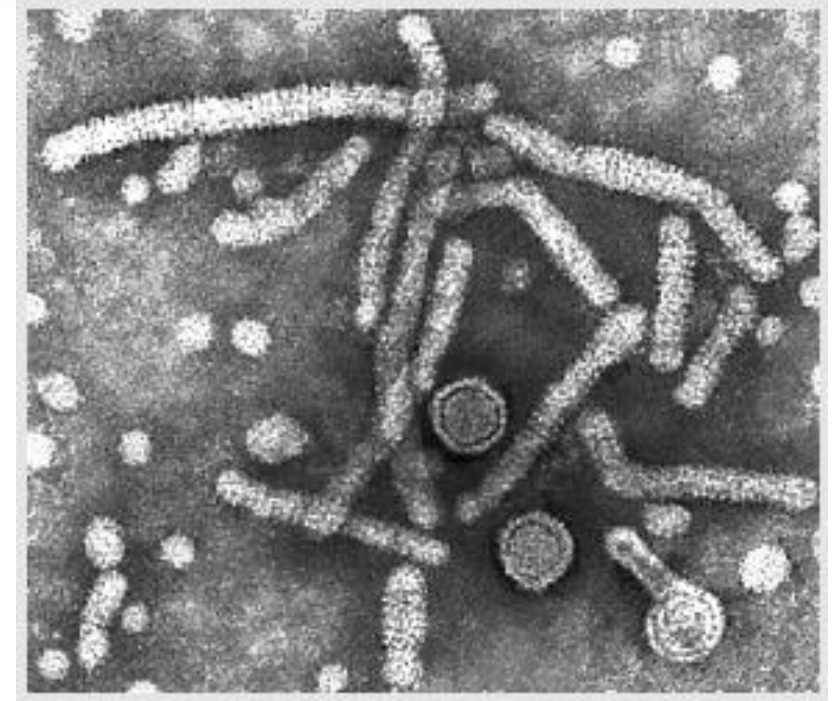
Hepadnaviridae

Cins

Orthohepadnavirus

Növ

B hepatiti virusu (BHV, HBV)



B hepatiti - əsas faktlar

(ÜST, iyul 2021)

- B hepatiti qaraciyəri zədələyən və kəskin və ya xroniki formada baş verən virus infeksiya xəstəliyidir.
- Virusun ötürülməsi əsasən perinatal yolla anadan uşağa, həmçinin qan və digər bioloji mayelərlə təmas nəticəsində, o cümlədən yoluxmuş şəxslə cinsi əlaqə zamanı və steril olmayan alətlərlə aparılmış inyeksiya və kəsiklər zamanı baş verir.
- ÜST məlumatına görə, 2019-cu ildə dünyada xroniki B hepatiti ilə yaşayan 296 milyon insan var idi və hər il təxminən 1,5 milyon yeni infeksiya baş verir.
- 2019-cu ildə təxminən 820.000 nəfər B hepatitdən, əsasən də qaraciyər sirrozu və hepatosellülər karsinoma (birincil qaraciyər xərçəngi) nəticəsində dünyasını dəyişib.
- B hepatitin qarşısını təhlükəsiz, əlverişli və effektiv peyvəndlər vasitəsilə almaq olar.

B hepatiti virusu



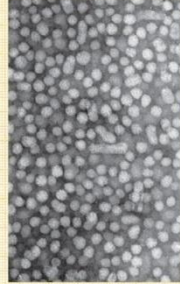
Биомолекула



а. Вирусная частица
Дейна
10⁹



б. Нитевидная
вирусная частица
10¹⁰



в. Сферическая
вирусная частица
10¹³

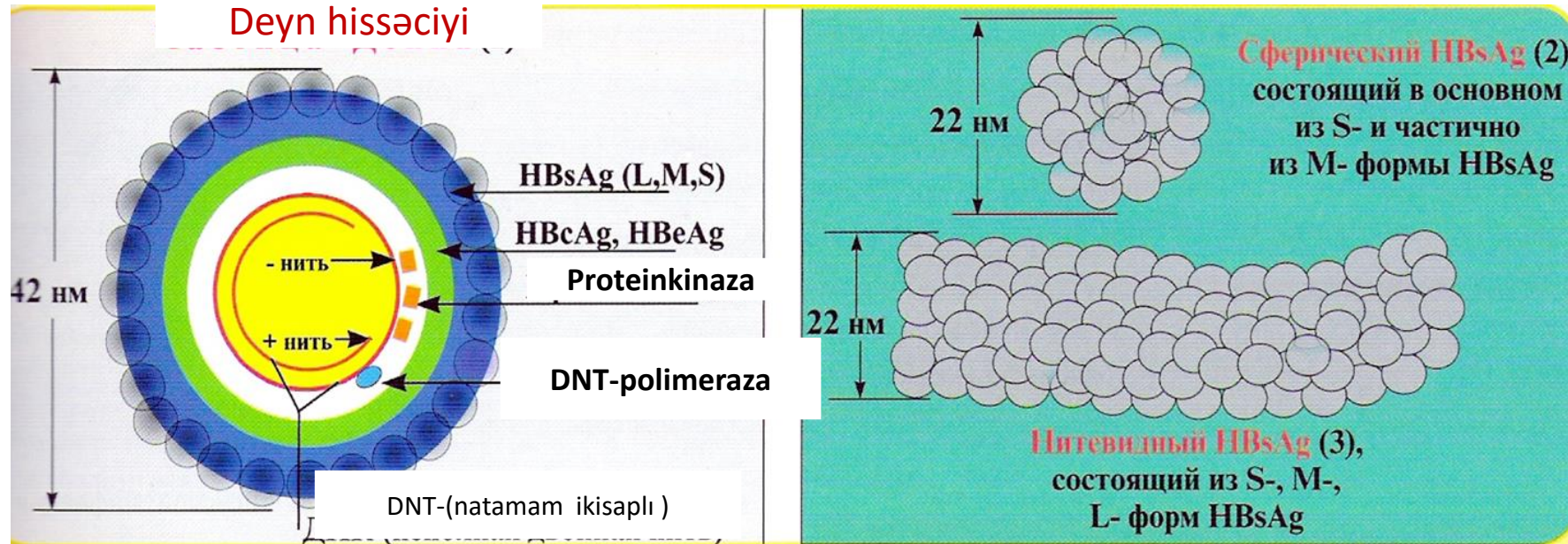
Amerika alimi B.S.Blumberq 1964-cü ildə sarılıqlı Avstraliyalı aborigenlərinin qanında qeyri-adi virusabənzər protein sferik və filamentoz (çubuqşəkilli) hissəciklər aşkar etdi və onları **Avstraliya antigeni (HBsAg)** adlandırdı.

Əsasən sferik formalı təxminən 20 nm diametrli, az hallarda isə 20 nm diametrli uzunluğu 50-230 nm olan filament formalar aşkar edilir. Bu virusabənzər hissəciklər yoluxdurucu xüsusiyyət daşıyır, bu antigenin qanda aşkarlanması BHV ilə yoluxmanı göstərir.

Sonradan məlum oldu ki, Avstraliya antigeni B hepatit virusunun səthi antigenidir (HBsAg- hepatitis B surface antigen), virusun natamam replikasiyası zamanı əmələ gəlir. Virusabənzər strukturlar virus hissəcikləri ilə eyni vaxtda aşkar olunur.

1970-ci ildə ingilis alimi D.Deyn və həmkarları elektron mikroskopiyadan istifadə etməklə transfuzion hepatit olan xəstələrin qan zərdabında "**Deyn hissəciyi**" adlandırılan iri hissəciklər (42 nm) aşkar etdi.

Deyn hissəciyi



B hepatiti virusunun quruluşu

B hepatiti virusu sferik formalı 42 nm ölçüdədir.

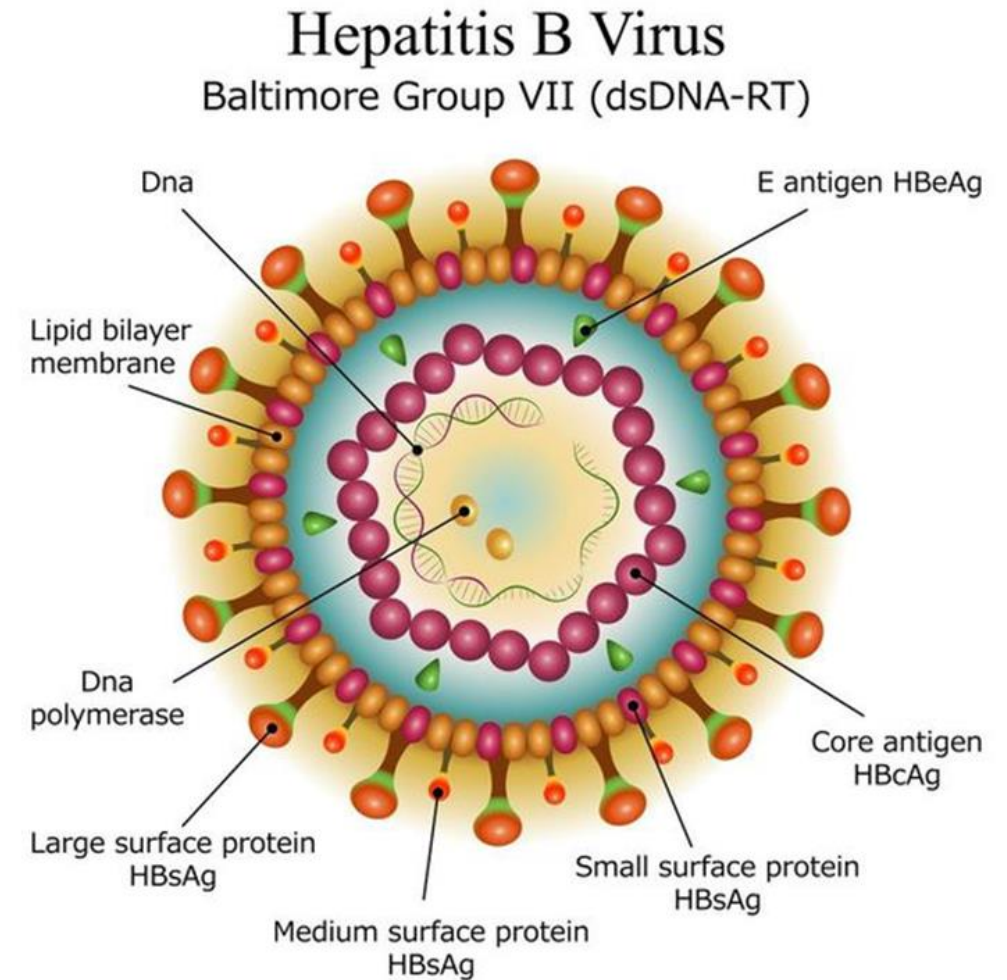
B hepatiti virusun fosfolipid molekullarından ibarət səthi- superkapsid qışasında HBs-antigen (HBsAg) yerləşmişdir.

Superkapsidin altında özək hissədə 27 nm ölçüsündə nüvə (cor) yerləşir. Özək hissədə HBc-antigeni (HBcAg) yerləşir.

Nüvənin içərisində nukleokapsidi əmələ gətirən genom (DNT polimeraza ilə əlaqəli DNT) və kapsid zülalı - HBe-antigeni (HBeAg) yerləşir.

Nukleokapsid kub simmetriya tipinə malikdir. Kapsid 180 kapsomerdən ibarətdir. Superkapsid qışada 3 tip HBs antigeni yerləşir: S-HBsAg yaxud S-qlikoprotein, M-HBsAg yaxud M-qlikoprotein, və L-HBsAg yaxud L-qlikoprotein.

HBsAg-nin quruluşuna görə çarpaz immunitetə malik virusun 4 əsas serotipi mövcuddur: adr, adw, ayr və ayw.



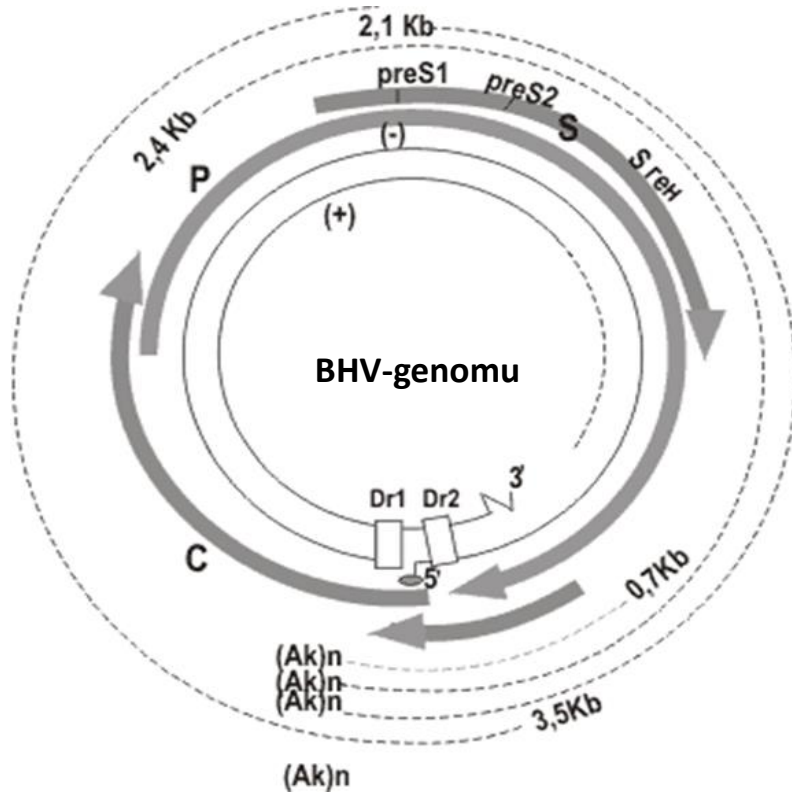
HBs-antigen

- BHV mürəkkəb antigen quruluşuna malikdir. Superkapsid qışada - virionun səthinin hidrofıl qatında **HBs-antigen** (ingiliscə, *surface* - səthi) yerləşmişdir. HBs-antigen qanda nəinki virionun tərkibində, həmçinin sərbəst fraqmentlər şəklidə də aşkar edilir.
- Bu antigen ilk dəfə 1963-cü ildə B.Blumberq tərəfindən avstraliya aborigenlərinin qanında aşkar edilmiş və «Avstraliya antigeni» adlandırılmışdır.
- HBs-antigenlərinin qanda olması BHV ilə yoluxmanı göstərir.

HBc-antigen, HBe-antigen, HBx-antigen

- Özək hissədə yerləşmiş **HBc-antigen** (ingiliscə, *core* - özək) qanda sərbəst vəziyyətdə heç vaxt təsadüf edilmir. Onu virusla yoluxmuş hepatositlərdə aşkar etmək olar.
- **HBe-antigen** (ingiliscə, *envelope* – qısa, örtük) də özək antigeni olmaqla HBc-antigenin törəməsidir. HBe-antigenlərinin qanda olması virusun hepatositlərdə replikasiyasını göstərir.
- **HBx-antigen** – şiş transformasiyasına uğramış hepatositlərdə və qanda aşkar edilir. Bu antigen şiş supressiyaedici p53 zülalını neytrallaşdıraraq qaraciyərin ilkin xərçənginin inkişafına səbəb olur.

