

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
“Уральский государственный медицинский университет”
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии**

Литусов Н.В.

Пикорнавирусы

Иллюстрированное учебное пособие

**Екатеринбург
2017**

УДК 579

Рецензент: профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО УГМУ доктор медицинских наук профессор Слободенюк А.В.

Литусов Н.В. Пикорнавирусы. Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: УГМУ, 2017. – 33 с.

Иллюстрированное учебное пособие “Пикорнавирусы” подготовлено в качестве информационного сопровождения самостоятельной работы студентов, изучающих частную вирусологию. Учебное пособие разработано в соответствии с требованиями ФГОС ВО и рабочих программ по микробиологии и вирусологии.

В иллюстрированном учебном пособии приводятся сведения о таксономическом положении, структуре, особенностях строения, репродукции пикорнавирусов, клинике, диагностике, лечении и профилактике вызываемых ими заболеваний. Пособие содержит вопросы для контроля усвоения материала и тренировочные тестовые задания. Пособие снабжено иллюстрациями, помогающими усваивать изучаемый материал.

Иллюстрированное учебное пособие предназначено для работы студентов как при подготовке к практическим занятиям, так и непосредственно на практических занятиях.

© ФГБОУ ВО УГМУ, 2017

© Литусов Н.В.

Содержание

Структура и репродукция пикорнавирусов	4
1. Энтеровирусы	6
1.1. Вирусы полиомиелита	8
1.2. Вирусы Коксаки.....	18
1.3. Вирусы группы ЕСНО	20
2. Риновирусы	21
3. Вирус гепатита А.....	22
Вопросы для контроля усвоения материала	27
Тренировочные тесты	27
Литература	32

Структура и репродукция пикорнавирусов

Picornaviridae (исп. *pico* - малый, *rna* - рибонуклеиновая кислота, *virus* – вирус) - семейство безоболочечных вирусов, содержащих однонитевую плюс РНК. Семейство *Picornaviridae* относится к порядку *Picornavirales*. По данным Международного комитета по таксономии вирусов, семейство *Picornaviridae* по состоянию на март 2017 г. насчитывало 35 родов.

Актуальными для медицинской практики являются представители родов *Enterovirus* (13 видов), *Aphthovirus* (4 вида), *Hepatovirus* (9 видов), *Cardiovirus* (3 вида), *Parechovirus* (4 вида), *Rhinovirus* (3 вида).

Пикорнавирусы относятся к мелким просто организованным плюс-РНК-содержащим вирусам. Диаметр вирусной частицы - 27-30 нм. Вирион имеет икосаэдрический капсид, который состоит из 12 пятиугольников (пентамеров). Каждый из пентамеров в свою очередь состоит из 5 белковых субъединиц - протомеров. Протомеры образованы 4 вирусными полипептидами: VP1, VP2, VP3, VP4 (рисунок 1).

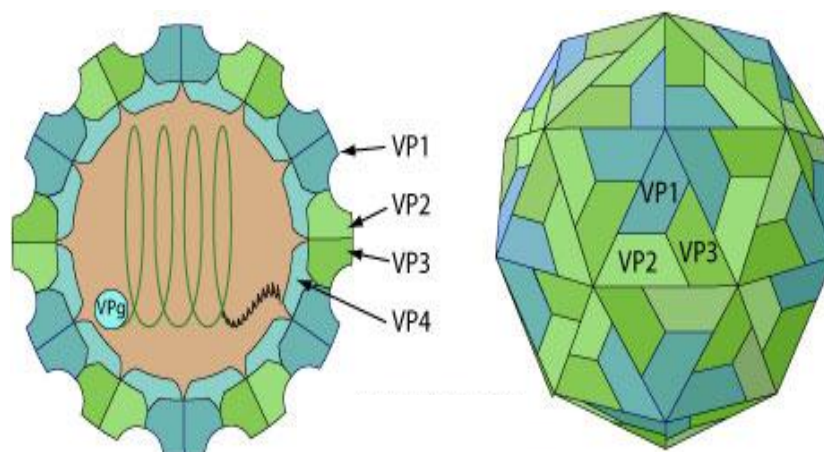


Рисунок 1 – Строение пикорнавирусов (заимствовано с сайта ViralZone).