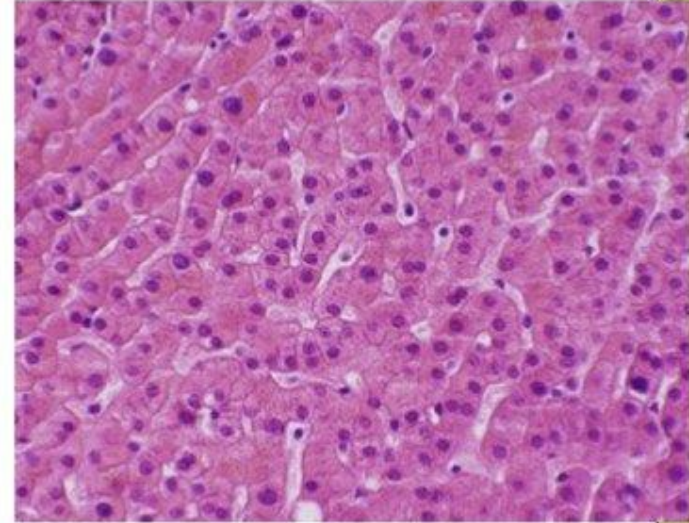
B hepatiti virusunun genomu



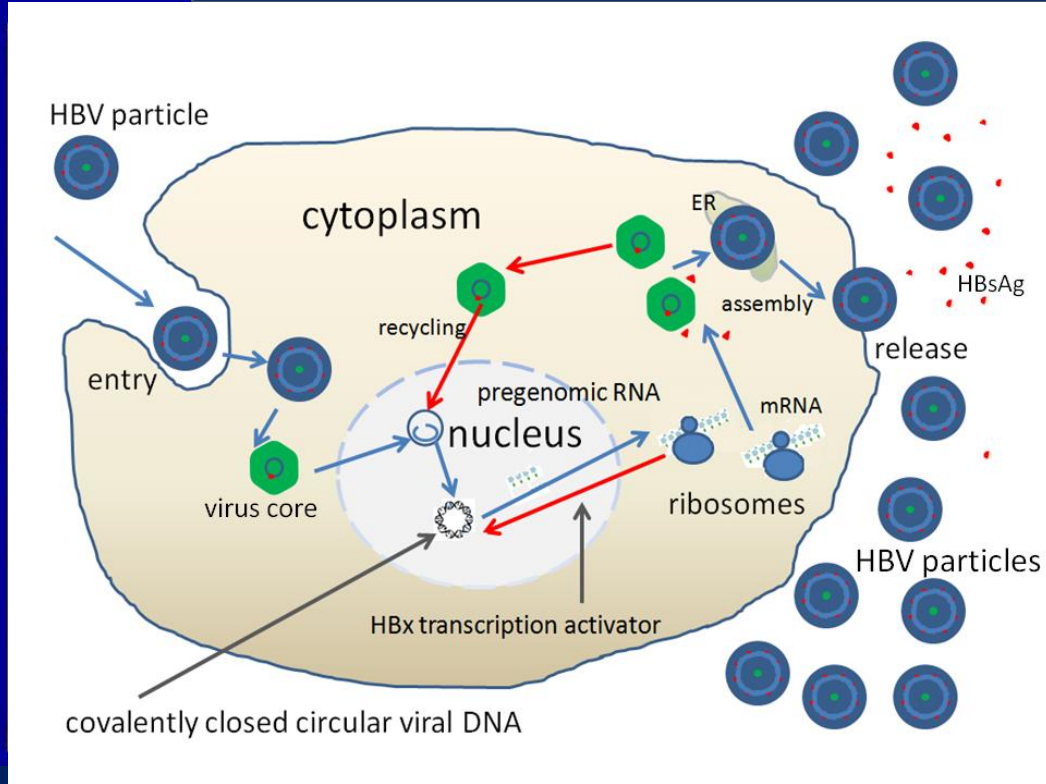
- Virusun genomu **2 saplı DNT molekulundan** ibarətdir, lakin bir sapında defekt var – o **digerindən 1/3 –ə qədər qısadır**. DNT-nin uzun sapı mənfi-sap, qısa sapı isə müsbət–sap adlanır. Uzun sap DNT-polimeraza ilə kovalent birləşmişdir ki, bu da sahib hüceyrənin daxilində müsbət-sapı bütöv struktura qədər bərpa edir.
- Genomda 4 gen var (**S ,C, P və X**).
- **S geni** HBs –antigeninin sintezini kodlaşdırır.
- **C geni** HBcAg nukleokapsid zülalını kodlaşdırır.
- **P geni** RNT-asılı DNT polimerazanı kodlaşdırır.
- **X geni** bütün virus zülalları üçün əsas olan matriks RNT-lərin sintezini tənzimləyən zülalın sintezini təyin edir.
- Virusun 10 genotipi ayırd edilir: **A, B, C, D, E, F, G, H, I və J**. Genotiplər arasında fərqlər 8%-dən çoxdur. **A və D** genotipləri hər yerdə yayılmışdır.

B hepatiti virusunun kultivasiyası

- Yeganə kultura –insanın qaraciyər toxumasının orqan kultasıdır.
- Qaraciyərin ilkin xərçəng toxumasından alınmış hüceyrə kultasında, persist infeksiya kimi, sitopatik təsir göstərmədən və virionların çox az miqdarda toplanması ilə kultivasiya olunur.
- Şimpanze, qorilla, oranqutanq meymunları virusa həssas olduqlarından onlardan eksperimental model kimi istifadə edilir



B hepatiti virusunun reproduksiya sxemi



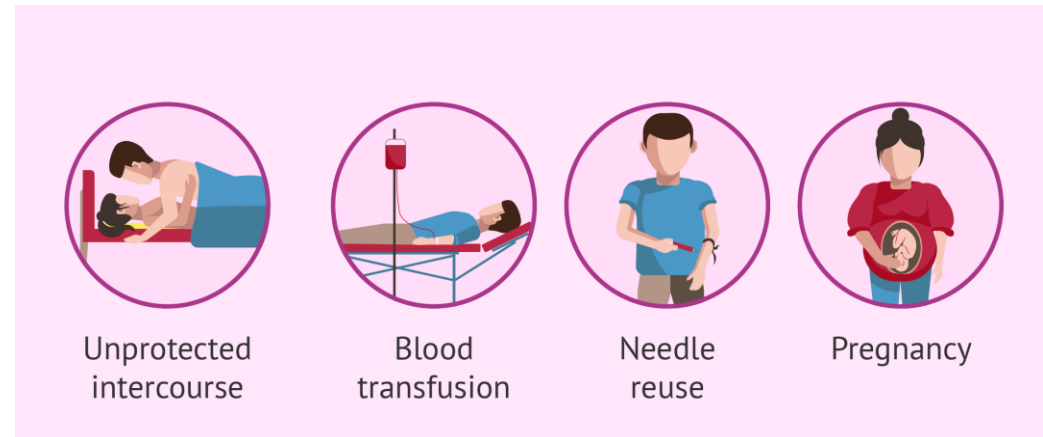
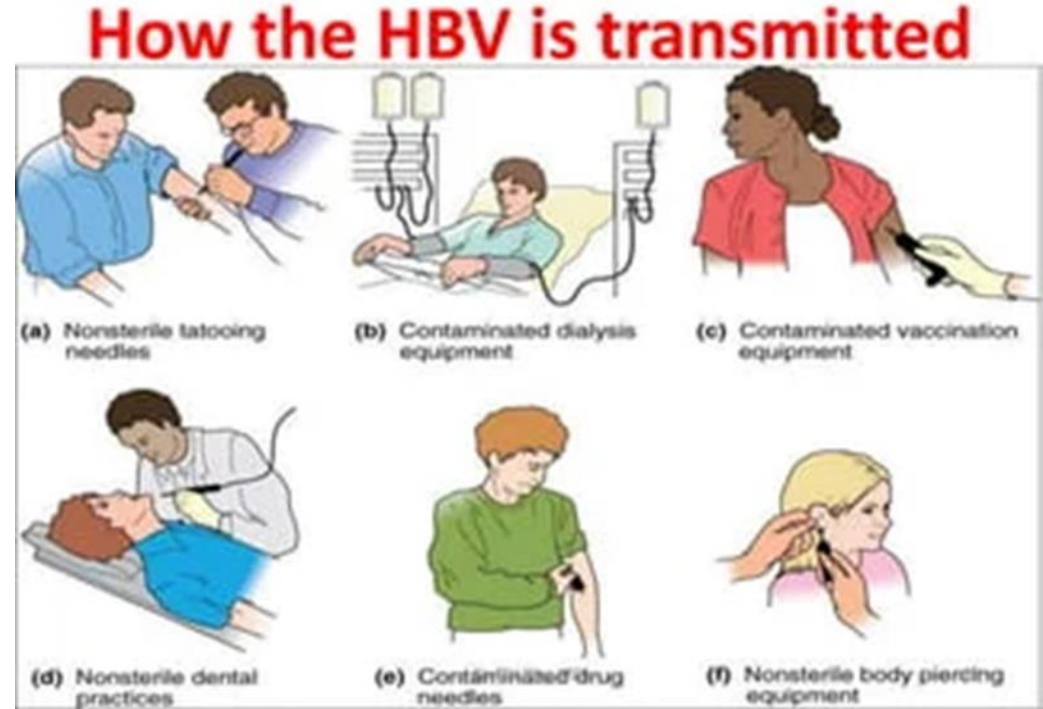
Virus HBs-antigeni vasitəsilə hepatositlərə adsorbsiya olunduqdan sonra endositoz yolla hüceyrələrə daxil olur.

Qışalardan azad olunmuş virusun özək hissəsi hüceyrəyə daxil olduqdan sonra (1) virusun DNT genomunun natamam zəncirinin tamamlanması baş verir (2), beləliklə tam ikisaplı DNT formalaşır (3) və hüceyrənin nüvəsinə daxil olur.

Hüceyrənin DNT-asılı RNT polimerazası virus DNT-nin üzərində müxtəlif mRNT (virus zülallarının sintezi üçün) və virus genomunun replikasiyası üçün matriks rolunu oynayan RNT-pregenomu (4) sintez edir. mRNT sitoplazmaya gələrək virus zülallarının transilyasiyasını həyata keçirir. Virusun özək zülalları pregenomun ətrafında yığılır. Virusun RNT asılı DNT-polimeraza fermenti pregenom RNT üzərində virus DNT-nin mənfi-sapını (5) sintez edir. Sonra bu DNT zənciri üzərində DNT-nin müsbət-zənciri sintez edilir (6). Virionun qışası HBs-daşıyan Holci kompleksi yaxud endoplazmatik şəbəkə membranlarında formalaşır (7). Virion hüceyrədən endositoz yolla xaric olur.

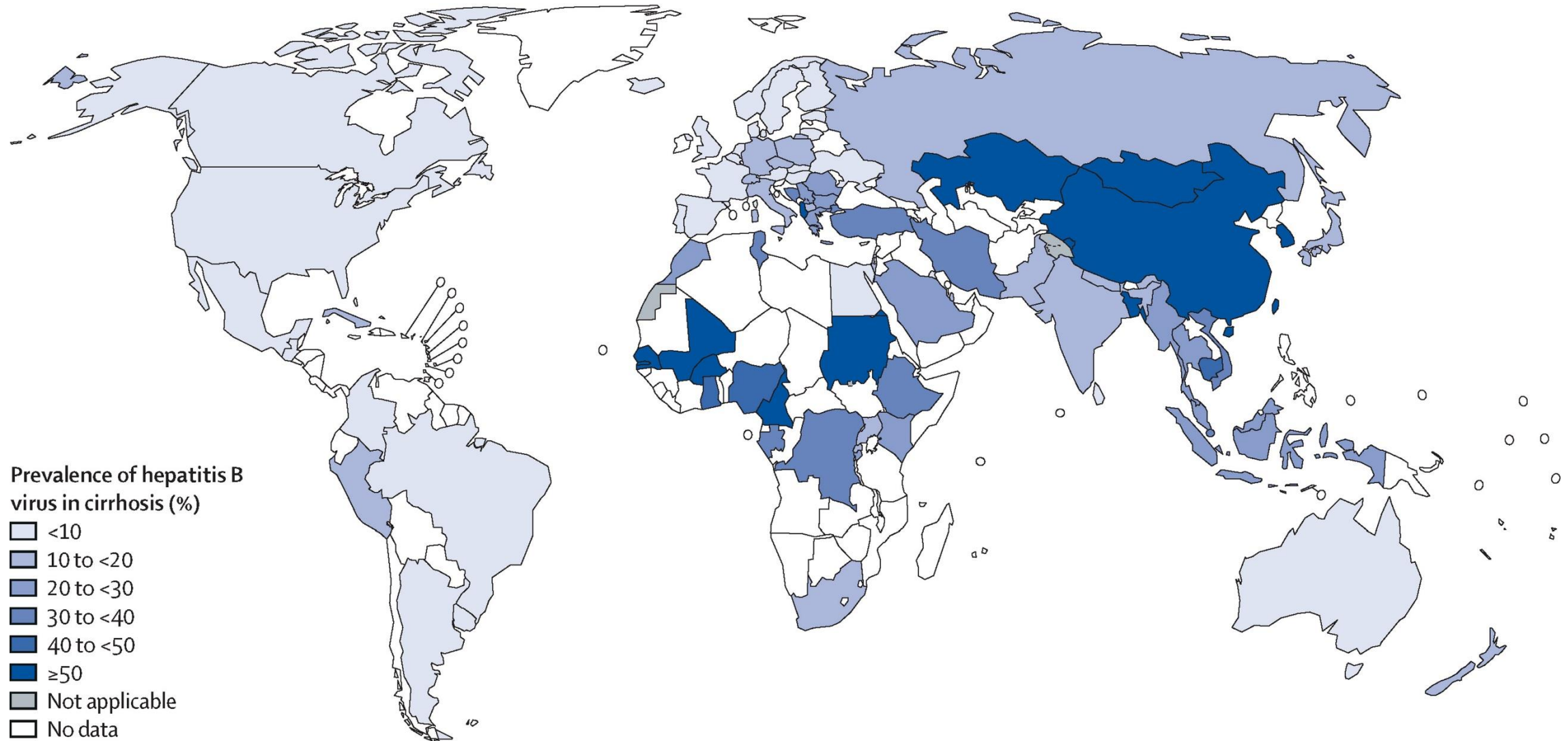
B hepatitin epidemiologiyası

- B hepatiti –parenteral yolla yoluxan **antroponoz** infeksiyadır.
- **İnfeksiya mənbəyi** - B hepatitin müxtəlif formaları olan xəstələr və simptomuz daşıyıcılarıdır.
- **Törədicinin ötürülmə yolları:**
 - **Təbii:** cinsi və intranatal (doğuş zamanı)
 - **Süni:** qanköçürmə, orqan və toxuma köçürmələri, hemodializ, steril olmayan tibbi və kosmetoloji alətlərdən istifadə.
- **İnkubasiya dövrü:** 30-180 gün.
- **Risk qrupları:** qan və qan məmulatlarının istifadəçiləri, xroniki xəstəlikləri olanlar, narkotik maddələrin damardaxili istifadəçiləri, nizamsız cinsi həyat yaşayanlar.



B hepatitin epidemiyosı (2022)

A



Ətraf mühit amillərinə davamlılığı

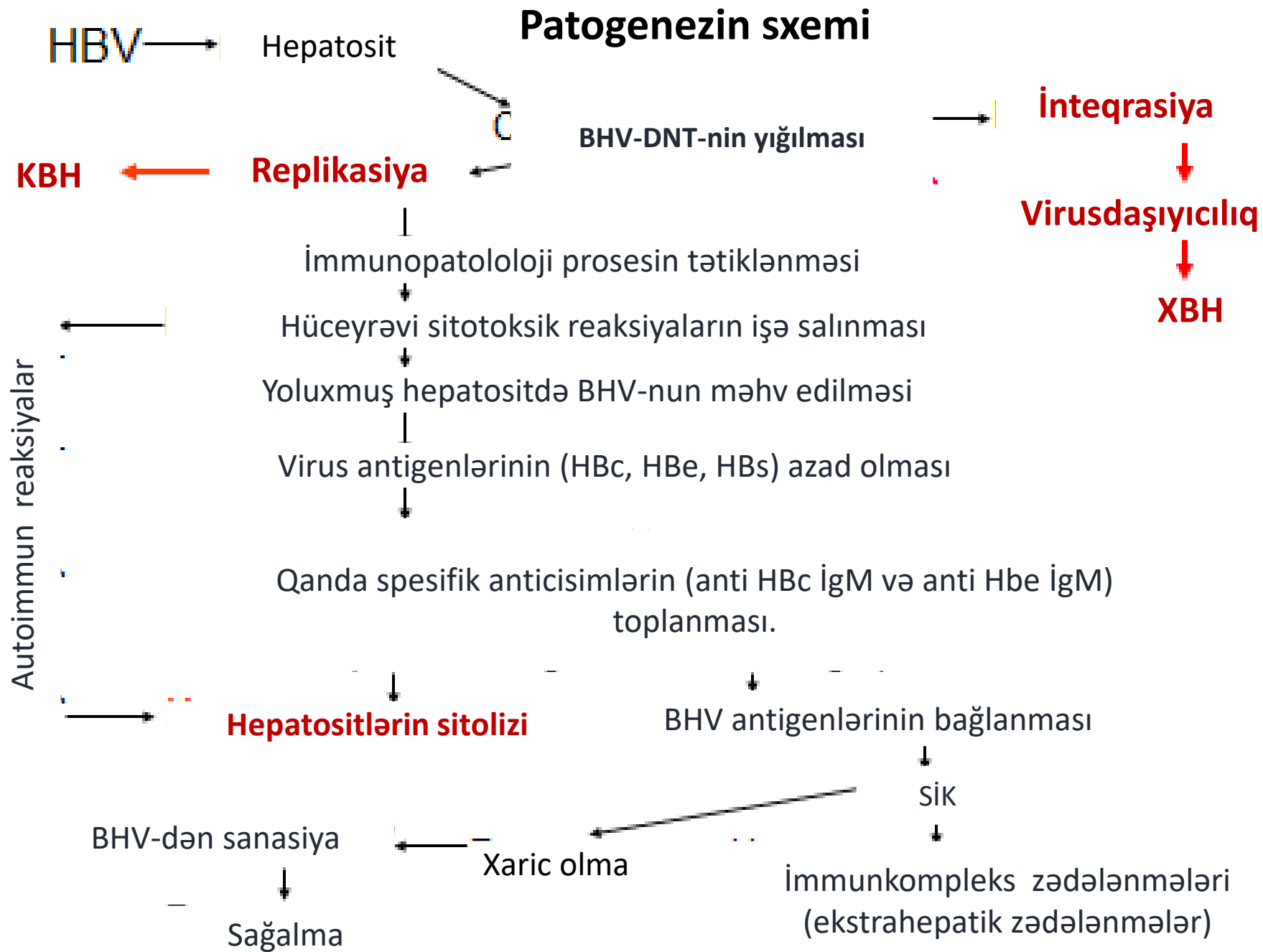
- BHV ətraf mühit amillərinə və dezinfeksiyaedici maddələrə qarşı yüksək davamlılığa malikdir.
- Virus müxtəlif fiziki və kimyəvi amillərə son dərəcə davamlıdır: aşağı və yüksək temperatura (qaynama daxil olmaqla), təkrar dondurma və ərimə, turş mühitə uzun müddət məruz qalma.
- qan ləkələrində, qan zərdabında, ülgüc bıçağında, iynənin ucunda, quru plazmada – 25 il, +30°C temperaturda - 6 ay, otaq temperaturunda bir neçə həftəyə qədər, -20°C temperaturda təxminən 15 il; 37°C-də 1 saat müddətində, qurudulmuş halda 25°C-də 1 həftə müddətində stabildir,
- 100°C-də 1 dəq., avtoklavda 30 dəqiqə ərzində, quru isti ilə 160°C-də 60 dəqiqə ərzində, 60°C-də 10 saat qızdırılıqda məhv olur. müddətində öz yoluxuculuq qabiliyyətini itirir.
- 0,5% hipoxlorit təsirindən 3 dəqiqə müddətində inaktivləşir, lakin qanın və digər bioloji mayelərin tərkibindəki zülallar virusun stabilliyini artırdığından, belə materialların zərərsizləşdirilməsi üçün hipoxloritin daha yüksək – 5% konsentrasiyası lazım gəlir.

BHV-nin sahib hüceyrə ilə qarşılıqlı təsirinin tipləri

- BHV ilə hüceyrə arasında qarşılıqlı təsirin 2 tipi var:
- 1. Produktiv infeksiya - DNT-nin replikasiyası, virusa xas zülalların sintezi, yeni nəsil virusların əmələ gəlməsi.
- 2. İnteqrativ infeksiya - BHV DNT-si yoluxmuş hüceyrənin DNT-sinə kovalent rabitə ilə bağlanır bu da hüceyrə DNT-sinin strukturunun dəyişməsinə və yaxın yerləşmiş genlərin funksiyasının dəyişməsinə səbəb olur. İnteqrasiya replikativ infeksiya ilə paralel olaraq da gedə bilər.

Xəstəliyin patogenezi

- İnfeksion proses virusun qana daxil olması ilə başlayır. Gizli dövr 3-6 ay davam edir. Virusun ilkin replikasiya yeri dəqiq müəyyənləşdirilməmişdir. Onun hepatositlərdə çoxalması yoluxmadan iki həftə sonra başlayır.
- BHV qandan endositoz yolu ilə hepatositlərə daxil olur. Virus hepatositə daxil olduqdan sonra onun replikasiyası başlayır, DNT-nin müsbət-zənciri bütöv struktura qədər bərpa olunur, bundan sonra virus infeksiyasının integrativ və produktiv tipləri inkişaf edə bilər.



Xəstəliyin klinikası

- **Kəskin forma.** Xəstəliyin əsas klinik təzahürləri qaraciyərin zədələnmə simptomları, dispeptik pozğunluqlar, əzələ və baş ağrıları, qanda və sildikdə öd pigmentlərinin miqdarının artması və əksər hallarda sarılıqla müşayiət olunur. Sarılıqsız formalar da mümkündür. Kəskin hepatit 5-10% hallarda xroniki hala keçərək sirroza və ömürlük virusgəzdirciliyə səbəb ola bilər.
- **Xroniki forma** persistensiyaedici və xroniki aktiv hepatit kimi cərəyan edə bilər. *Xroniki persistensiyaedici hepatit* mülayim gedişə malik olur, çox vaxt qanda qaraciyər fermentlərinin cüzi artımı ilə müşayiət olunur. *Xroniki aktiv hepatit* daha ağır gedişə malik olaraq bir-sıra hallarda kəskin hepatit kimi cərəyan edə bilər. B hepatitinin xroniki forması kəskin qaraciyər çatışmazlığı, qaraciyər sirrozu və qaraciyərin ilkin xərçənginin (hepatosellülar karsinoma) inkişafına səbəb olaraq ölümlə nəticələnə bilər.

Kliniki əlamətlər

- İnkubasiya dövrü: Orta 60-90 gün (45-180 gün)
- Klinika (sarılıq): <5 лет, <10%
5 лет, 30%-50%
- Kəskin gediş-ölüm: 0.5%-1%
- Xroniki gediş: <5 лет, 30%-90%
5 лет, 2%-10%
- Qaraciyərin xroniki zədələnməsi nəticəsində erkən ölüm: 15%-25%



B hepatitinin simptomları

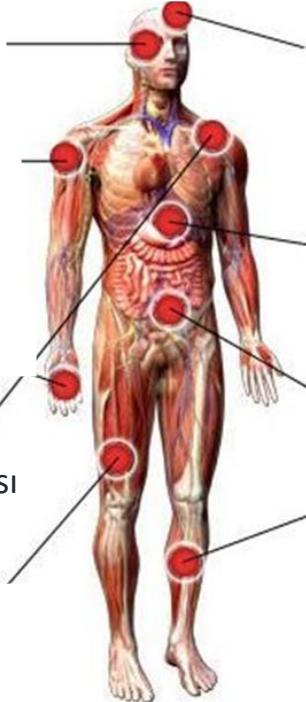
1. Sarılıq

2.Damar ulduzları

Palmar eritema

4.Deri qaşınması

5.Qanın laxtalanmasının pozulması



6.funksiyalarının pozulması (ensefalopatiya)

7.Qida borusu və mədə venalarından qanaxma

8.Assit

9.Ödem

Titrətmə qızdırma

Sağ qabırğaaltı nahiyyədə ağrı



Dəri qaşınması

Sarılıq

Xroniki B hepatitinin mərhələləri
Birinci mərhələ

Fibrozun başlanması

Çapıq deformasiyası

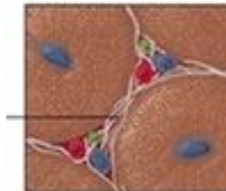
Fibrozun güclənməsi

Qaraciyər sirrozu

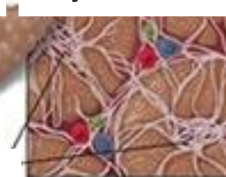
Birləşdirici toxuma



İkinci mərhələ



Üçüncü mərhələ



B hepatitinin seroloji markerləri

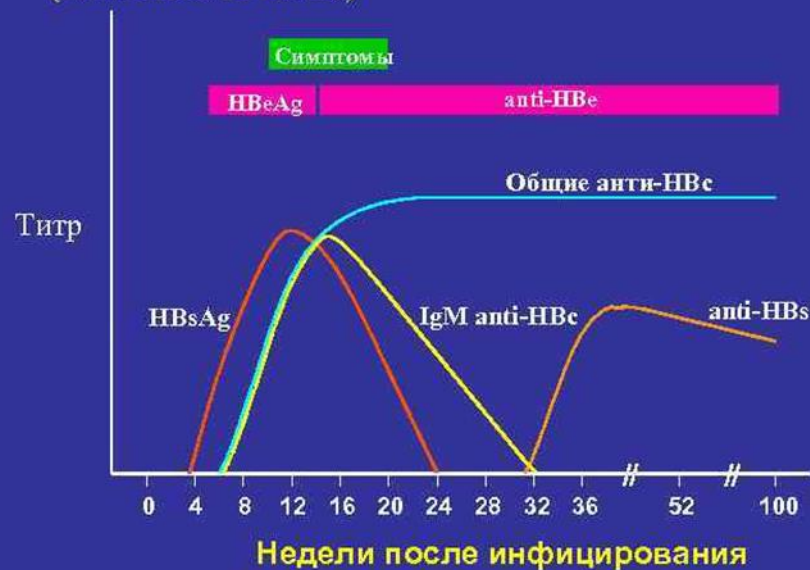
B hepatiti virusunun səthi antigeni (**HBsAg**);
HBsAg qarşı anticisimlər (**anti-HBs**) – sağalma və postvaksinasiya immunitetin markeri;
HBcAg qarşı anticisimlər (**anti-HBc**);
IgM anti-HBc - kəskin infeksiya markeri;
IgG anti-HBc - keçirilmiş infeksiya markeri;
B hepatiti virusun E-antigeni (**HBeAg**) - BHV-nun yüksək replikasiya markeri;
HBeAg qarşı anticisimlər (**anti-HBeAg**) - xəstəliyin xoşxassəli gedişinin və virusun replikasiyasının azalmasının göstəricisi;
B hepatiti virusunun **DNT-si**

B hepatiti zamanı qaraciyərdə başverən dəyişikliklərin xüsusiyyəti



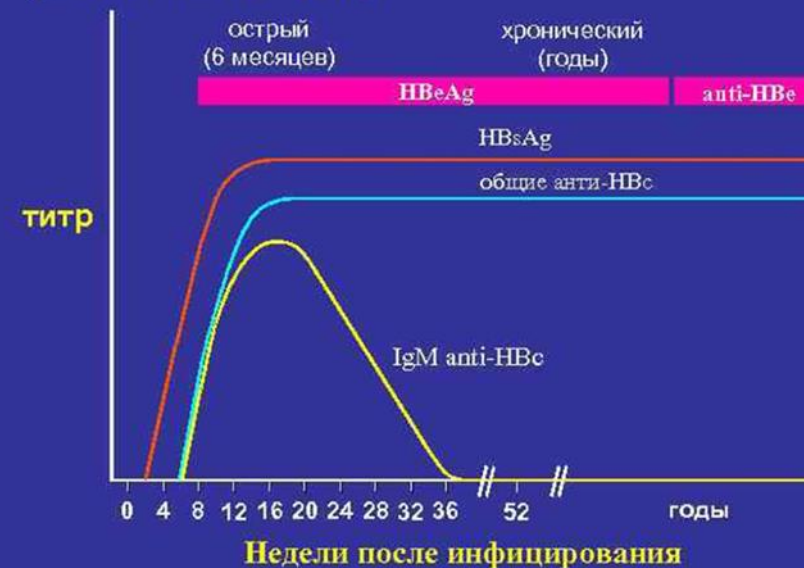
Острый гепатит В с выздоровлением

(типичное течение)

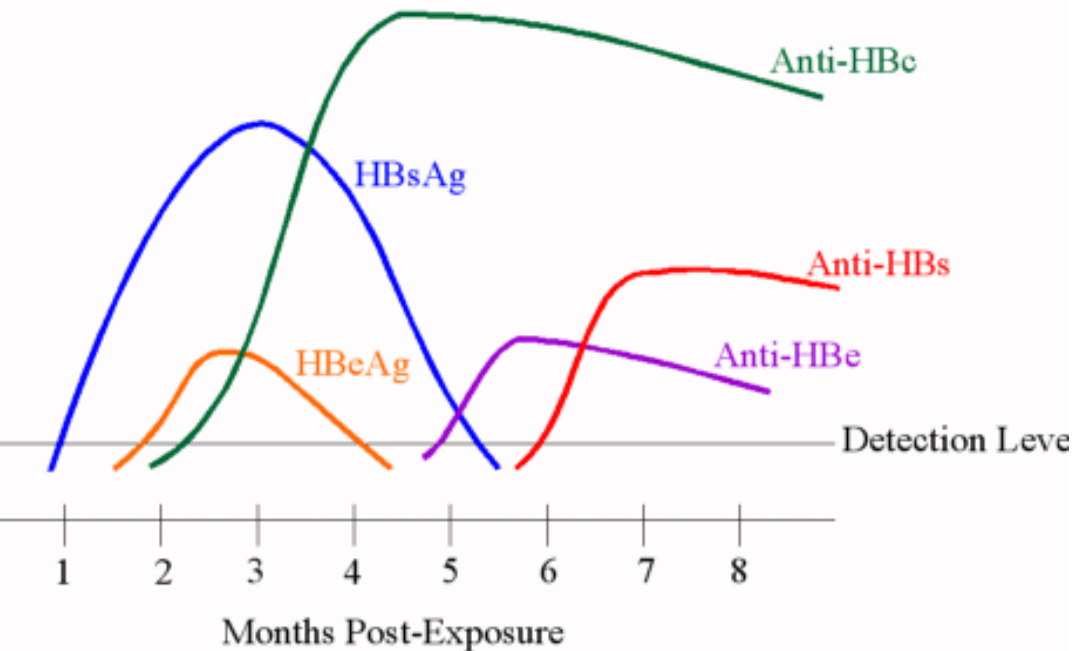
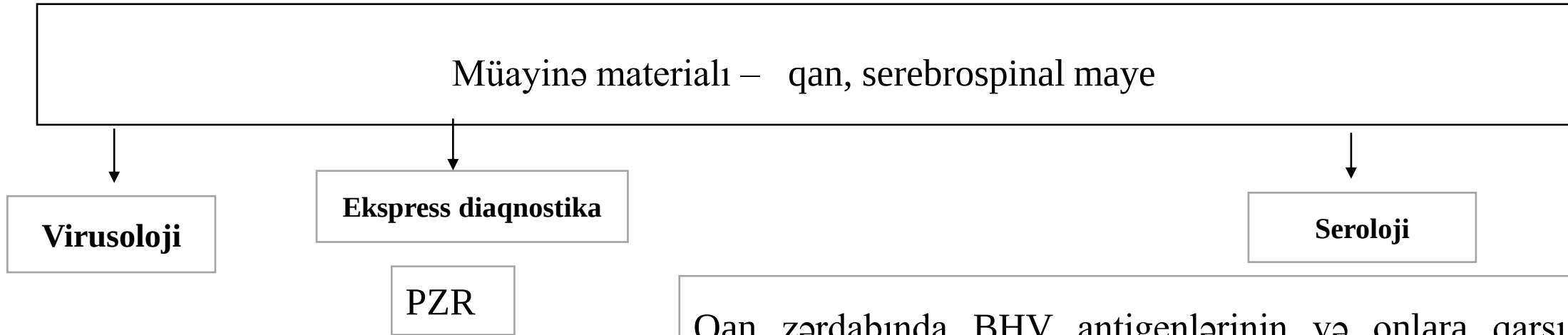


Прогрессирование в хроническую инфекцию

(типичное течение)



A hepatitinin mikrobioloji diaqnostikasi



Qan zərdabında BHV antigenlərinin və onlara qarşı əmələ gəlmiş anticisimlərin IFA vasitəsilə təyini
HBs-antigen xəstəliyin klinik və biokimyəvi əlamətlərinin təzahüründən 2-6 həftə sonra təyin edilməyə başlayır və adətən 6 ay sonra yox olur.