Репродукция пикорнавирусов происходит в цитоплазме инфицированных клеток (рисунок 2). После взаимодействия вируса с клеточными рецепторами вирусный геном поступает внутрь клетки двумя путями. Одни пикорнавирусы проникают внутрь клетки путем эндоцитоза (1'), другие инъецируют РНК через цитоплазматическую мембрану клетки (1). Поступивший в клетку путем эндоцитоза вирус высвобождает нуклеиновую кислоту в цитоплазму клетки (2). Вирусная РНК пикорнавирусов выступает в качестве иРНК для синтеза полипротеина (3). Молекула полипротеина расщепляется на структурные белки дочерних вирионов и РНК-зависимую полимеразу (4). РНК-зависимая полимеразу принимает непосредственное участие в синтезе молекулы минус-РНК с матрицы вирусной плюс-РНК. Синтезированная минус-РНК служит матрицей для репликации генома дочерних вирионов (5). Структурные белки собираются в капсид, в который включается геном (6). Выход дочерних вирионов из клетки происходит путем ее лизиса.

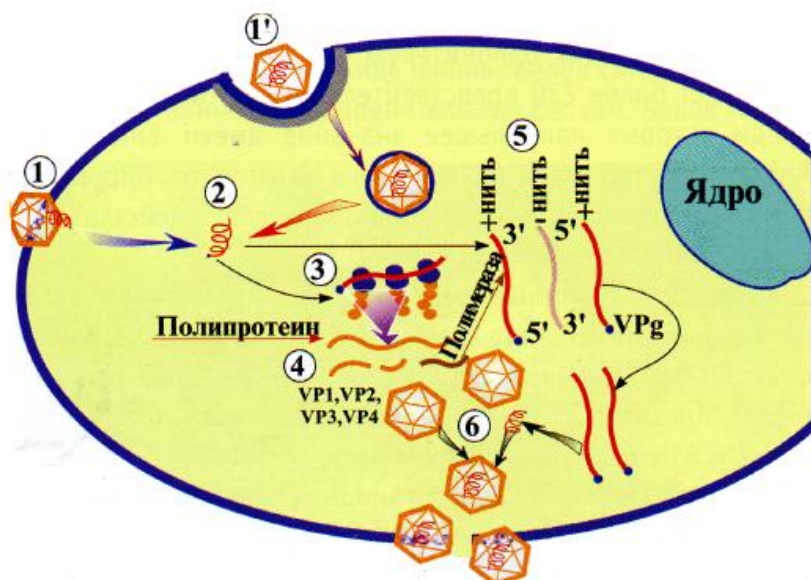


Рисунок 2 – Репродукция пикорнавирусов (Воробьев А.А., Быков А.С., 2003 г.).
Пояснения в тексте.

Геном пикорнавирусов кодирует около 10 белков, обеспечивающих репликацию вирусной РНК, перепрограммирование клетки и сборку зрелых вирионов. Геном пикорнавирусов условно подразделяют на 3 региона (P1, P2 и P3). Регион P1 кодирует структурные белки VP1, VP2, VP3, VP4. Регионы P2 и P3 кодируют белки, необходимые для перепрограммирования клетки и репликации, в том числе VPg, РНК-полимеразу и протеазу. Строение генома пикорнавирусов представлено на рисунке 3.