- Xroniki virusgəzdircilik zamanı HBs-antigen qan zərdabında 6 aydan daha çox müddətdə - illərlə mövcud ola bilər. Xəstəliyin klinik əlamətlər dövründə aşkar edilən anti-HBc-IgM anticisimlər virusun replikasiyasını göstərir.
- HBe-antigen xəstəliyin klinik əlamətlərinin təzahüründən bir qədər sonra təyin edilməyə başlayır.
- Xroniki virusgəzdircilik zamanı anti-HBe-anticisimlər qan zərdabında 6 aydan daha çox müddətdə mövcud olur.

B hepatiti: seroloji markerlərin diaqnostik əhəmiyyəti

Antigenlər		Anticisimlər			İnfeksiyanın klinik gediş formaları
HBs-Ag	HBe-Ag	HBs-Ig	HBc-IgG	HBc-IgM	
+	+	—	—	+	B hepatitinin kəskin mərhələsi
+	±	—	+	—	Xroniki B hepatiti
+	—	—	—	—	BHV daşıyıcılığı (persistensiya)
—	—	+	+	—	Keçirilmiş B hepatiti
—	—	—	—	—	B hepatiti ilə qarşılaşma olmayıb

PROFİLAKTİKA

İnfeksiya mənbələrinin neytrallaşdırılması (o cümlədən, donorların, hamiləliyin I və II trimestrində qadınların HBsAg-ə müayinəsi) **Ötürülmələrin qarşısının alınması:**

- şprislə yoluxan hepatitin qarşısının alınması
- transfuziya sonrası hepatitin qarşısının alınması
- yüksək risk qruplarında hepatitə yoluxmanın qarşısının alınması
- peşə infeksiyası riskinin qarşısının alınması
- təbii ötürülmə yollarının qarşısının alınması

Tərkibində BHV-na qarşı yüksək titrlərdə anticisimlər olan **B hepatiti əleyhinə spesifik immunoqlobulin** xəstələrin materialları ilə təmasdan sonra (yoluxma təhlükəsi olduqda) adətən vaksina ilə birlikdə istifadə edilir.

Vaksinlər

- Tərkibində HBs-antigen olan **rekombinant vaksin** gen mühəndisliyi ilə maya göbələklərində, yaxud köçürülən toxuma kulturlarında əldə edilir.
- MSD HB VAX-II (Hollandiya)
- **Engerix-B** (Belçika)
- Rekombinant maya göbələyindən alınmış (Rusiya)
- Eberbiovak HB (Rusiya)
- Ümumilikdə 10-dan çox vaksin mövcuddur

B hepatitə qarşı peyvənd

1. Standart immunizasiya cədvəli:

0-1-6 ay

0-3-6 ay

2. Risk altında olan yeni doğulmuşlar:

0-1-2-12 ay

3. Təcili immunizasiya sxemi:

0-7-21 günlərdə, 12 aydan sonra revaksinasiya (yeniyetmələr, böyükklər).

6 ay ərzində istənilən intervalda 3 peyvənd dozası almış şəxs peyvənd olunmuş hesab olunur.



B hepatitin müalicəsində istifadə olunan dərman preparatları

- Lamivudin (zefiks, epivir, ZTC)
- Entekavir (Baraklude)
- Telbivudin
- Adefovir
- Tenefovir

D hepatiti - əsas faktlar

(ÜST, iyul 2021 il)

- D hepatiti virusu (DHV) - çoxalması üçün B hepatiti virusunun (BHV) olmasını tələb edən virusdur.
- Dünyada bütün xroniki B hepatiti (XBH) olan şəxslərin 5%-i D hepatiti virusuna (DHV) yoluxublar.
- DHV-na yoluxma ya B və D hepatit viruslarına eyni vaxtda yoluxmaqla (koinfeksiya), ya da B hepatit virusuna yoluxduqdan sonra (superinfeksiya) baş verir.
- DHV və BHV koinfeksiyası üçün yüksək risk qruplarına hemodializ xəstələri, damardaxili narkotik istifadəçiləri daxildir.
- 1980-cı illərdən D hepatiti hallarının ümumi sayında azalma müşahidə edilir. Bu, B hepatitinə qarşı qlobal peyvənd proqramının uğuru ilə əlaqəlidir.
- D və B hepatit virusları ilə koinfeksiya xroniki virus hepatitin ən ağır forması hesab edilir, çünki ölümlə nəticələnən hepatosellular karsinomanın sürətli inkişafına səbəb olur.
- B hepatitinə qarşı peyvənd olunmaqla D hepatiti infeksiyasına yoluxmanın qarşısını almaq olar.

D hepatiti virusunun quruluşu

D hepatiti virusu - Togaviridae ailəsinin Deltavirus cinsinə məxsus RNT tərkibli defektli virusdur.

D hepatit virusu (DHV) B hepatit virusunun satelliti olub, sərbəst halda xəstəlik törətmir. Bu virus B hepatitli bəzi xəstələrdə aşkar edilir.

Virion 35-43 nm diametrində, sferik formaya malikdir;

Genom həlqəvi, tək zəncirli mənfi RNT –dən ibarətdir.

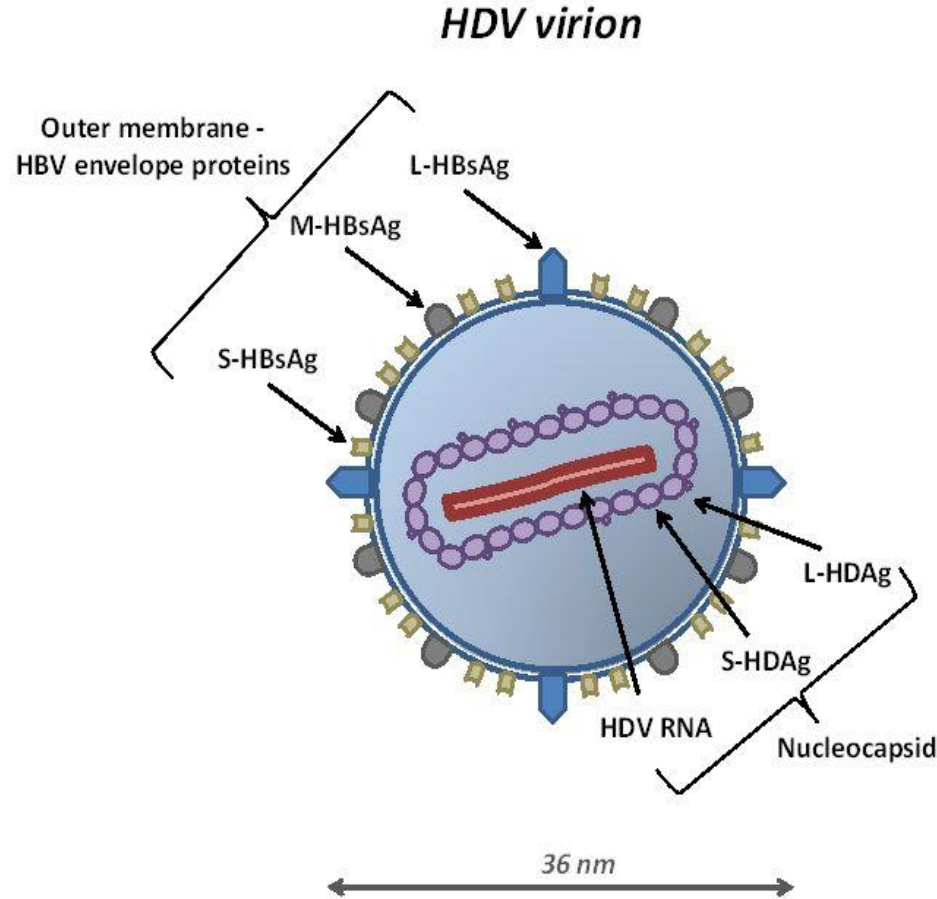
İki delta –antigeni (DAg): p24 (DAg-Small) və p27(DAg-Large) var.

Səthi qışası HBsAg-dən ibarətdir.

Virus bir serotipə malikdir.

Delta-antigeni yoluxmuş hepatositlərin səthində ekspresiya olunmur və T-hüceyrevi immunitet reaksiyalarında iştirak etmir.

Anti-HDAg anticisimləri qoruyucu xüsusiyyət daşıyır.

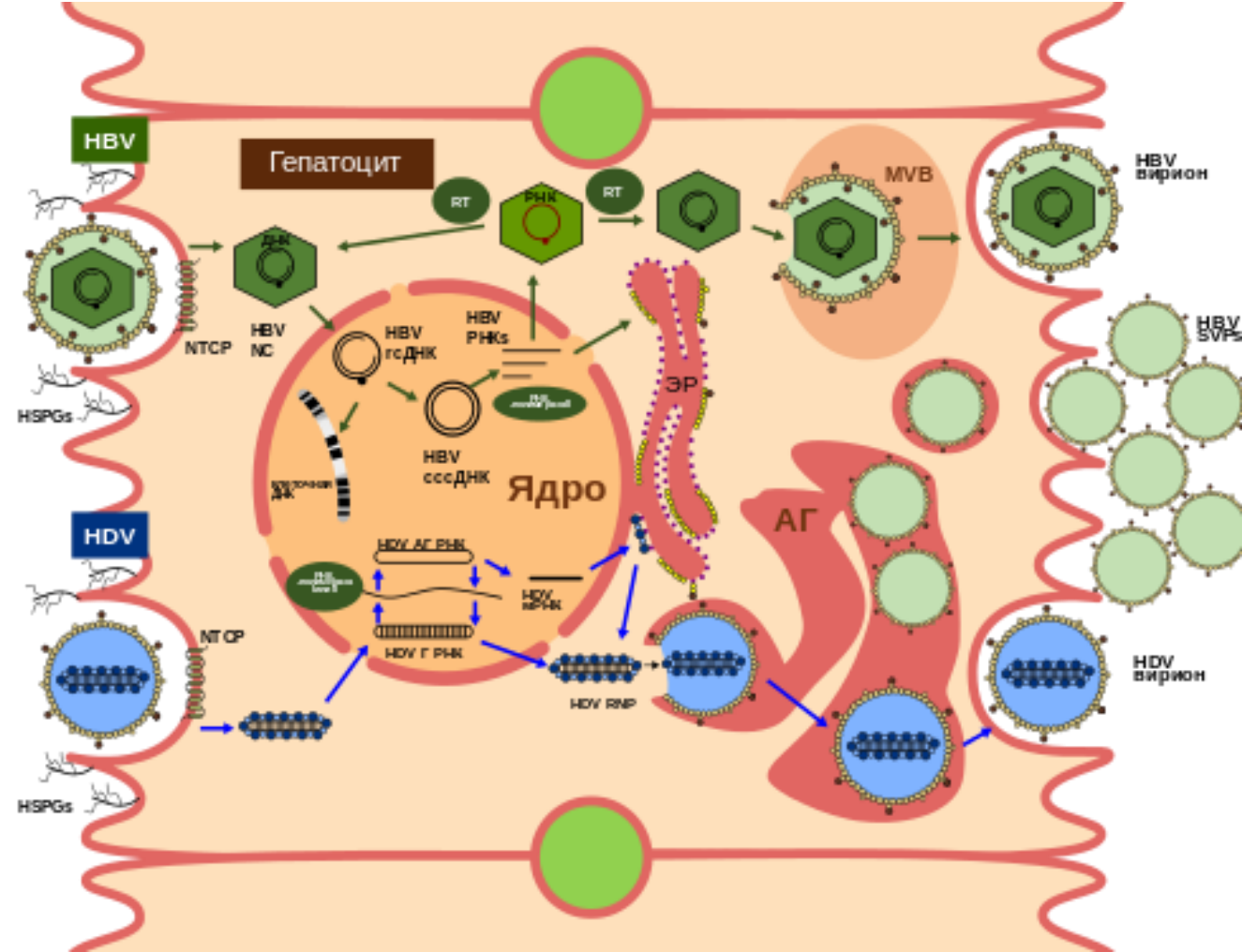


D hepatitis virus reproduction

Virus satellite because of it, free in reproduction ability is deprived.

Virus reproduction BHV in hepatocytes is. Reproduction process in virus external shell BHV-nin HBs-antigen is formed.

On the one hand D hepatitis is free as a separate agent, but in B hepatitis together with it is observed in the end result is more severe disease.



D hepatiti virusunun kultivasiyası

- Hüceyrə kulturasında becərilmir.
- Eksperimental modellər:
 - Şimpanze
 - Şimali Amerika meşə marmotları



D hepatitin epidemiologiyası

- D hepatiti virusunun rezervuarı – xroniki BHV-infeksiyalı şəxslərdir ki, onlar eyni zamanda DHV-na da yoluxmuş olurlar (xroniki BHV daşıyıcılarının təxminən 5%-ni təşkil edirlər).
- D hepatiti virusunun ötürülmə mexanizmi B hepatiti ilə eynidir.
- D hepatitinə yoluxma göstəricisi 0,15%-25%-dir. Cənubi Amerika və Mərkəzi Afrika ölkələrində ən yüksəkdir.
- D hepatiti virusunun 8 genotipi var, 1-si avropa genotipi hesab olunur.

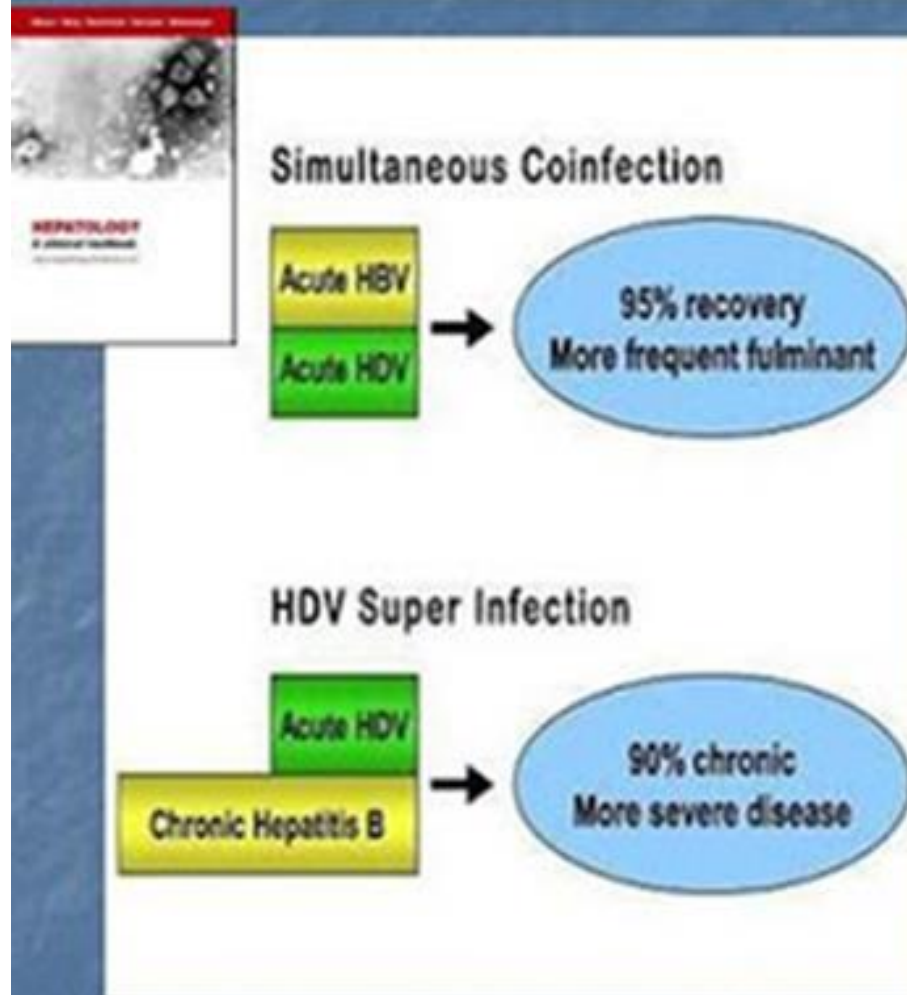
D hepatitinin patogenezi

- D hepatiti virusunun patogen xüsusiyyətləri yalnız B hepatiti ilə qarışıq infeksiya zamanı göstərilə bilər.
- İnkubasiya dövrü 30-60 gündür.
- D hepatiti virusunun birbaşa sitopatojen təsiri və B hepatiti virusunun dolayı təsiri nəticəsində hepatositlər zədələnir.
- Koinfeksiya zamanı kəskin hepatitin ağır formalarının və xronizasiyanın az olması xarakterdir. Xəstəlik iki fazalı gedişə malikdir.
- Superinfeksiya zamanı ağır və fulminant hepatit nadir hallarda inkişaf edir, daha çox xroniki BHV-infeksiyası (80%-ə qədər) inkişaf edir. Superinfeksiya nəticəsində inkişaf etmiş xroniki hepatitdə daha çox hallarda qaraciyər sirrozuna keçid olur.

İnfeksiyanın təbii inkişafı

A) koinfeksiya

B) superinfeksiya



A) - 95% hallarda - sağalma.
- daha çox fulminant forma rast gəlinir.

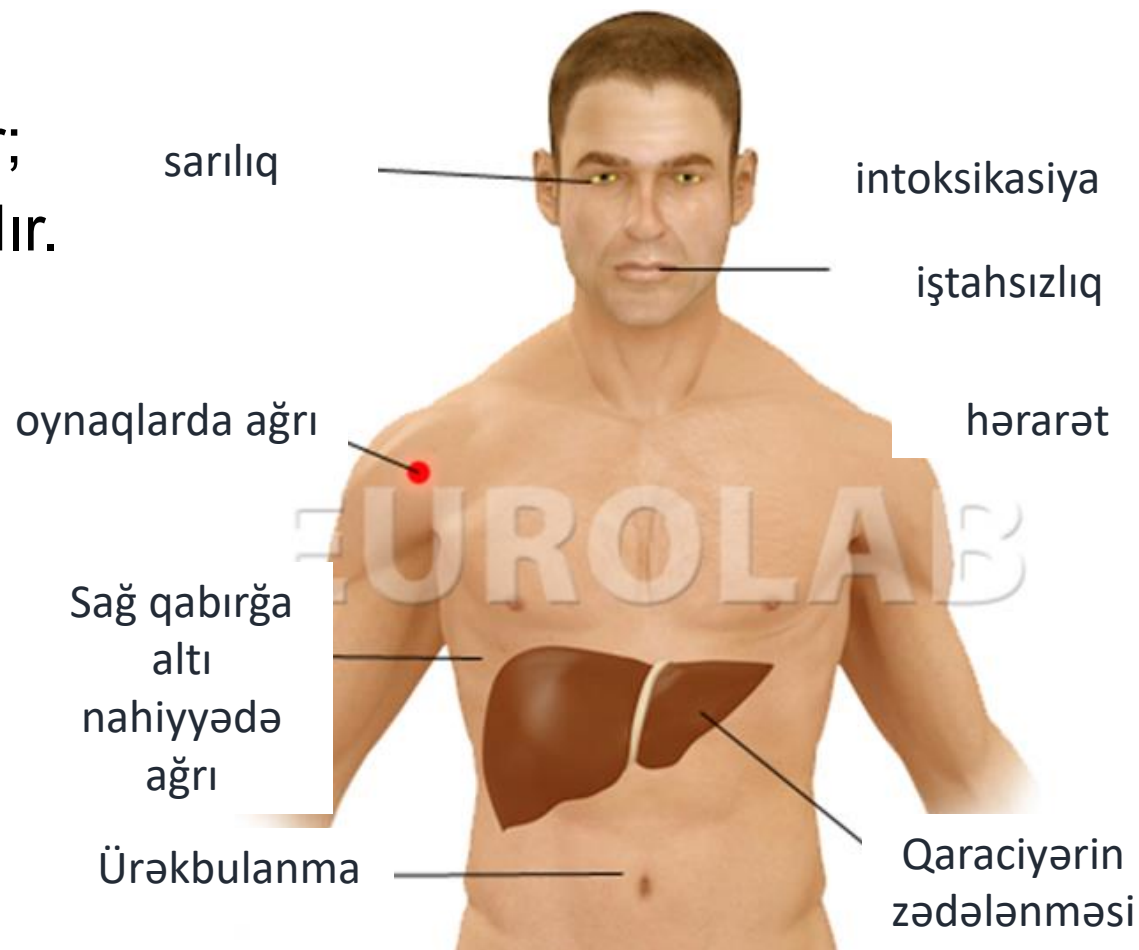
B) - 90% hallarda - xronikləşmə.
- histopatoloji dəyişikliklər daha çox nəzərə çarpır.
- BHV ilə monoinfeksiya ilə müqayisədə sirrozun inkişaf riski 15%, hepatocellulyar karsinomanın inkişafı isə 3,2 dəfə çoxdur.

Klinik əlamətlər

D hepatitin simptomları

- **Koinfeksiya:**
- Ağır kəskin xəstəlikdir;
- Xronikləşmə riski azdır.

- **Superinfeksiya:**
- Adətən xronikləşir;
- Ağır xroniki formanın inkişaf riski yüksəkdir;
- Kəskin hepatit kimi davam edə bilər.



D hepatitin diaqnostik markerləri

Marker	Klinik əhəmiyyəti
Anti-HDV IgM	HDV-nin orqanizmdə replikasiyası
Anti-HDV IgG	Mövcud və ya keçirilmiş HDV infeksiyası
HDAg	Orqanizmdə HDV-nin olması markeri
HDV-RNT	HDV-infeksiyasının mövcudluğu və replikasiya markeri

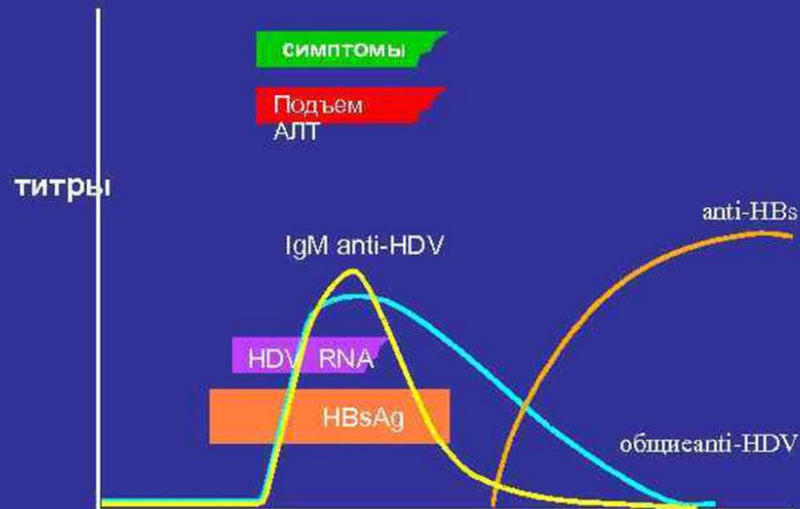
Mikrobioloji diaqnostika

Virusun replikasiya markerləri - D hepatiti virusunun antigeninə qarşı anticisimlər (İgM) və virus RNT-si.

Kəskin və xroniki hepatitin diaqnostikasında İFA və RİA geniş istifadə olunur.

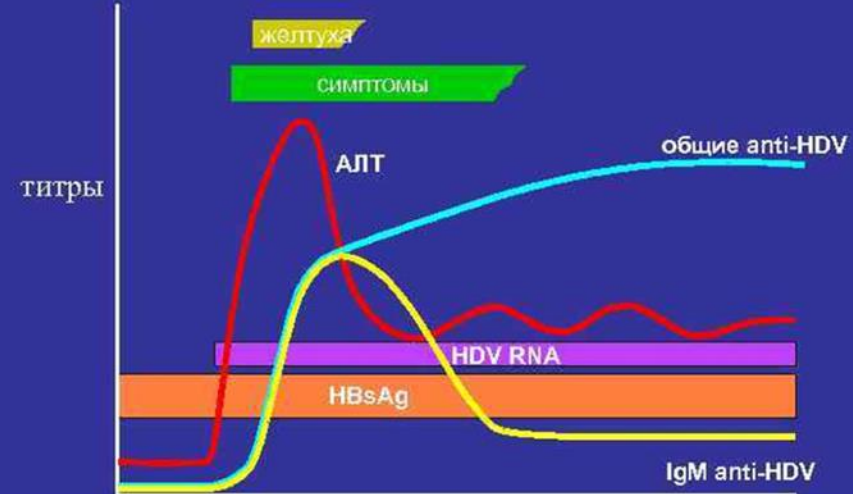
Virus antigenləri klinik təzahürlərin inkişafından 10-15 gün sonra qanda əmələ gəlir. 2-11 həftədən sonra yoluxmuş şəxslərin qanında spesifik İgG-ni aşkar etmək mümkündür.

BVH-DVH Koinfeksiya



Yoluxmadan sonrakı vaxt

BVH-DVH Superinfeksiya



Yoluxmadan sonrakı vaxt

MÜALİCƏ və PROFİLAKTİKA

Spesifik kimyaterapiya və immunoprofilaktika vasitələri yoxdur. B hepatiti olmadıqda D hepatit virusunun reproduksiyası mümkün olmadığı üçün əsas müalicə və profilaktika tədbirləri B hepatitinin inkişafının qarşısını almağa yönəldilməlidir.



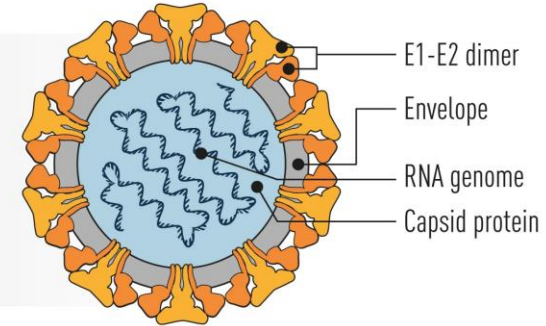
C hepatiti

- C hepatiti - “mülayim qatil” adı ilə tanınan xəstəlikdir və o doğrudanda bildirmədən “öldürür”.
- C hepatit virusu (CHV) *Flaviviridae* fəsiləsinin *Hepacivirus* cinsinə aid edilmişdir
- Əksər hallarda xəstəliyin ilkin təzahürü qaraciyər sirrozu və qaraciyər xərçəngi olur. Xroniki C hepatiti olan xəstələrdə qaraciyər sirrozunun inkişaf tezliyi 50% təşkil edir.
- Hazırda dünya əhalisinin ən azı 3%-i bu virusa yoluxub.

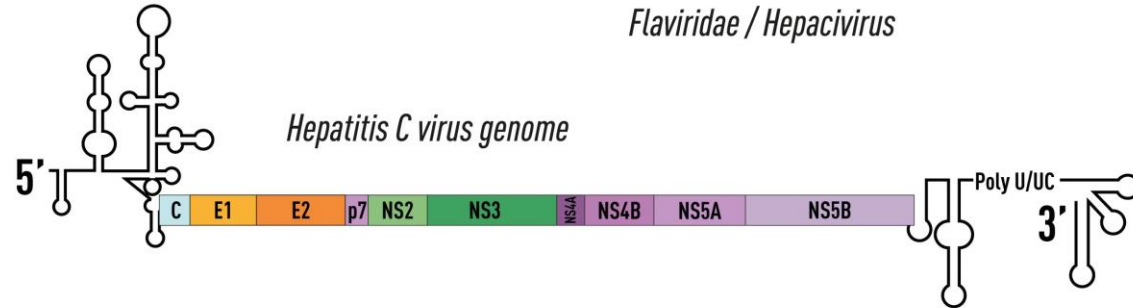
C hepatitin törədicisi
Flaviviridae fəsiləsinin,
Hepacivirus cinsinə aid
olan RNT genomlu
virusdur.

Hepatitis C virus

>70 million cases globally
~400 000 deaths/year
Common cause of liver transplantation



Flaviridae / Hepacivirus



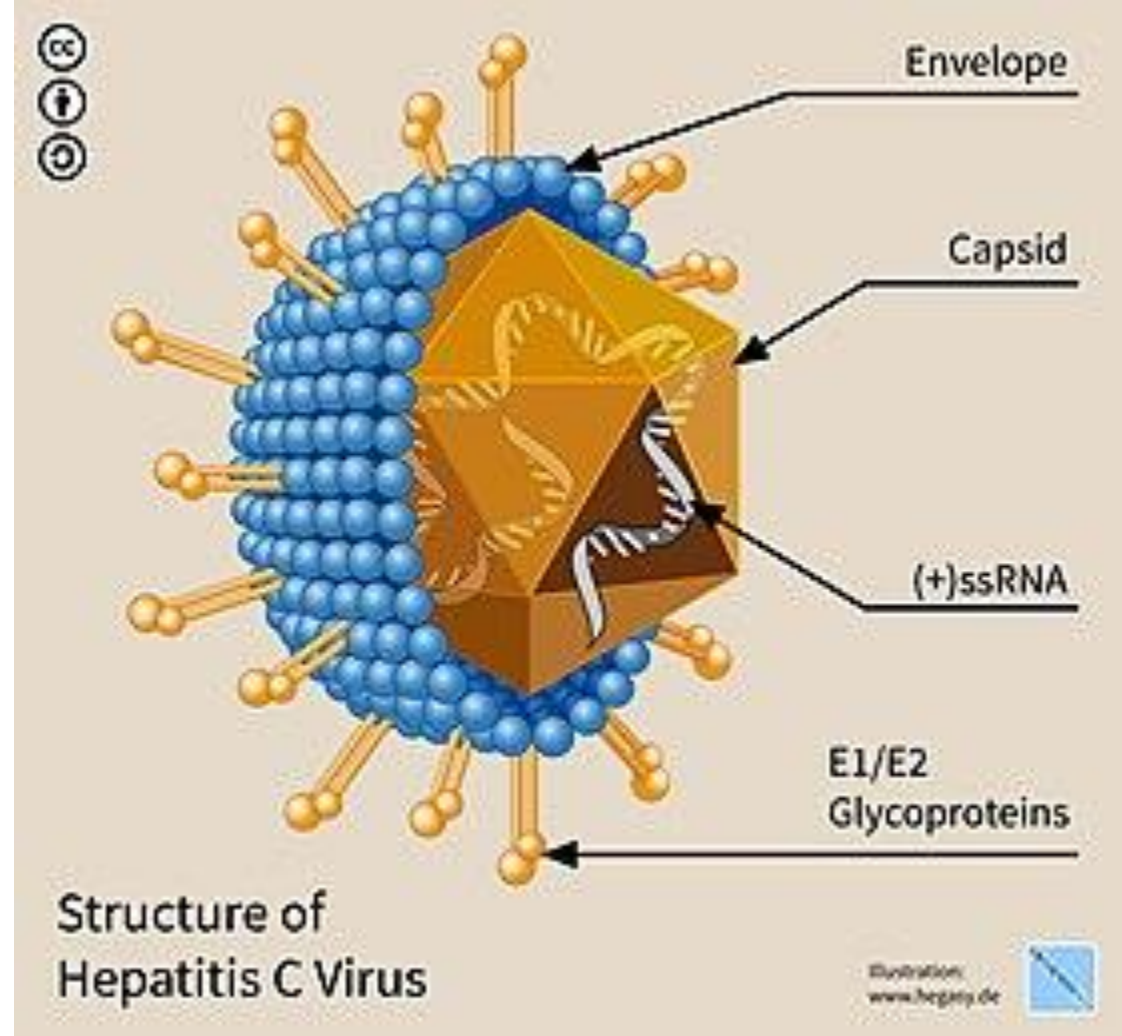
C hepatiti - əsas faktlar

(ÜST, iyun 2022)

- C hepatiti - C hepatiti virusu tərəfindən törədilən qaraciyərin iltihabi zədələnməsidir.
- Virus kəskin və xroniki hepatit törədə bilər. Xroniki hepatit həm yüngül formada, həm də sirroz və xərçəng daxil olmaqla ömürlük ağır formada keçə bilər.
- C hepatitin virusu - hemotransmissiv virusdur, yoluxma əsasən yoxlanılmamış qanın köçürülməsi zamanı, təhlükəli tibbi manipulyasiyalar zamanı, damardaxili narkotik istifadəsi, həmçinin cinsi yolla qanla təmas olduqda baş verir.
- Bütün dünyada xroniki C hepatitindən təxminən 58 milyon insan əziyyət çəkir, hər il təxminən 1,5 milyon yeni yoluxma halı baş verir. Təxminən 3,2 milyon uşaq və yeniyetmə xroniki C hepatitindən əziyyət çəkir.
- ÜST məlumatına görə, 2019-cu ildə təxminən 290 000 nəfər C hepatitindən , dünyasını dəyişib, əsasən qaraciyər sirrozu və hepatosellular karsinoma nəticəsində.
- Antivirus preparatlar 95% -dən çox hallarda C hepatitini tamamilə müalicə edə bilər, lakin diaqnostika və müalicəyə vaxtında müraciət etmə hələ də aşağı səviyyədə qalır.
- Hal-hazırda C hepatitinə qarşı effektiv peyvənd yoxdur.