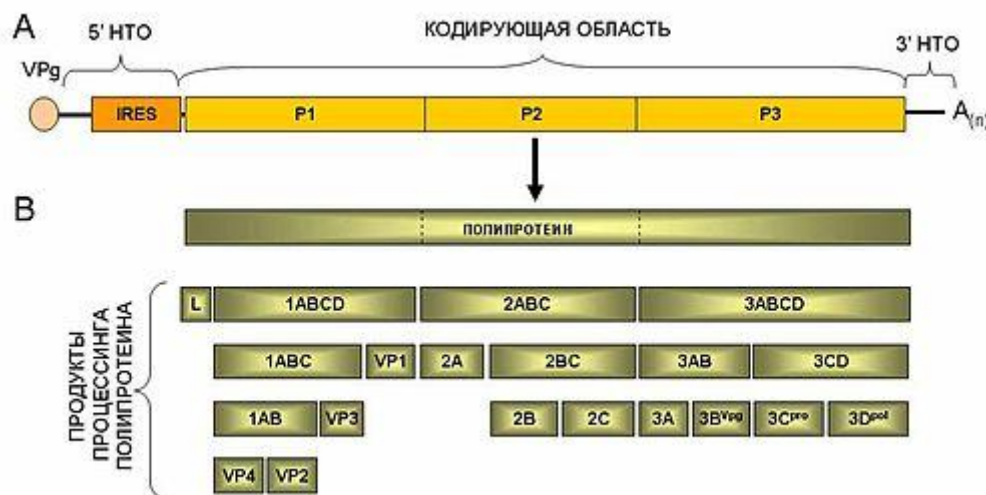


Рисунок 3 – Общая схема строения геномной РНК (А) и процессинга полипротеина пикорнавирусов (В). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Пикорнавирусы вызывают у человека поражения органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, нервной системы, печени, глаз, сердца и других органов.

1. Энтеровирусы

Энтеровирусы (греч. *enteron* - кишка) представляют собой группу вирусов, проникающих в организм человека преимущественно через желудочно-кишечный тракт и вызывающих разнообразные по клиническим проявлениям болезни.

Таксономическое положение. Энтеровирусы являются плюс-РНК-содержащими вирусами, относящимися к порядку *Picornavirales*, семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*. До 2017 г. этот род включал в себя полиовирусы (вирусы полиомиелита), вирусы Коксаки А и В, вирусы ЭСНО и энтеровирусы человека серотипов 68-71. По данным Международного комитета по таксономии вирусов, по состоянию на март 2017 г. род *Enterovirus* включает 13 видов: *Enterovirus A* (субтип *Coxsackie A virus*), В (субтип *Coxsackie B virus – Echovirus*), С (субтип *Poliovirus*), D, E, F, G, H, I, J и *Rhinovirus A, B, C*.

Морфология и химический состав. Энтеровирусы представляют собой мелкие просто организованные вирусы сферической формы диаметром 20-30 нм. Они не имеют суперкапсида (рисунок 4).

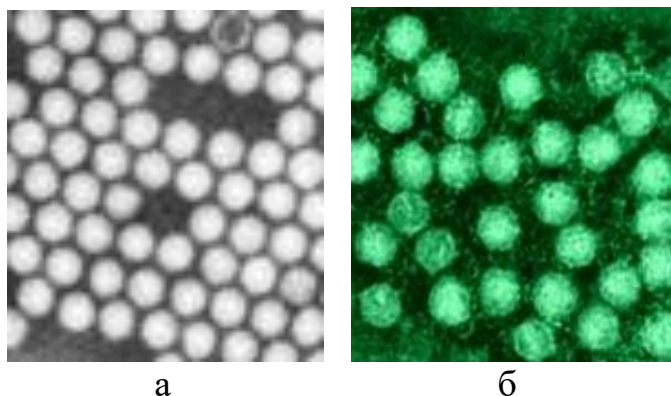


Рисунок 4 – Морфология энтеровирусов, электронная микроскопия (а) и компьютерная визуализация (б). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Геном энтеровирусов представлен несегментированной однонитевой молекулой плюс-РНК, связанной с белком VPg. Вирусная плюс-РНК в инфицированной клетке выступает в качестве иРНК и кодирует синтез полипротеина, который в последующем расщепляется на отдельные белки. Снаружи геном окружен капсидом в виде двадцатигранника, то есть нуклеокапсид энтеровирусов организован по типу кубической симметрии. Капсид состоит из 12 пятиугольников (пентамеров). В состав капсида входят белки VP1, VP2, VP3, VP4. Белки VP1, VP2 и VP3 формируют наружную поверхность капсида, а белок VP4 находится с внутренней стороны капсида. Все эти белки являются производными исходного полипротеина VP0. Следовательно, по структуре энтеровирусы являются типичными представителями пикорнавирусов.

Репродукция энтеровирусов включает следующие этапы (рисунок 5):

1. Взаимодействие вируса с рецепторами на поверхности клетки. Для разных видов энтеровирусов существуют свои рецепторы. Например, вирус полиомиелита и вирусы Коксаки связываются с молекулами клеточной адгезии ICAM-1 (intercellular cell surface adhesion molecules), экспрессированными на поверхности многих клеток (эпителиальных, эндотелиальных, фибробластных), ЕСНО-вирусы серотипов 1 и 8 –

с альфа2-бета1-интегрином (VLA-2), энтеровирус серотипа 7 – с CD55 (фактором ускорения распада).

2. Проникновение вируса в клетку путем эндоцитоза.

3. Выход вирусной плюс-РНК из нуклеокапсида.