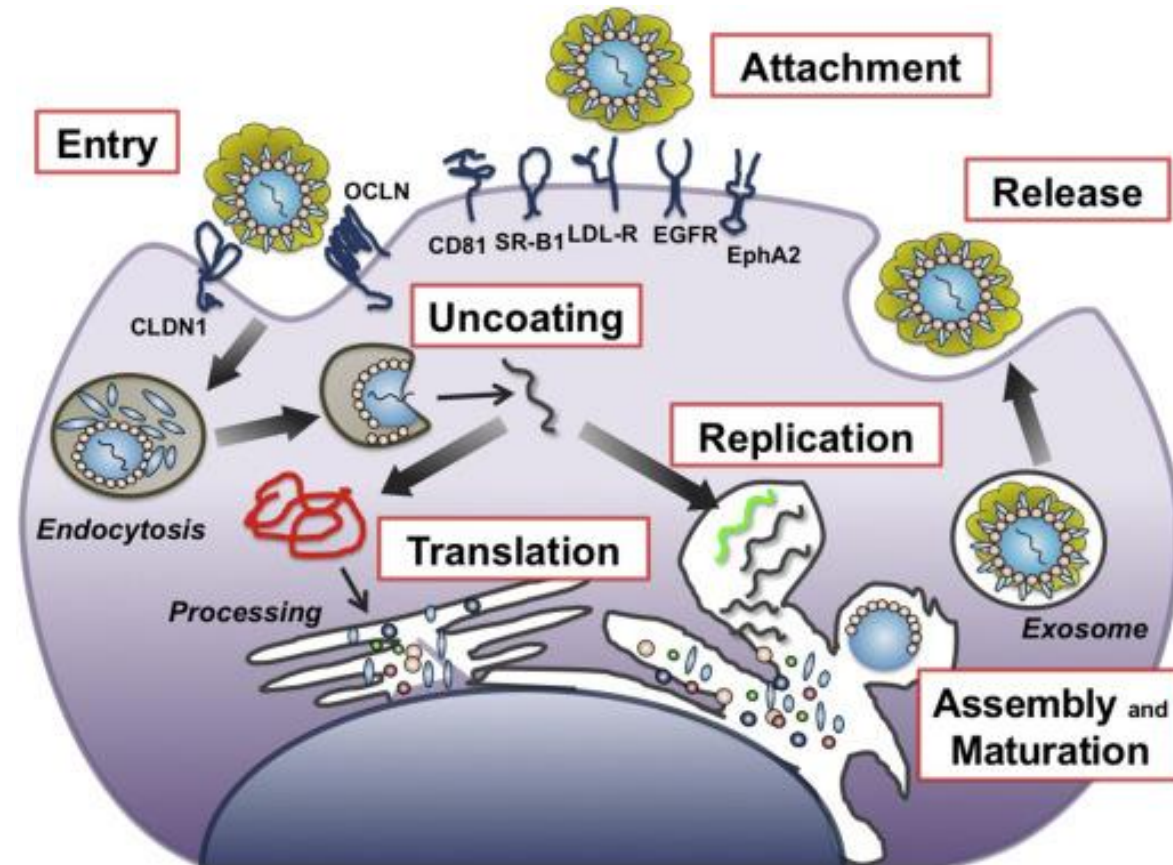
C hepatiti virusunun quruluşu

- C hepatiti virusu (CHV) 55-65 nm ölçüsündə sferik formaya malikdir.
- Virusunun genomu tək zəncirli xətti müsbət RNT-dir. Genom kapsid ilə örtülmüşdür.
- Nukleokapsid kub simmetriya tipinə malikdir.
- Xaricdə virion E1 və E2 zülal çıxıntıları olan lipid superkapsidi ilə əhatə olunmuşdur.
- Virus genomunda 9 zülalın (3 struktur və 6 qeyri-struktur) strukturu kodlaşdırılmışdır.



CHV-in həyat sikli və dəyişkənliyi

- Replikasiya prosesi çox miqdarlı «səhvlərlə» keçir.
- Nəticədə çoxlu sayda müxtəlif genotiplər və subtiplər əmələ gəlir.
- Hal-hazırda virusun **6 əsas genotipi və təxminən 100-ə yaxın subtipi** var.

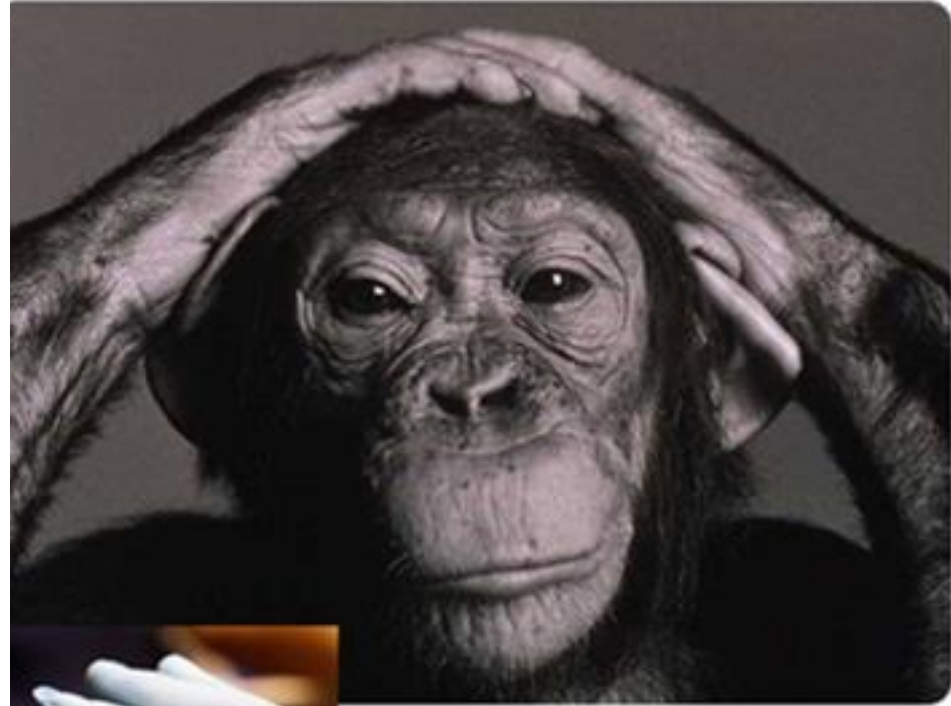


- Hər bir xəstənin orqanizmində virus çoxsaylı kvazinövlər şəkilində olur.
- Ən çox dəyişkən bölgə E1 və E2 qısa zülallarını kodlayan bölgələrdir.
- Virusun bütün növlərində aşkar olunan və 329-341 nukleotiddən təşkil olunmuş bölgə müəyyən edilir.
- C hepatiti virusunun RNT-ni ZPR –də aşkar etmək üçün məhz bu sahə istifadə edilir.

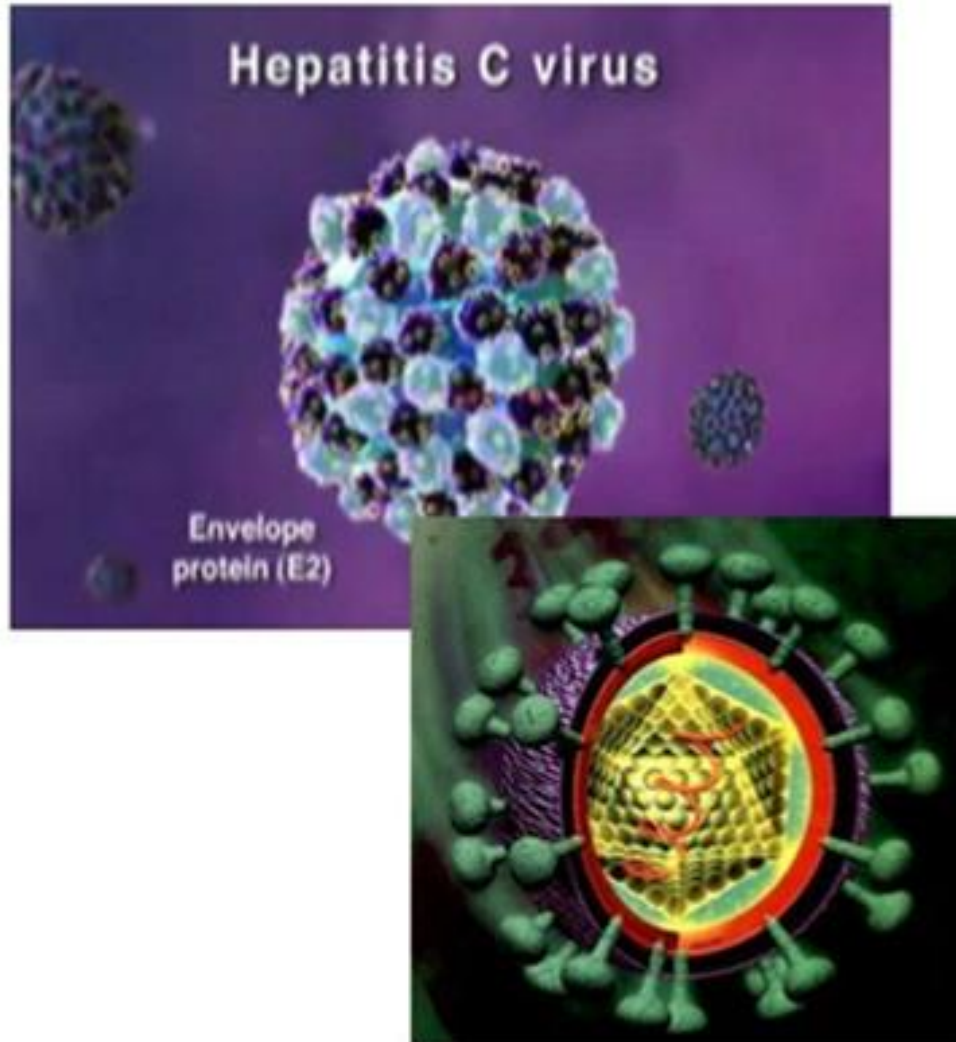
Kultural xüsusiyyətləri

C hepatiti virusu- toyuq embrionlarında çoxalmır, *hemolitik və hemaqlütinasiyaedici* aktivliyə malik deyil. Hüceyrə kulturalarına çətinliklə adaptasiya olunur.

Eksperimental model- şimpanze meymunlarıdır.



C hepatiti virusunun antigen quruluşu



Virus mürəkkəb antigen quruluşuna malikdir.

Virusun antigenləri:

1. qısa qlikoproteinləri (gp-antigenlər), E1 və E2.
2. Özək antigeni HCC-antigeni (core-antigeni).
3. Qeyri struktur proteinlər: NS2, NS3, NS4, NS5.

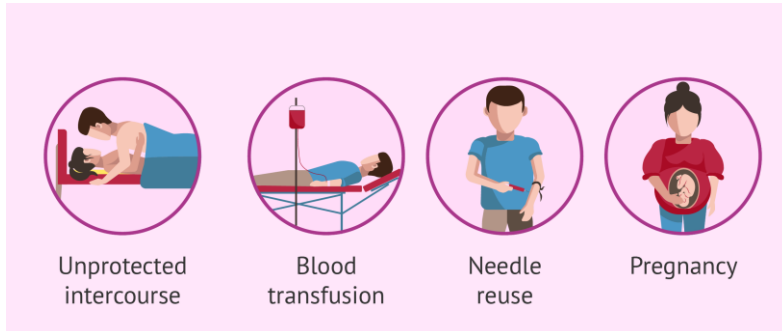
Virus hissəcikləri az miqdarda qanda olur və aşağı sıxlıqlı lipoproteinlər və C hepatiti virus zülallarına qarşı proteinlərlə bağlıdır.

C hepatiti virusunun dəyişkənliyi və genotipləri

- C hepatiti virusu yüksək dəyişkənliyi ilə seçilir.
- C hepatiti virusunun 8 genotipi var: 1(1a,1b,1c), 2(2a,2b,2C), 3b, 4, 5, 6, 7, 8.
- Genotipin təyini vacib praktik əhəmiyyət daşıyır, çünki hesab olunur ki, 1-ci (xüsusən, 1b) və 4-cü genotiplə törədilən xəstəlik müalicəyə çətin məruz qalır.
-
- Bundan əlavə, C hepatiti virusunun 100-ə yaxın subtipləri müəyyən edilmişdir ki, onların RNT-si nukleotid ardıcılığına görə 25% dən çox fərqlənir.
- Eləcə də virusun küllü miqdarda kvazinövləri var ki, onların RNT-si nukleotid ardıcılığına görə 15% dən çox fərqlənir (məs., bir pasiyentdə kvazinövlərin sayı milyonlarla ola bilər).

C hepatitin epidemiologiyası

- C hepatiti - antroponoz infeksiyasıdır.
- İnfeksiya mənbəyi - kəskin və xroniki C hepatitli xəstələrdir.
- Yoluxma yolları - B hepatitinə analojidir, lakin yoluxuculuq indeksi B hepatiti ilə müqayisədə 2 dəfə aşağıdır, çünki qanda və digər bioloji mayelərdə virusun konsentrasiyası nisbətən aşağıdır. ona görə də cinsi yolla yoluxma 10%-dən, vertikal yolla yoluxma isə 5-7%-dən azdır.
- Risk qrupları - B hepatitində olduğu kimidir.