4. Синтез с геномной плюс-РНК с помощью РНК-полимеразы молекулы минус-РНК и репликация на ее основе дочерних плюс-РНК-геномов. Одновременно на матрице вирусной плюс-РНК синтезируется полипротеин VP0. Расщепление полипротеина на индивидуальные вирусные белки VP1, VP2, VP3, VP4 и VPg.

5. Сборка капсидов из структурных белков VP1, VP2, VP3, VP4, включение в них геномов и образование зрелых вирионов.

6. Лизис клетки и высвобождение дочерних вирионов.

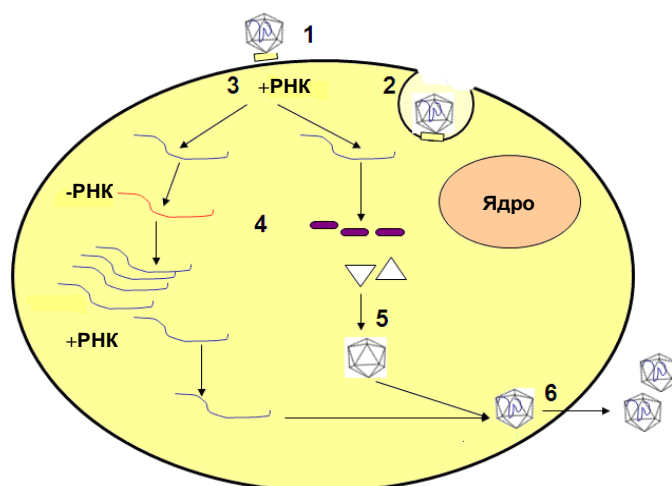


Рисунок 5 – Схема репродукции энтеровирусов. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Продолжительность цикла репродукции энтеровирусов составляет 8 часов. Продуктивность – около 20 тыс. вирусных частиц из одной клетки.

Резистентность. Энтеровирусы длительно (месяцами) сохраняются в воде, почве, некоторых пищевых продуктах и на предметах обихода в широком диапазоне рН (2,5–11,0). Многие дезинфектанты (спирт, фенол, поверхностно-активные вещества) малоэффективны в отношении энтеровирусов. В составе энтеровирусов отсутствуют углеводы и липиды, поэтому они нечувствительны к эфиру и другим растворителям жира. Энтеровирусы погибают при действии УФ-лучей, окислителей, формалина. При кипячении они погибают в течение нескольких секунд.

Культивирование. Большинство энтеровирусов (за исключением вирусов Коксаки А) хорошо репродуцируется в культурах клеток из тканей человека. Репродукция сопровождается цитопатическим эффектом. В культурах клеток под агаровым покрытием энтеровирусы образуют бляшки.

Патогенез. Возбудители инфекции проникают в организм человека через слизистые оболочки носоглотки и тонкой кишки, размножаются в эпителиальных клетках и регионарных лимфатических узлах, затем попадают в кровь. Последующее распространение вирусов определяется их свойствами и состоянием больного (рисунок 6).