HCV is transmitted primarily through blood-to-blood contact:



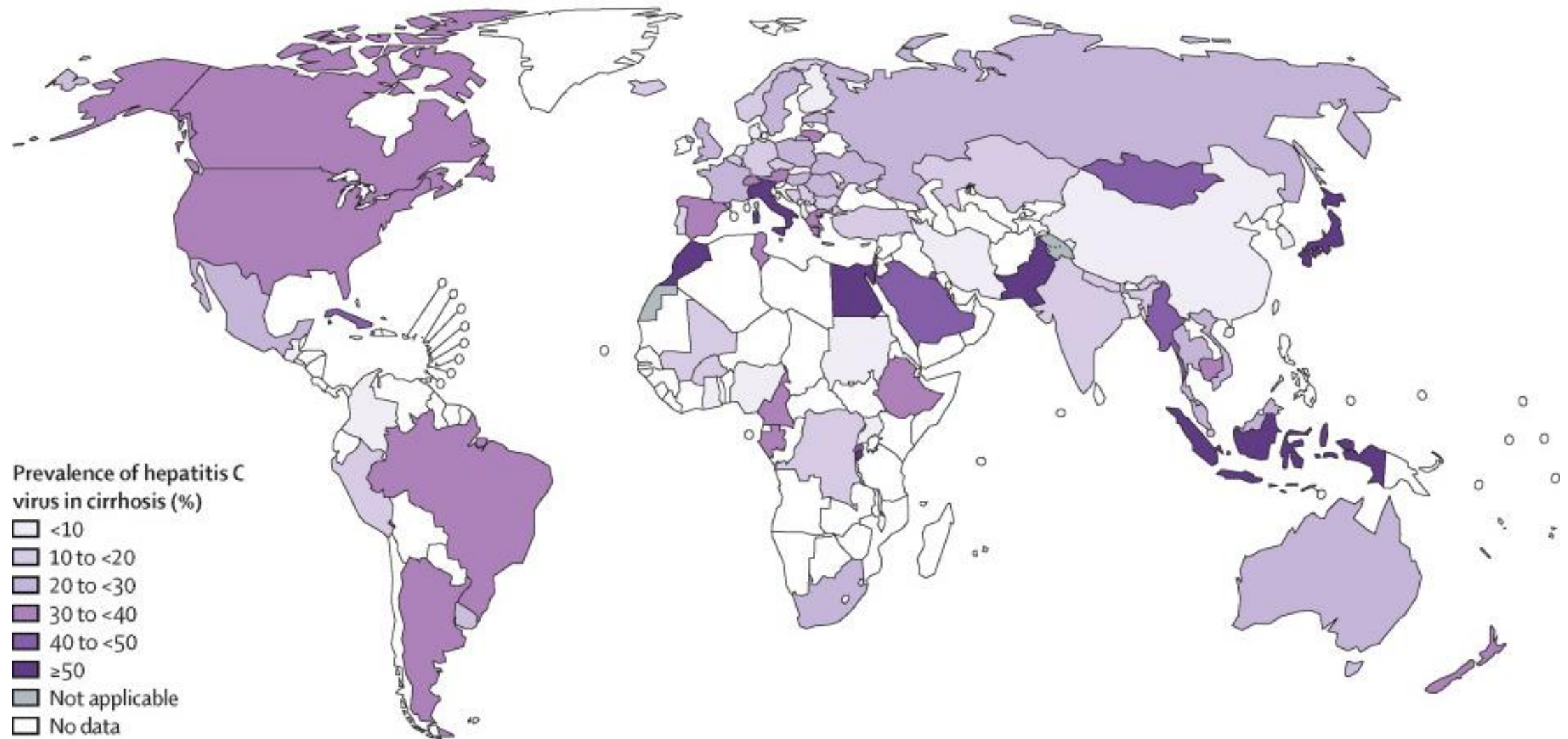
- injection drug use
- needle stick injury
- blood transfusion
- unsanitary tattooing or piercing
- high risk sexual contacts



Xəstəlik transplasentar yolla anadan dölə B hepatitində olduğundan daha az hallarda (3-10%) ötürülür, ana südündən südəmə uşaqlara virusun yoluxma riski müəyyənləşdirilməmişdir.

C hepatitin epidemiyasy (2022)

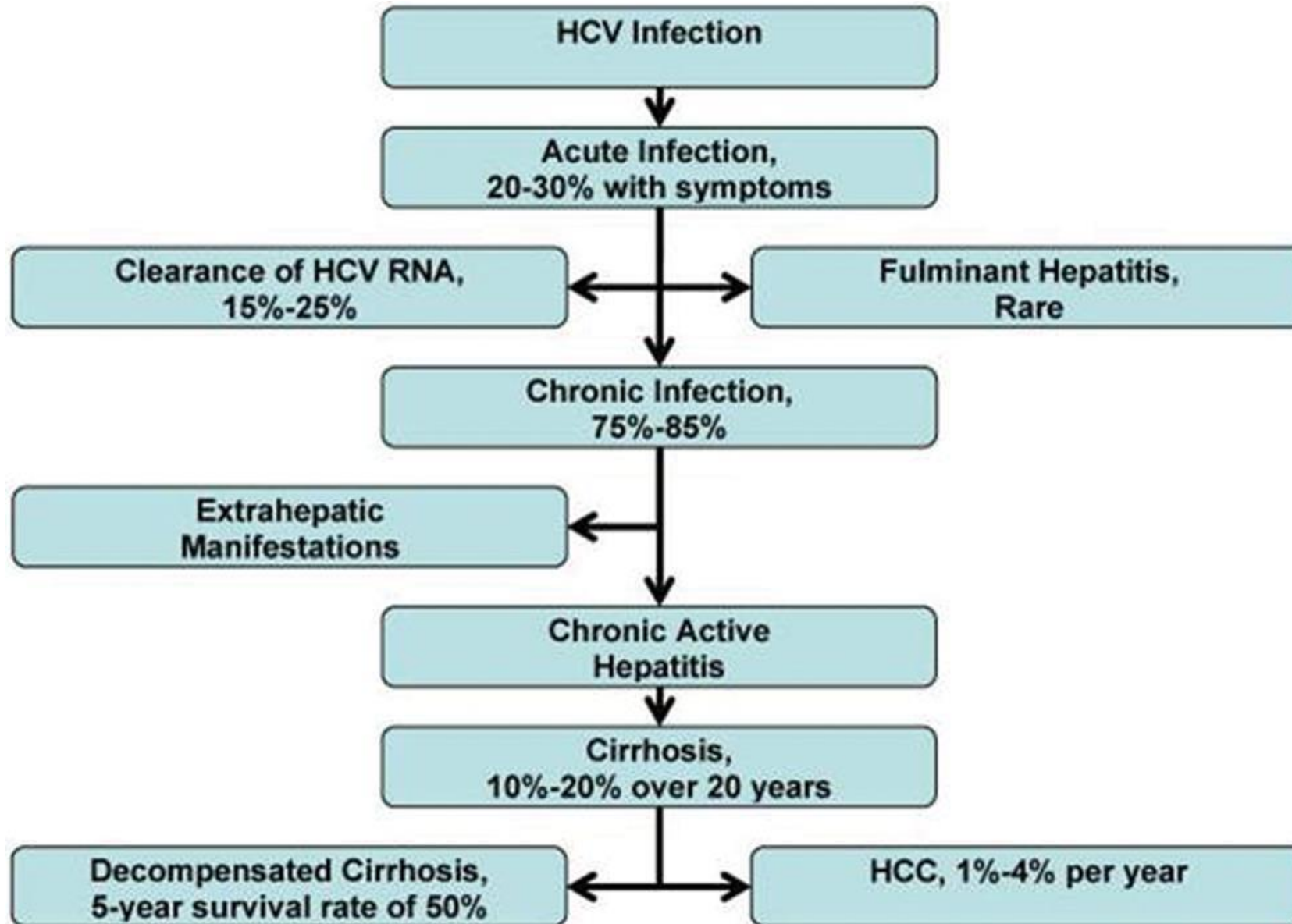
B



C hepatitinin patogenezi

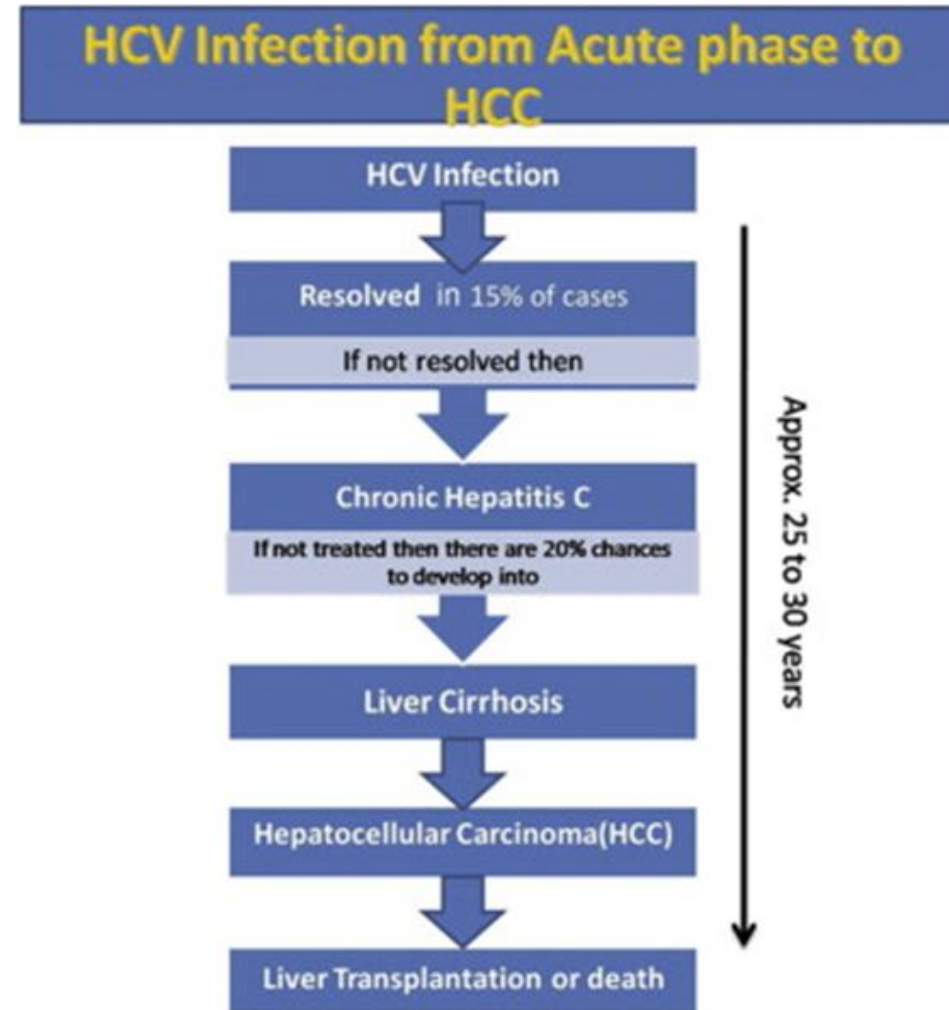
- Qana daxil olan virus bütün orqanizmə yayılır.
- Qaraciyərdə virus hepatositlərə yapışır və onlara nüfuz edir.
- Hepatositlərin içərisində virusun çoxalması baş verir, bunun nəticəsində hepatositlərin funksiyaları pozulur.
- Hepatositlərdən yeni viral hissəciklər çıxır və yeni qaraciyər hüceyrələrinə yoluxur.
- Progressiv qaraciyər zədələnməsi tez-tez asimptomatıkdir, klinik olaraq yalnız qaraciyər sirozu və ya hepatoselüler karsinoma mərhələsində özünü göstərir.
- Hepatit C virusu digər hüceyrələrdə də çoxala bilər (ekstrahepatik replikasiya): mononüklear hüceyrələr, sümük ilişi, ekzokrin vəzilərin epitel hüceyrələri, damar endotelisi.

HCV-infeksiyanın gedişi

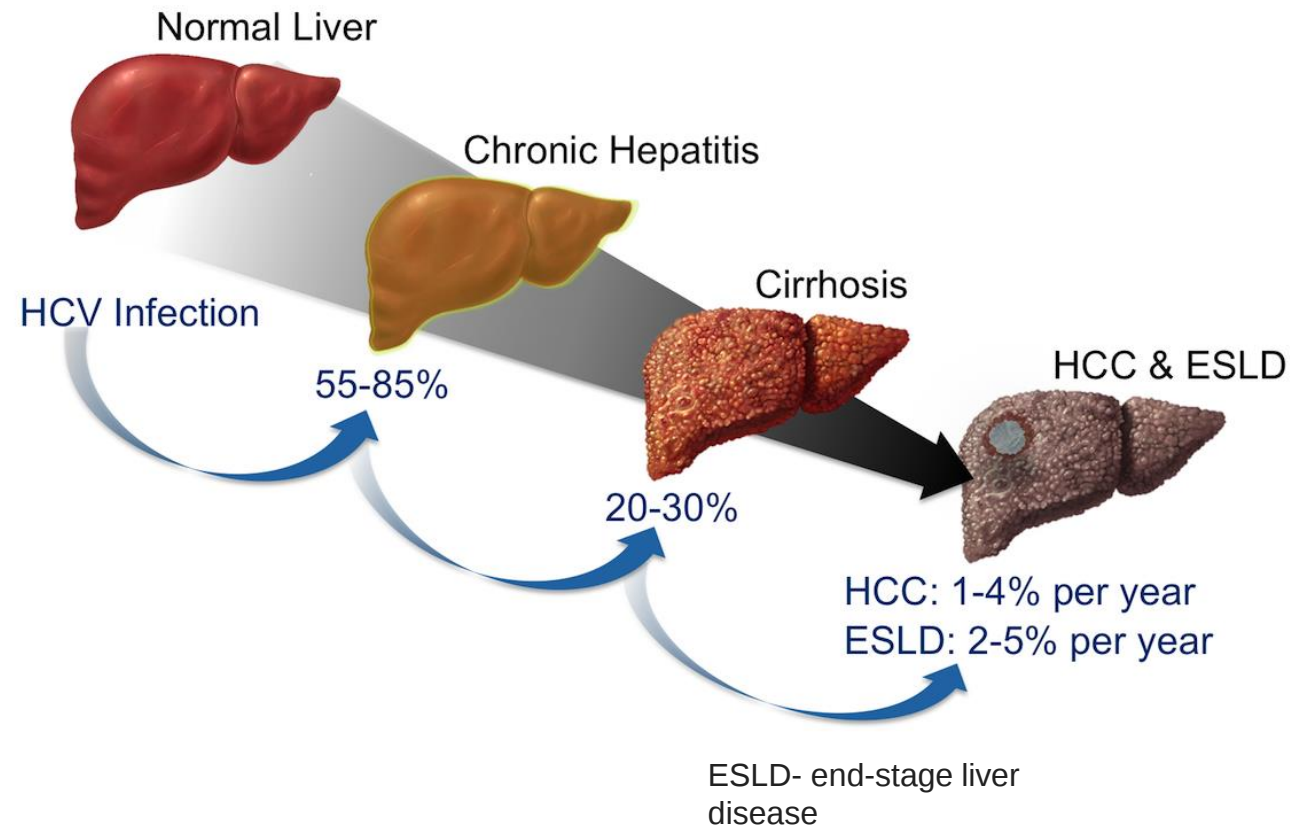
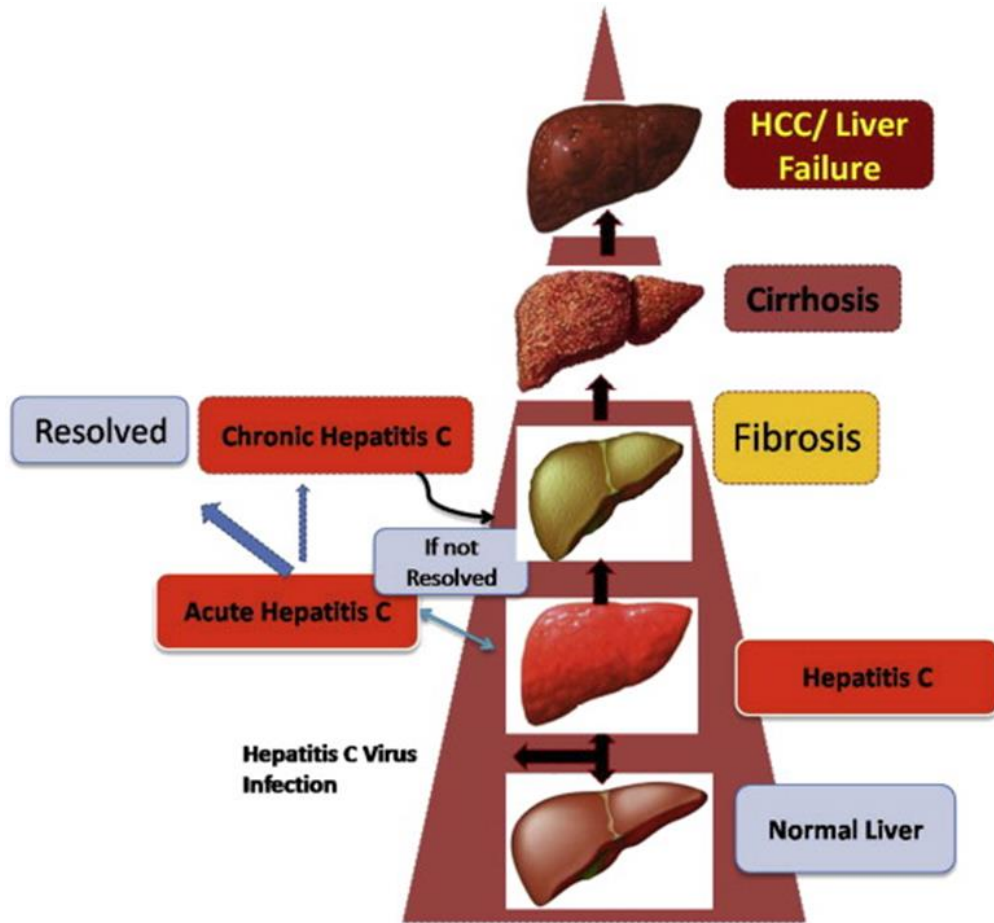


CHV-infeksiyasının klinik gedişi

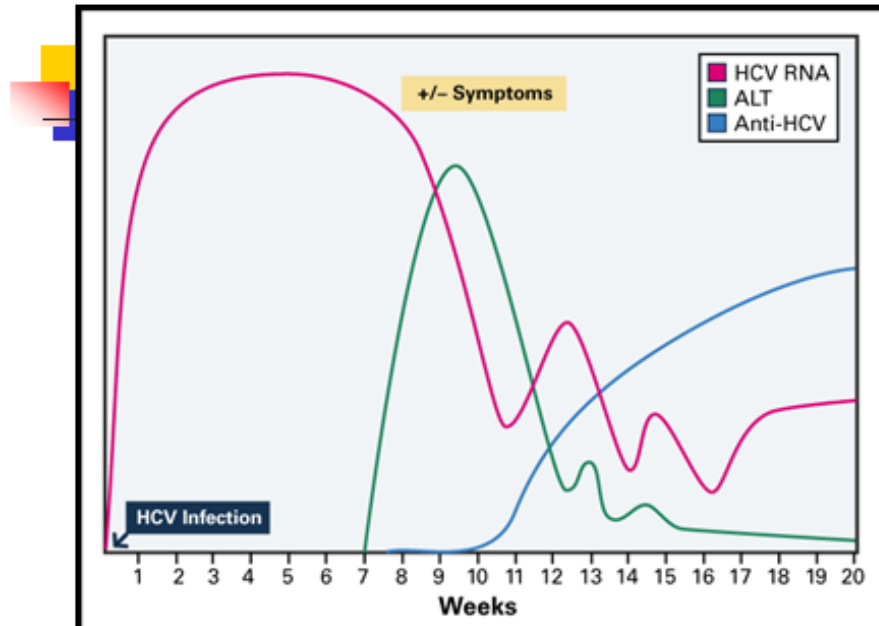
- C virus hepatiti kəskin və xroniki infeksiya formasında rast gəlinir.
- İnkubasiya dövrü -15-150 gündür.
- Yoluxmuş şəxslərin təxminən 15-45%-i yoluxmadan sonra 6 ay ərzində heç bir müalicə olmadan virusdan spontan şəkildə azad olunurlar.
- Qalan 55-85% şəxslərdə xroniki CHV-infeksiyası inkişaf edir.
- Xroniki CHV-infeksiyası olan insanlar qaraciyər sirrozu riski 20 il müddətində 15-30% təşkil edir.



CHV-infeksiyası zamanı qaraciyərdə baş verən dəyişikliklər



CVH-infeksiyasının seroloji markerləri



C hepatitinin mikrobioloji diaqnostikası

Xəstənin qan zərdabında və ya plazmada aşağıdakı markerlər təyin edilir:

1. Virus RNT-si (HCV-RNT) - ZPR üsulu ilə;
2. Virusə qarşı anticisimlər (anti-HCV İgM, anti-İgG) – İFA üsulu ilə.

C hepatitin müalicəsi

- Birincili CVH infeksiyası her zaman müalicə tələb etmir, çünki xəstələrin immun sistemi özü virusla uğurla mübarizə aparır.
- Bununla belə, hepatit C xroniki hala keçmiş xəstələrdə müalicə göstərişdir.
- ÜST əsasən pangenotipik virus əleyhinə preparatlarla birbaşa təsir göstərən terapiyanı (PPPT) məsləhət görür.
- PPPT CHV-yə yoluxmuş şəxslərin əksəriyyətini müalicə edir, müalicə kursu qısadır (adətən 12-24 həftə).
- Pangenotipik PPPT üçün ən çox istifadə edilən və ucuz müalicə kursu **Sofosbuvir və Daklatasvirin** istifadəsi ilə aparılır.

Profilaktika

Hal-hazırda effektiv C hepatiti peyvəndi yoxdur; ona görə də infeksiyanın qarşısının alınması tibb müəssisələrində, eləcə də yüksək risk qruplarında yoluxma riskini azaltmaqdır.

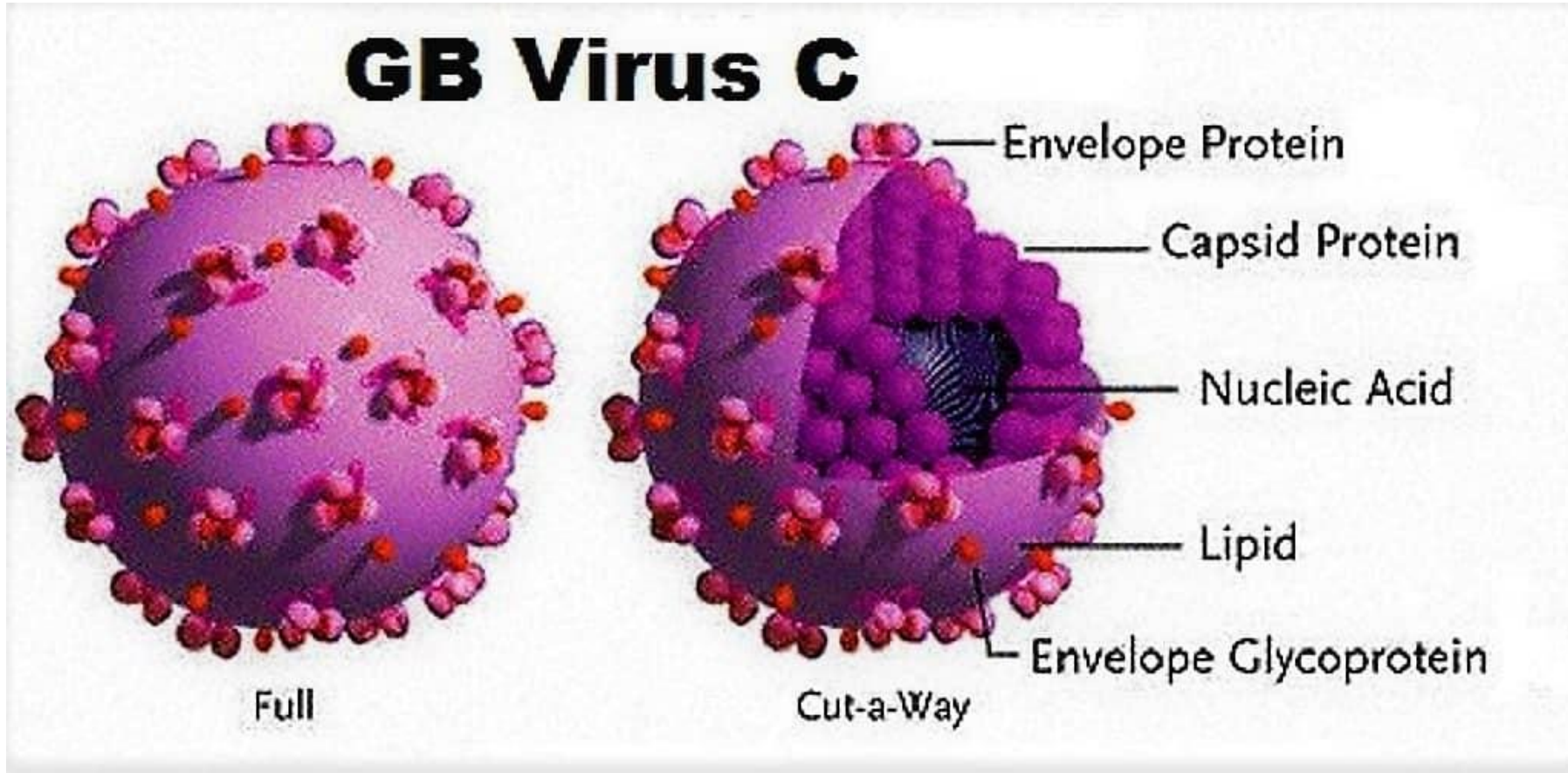
C hepatitinə qarşı peyvəndinin yaradılmasında əsas maneə - C hepatiti virusunun yüksək mutasiya qabiliyyəti və bununla da genetik dəyişkənlikdir.

G hepatiti virusu (Pegivirus A)



- **Pegivirus A** (əvvəllər G virus hepatiti) —parenteral ötürülmə mexanizminə malik olan virusdur.
- GHV-infeksiyasının yeganə klinik təzahürü – İİV-li xəstələrin GHV-ya yoluxdukdan sonra müqavimətin artması.
- Digər simptomlar hələ ki, bu virusla əlaqələndirilməyib. Başqa sözlə, digər hepatit viruslarında fərqli olaraq GHV-C patogen deyil.
- **Tarix**
- 1966-cı ildə cərrah Corc Barker (buna görə GB adlandırılıb) virus hepatiti keçirmişdir, törədici o zamana məlum olan heç bir hepatit virusuna aid edilməmişdir. Həkimin isminin baş hərflərinə görə virus GB adlandırılmışdır.
- Sonrakı tədqiqatlar bu virusun heterogenliyini göstərdi. Ona oxşar, lakin eyni olmayan viruslar serum hepatiti olanların qandan ilə təcrid olunmuşdur.

G hepatitis virusunun quruluşu



- GBV - **Flaviviridae** fəsiləsinin **Pegivirus** cinsinə aiddir.
- Pegivirus A – təksaplı RNT tərkibliidir.
- Onun 2 struktur (E1 və E2) və 4 qeyri-struktur (NS2-NS5) proteinləri var.
- Virusun əsas xüsusiyyəti onun özək (cor) zülalının ya qüsurlu olması ya da taməməən olmamasıdır.
- Virusun 6 genotipi var (1-6).

G hepatitinin epidemiologiyası və diaqnostikası

- Şerti sağlam insanlarda GHV-in aşkarlanma tezliyi 20% təşkil edir.
 - GHV-in aşkarlanması onun qaraciyərin zədələnməsində etioloji rolunu birmənalı şəkildə göstərmir.
 - Ətraf mühitdə dözümlü deyil, qaynadıldıqda dərhal məhv olur.
 - Patogenin ötürülmə mexanizmi - parenteraldır.
-
- GHV-in əsas diaqnostik markeri GHV-RNT-dir.
 - GHV-nun laborator diaqnozu molekulyar-bioloji tədqiqat metodlarından istifadə etməklə təsdiq olunur - qan zərdabında və ya plazmada virus RNT-nin (GHV-RNT) ZPR ilə müəyyən edilməsi.

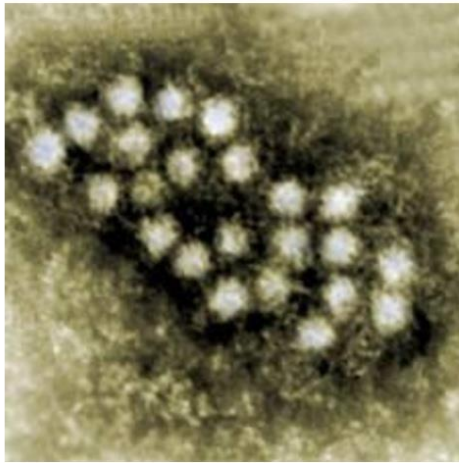


Figure 3: Electron microscopy of TTV

TTV hepatiti virusu

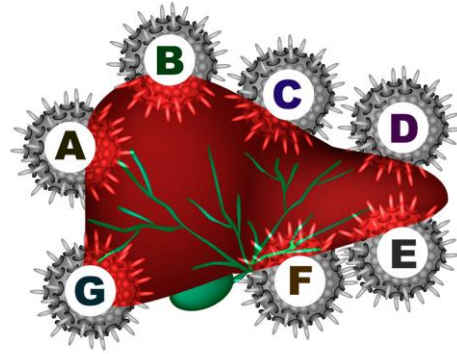
- TTV hepatiti virusu ilk dəfə 1997-ci ildə qanköçürmədən sonra inkişaf edən 5 posttransfuzion hepatit halının öyrənilməsi zamanı təsvir edilmişdir (T. Nishizawa, H. Okamoto və həmkarları). O zaman yeni patogenin DNT-sini müəyyən etmək mümkün olmuşdur. Virusunu ilk dəfə posttransfuzion hepatitli xəstələrdən əldə edildiyi üçün onu qan köçürməklə yoluxulan virus - **transfusion transmitted virus** adlandırıldı.
- Virus DNT tərkibliidir. Ölçüsü 30-50 nm, dairəvi genomu var, **3500-4000 nukleotiddən** ibarətdir. **TTV genomu tək zəncirli DNT** ilə təmsil olunur. TTV **Cirroviridae** fəsiləsinə aiddir. Virusun 16 genopi aşkar edilmişdir.
- **Yayılması.** Avropa ölkələrində TTV-DNT-nin aşkarlanma göstəricisi 1,9-16,7%, Asiya ölkələrində 11-42%, ABŞ-da 1,0-10%, Cənubi Amerika ölkələrində 10-62% , əksər Afrika ölkələrində 44-83% təşkil edir.
- Xəstələrin qan zərdabında və nəcisində TTV DNT-nin aşkarlanması, TTV-nin enteral yolla ötürülməsini ehtimal edir.

SEN hepatiti virusu

- SEN- virusu ilk dəfə 1999-cu ildə sənədləşdirilmiş, 2000-ci ildə virusun kəşfi üçün beynəlxalq patent verilmişdir. Virusun adlandırılması ənənəvi üsulla ilk xəstənin adının baş hərfi ilə təyin edilmişdir.
- SEN-virusu **qışasız virusdur, halqaşəkilli təksaplı DNT tərkibli**dir. Fiziki-kimyəvi və struktur xüsusiyyətlərinə əsasən, SEN virusu **Circoviridae** ailəsinə aid edilir. Onun 8 genotipi var, ən çox aşkar edilən genotiplər D və H-dır
- Dünyanın müxtəlif ölkələrində və regionlarında aparılan tədqiqatlar müxtəlif əhali qrupları arasında virusun yüksək səviyyədə yayılmasını göstərib.
- Daha çox ürək əməliyyatı keçirmiş, qan köçürülmüş və sonradan nə A nə E kəskin hepatit ilə xəstələnənlərdə (83,3%), xroniki nə A nə E hepatiti olan xəstələrdə (68%) aşkar edilmişdir.
- Hepatitə parenteral yoluxma riski yüksək olan şəxslərdə SEN-DNT -nin aşkarlanma tezliyi donorlarda müqayisədə 2-3 dəfə çoxdur.

Viruslu hepatitlər və onların törədiciləri

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	Circinoviridae	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.