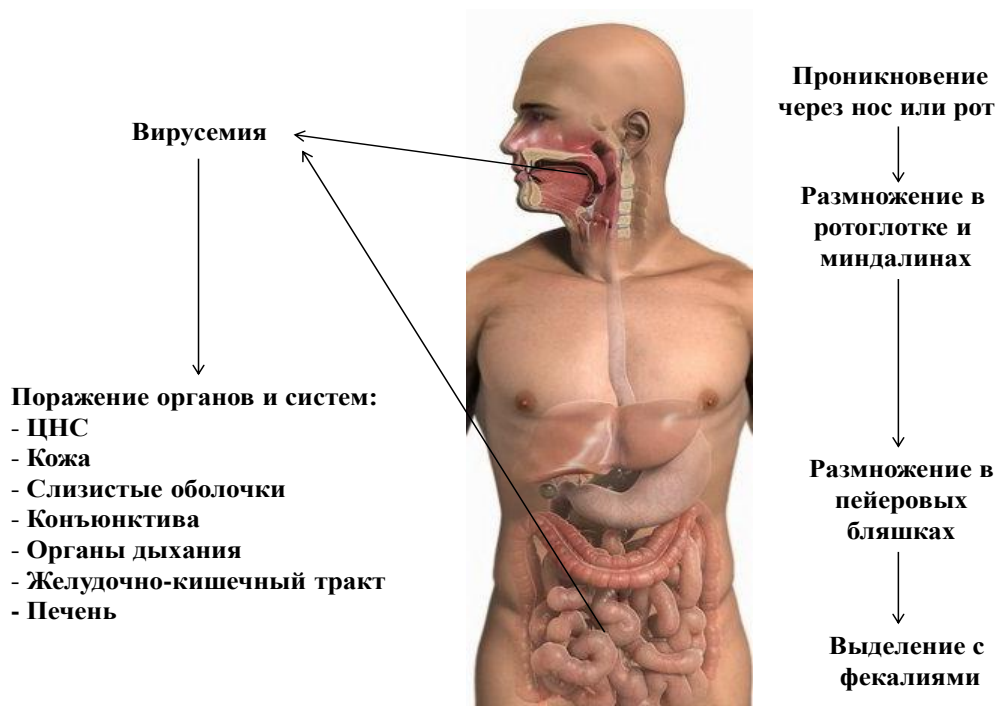


Рисунок 6 – Патогенез энтеровирусной инфекции.

Энтеровирусы поражают различные органы и ткани:

- ЦНС (полиомиелит, полиомиелитоподобные заболевания);
- органы дыхания (острые респираторные заболевания);
- пищеварительный тракт (гастроэнтерит, диарея);
- кожу и слизистые оболочки (конъюнктивит, лихорадочные заболевания с сыпью и без нее) и др.

1.1. Вирусы полиомиелита

Полиомиелит (болезнь Хейне-Медина, детский спинномозговой паралич) - острое вирусное заболевание с поражением серого вещества спинного мозга и ствола головного мозга. Поражение спинного и головного мозга приводит к развитию вялых параличей и парезов мышц рук, ног и туловища. Название заболевания происходит от греческих слов *polios* - серый и *myelos* – спинной мозг, что отражает поражение возбудителем серого вещества спинного мозга. Полиомиелит является типичным антропонозом.

Заболевание впервые было описано немецким ортопедом Я. Хейне в 1840 г. под названием “спинальный детский паралич”. Первую эпидемию полиомиелита в Швеции описал в 1890 г. педиатр К.О. Медин (рисунок 7).



А

Б

Рисунок 7 – А - Якоб Хейне (Jakob van Heine, 1800-1879 гг.); Б – Карл Оскар Медин (Karl Oskar Medin, (1847-1927 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Болеют преимущественно дети. Заболевание в ряде случаев заканчивается стойкими вялыми параличами конечностей. Однако возможно заболевание и взрослых. Классическим примером полиомиелита у взрослых является заболевание 32-го президента США Ф.Д. Рузвельта в 1921 г. в возрасте 39 лет (рисунок 8).

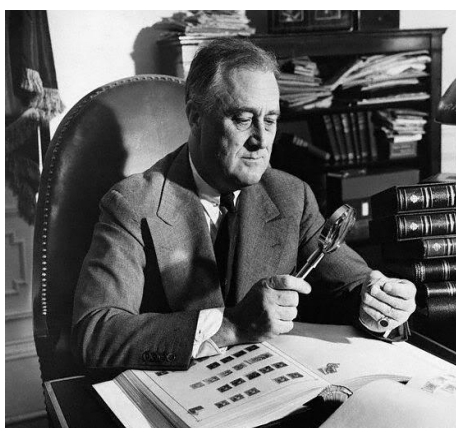


Рисунок 8 – Франклин Делано Рузвельт (Franklin Delano Roosevelt, 1882 – 1945 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Вирус полиомиелита выделили в 1909 г. английские врачи К. Ландштейнер (рисунок 9) и Эрвин Поппер из спинного и продолговатого мозга обезьяны, зараженной внутрибрюшинно суспензией, приготовленной из тканей спинного мозга ребенка, погибшего от полиомиелита.



Рисунок 9 - Карл Ландштейнер (Karl Landsteiner, 1868-1943 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Таксономическое положение. Возбудитель полиомиелита относится к порядку *Picornavirales*, семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*, виду *Enterovirus C* (субтип *Poliovirus*). По антигенному составу различают полиовирусы 1, 2 и 3 типов (серотипы PV1, PV2 и PV3), которые имеют сходное строение, однако не нейтрализуются в перекрестных реакциях. Поэтому невосприимчивость к одному из серотипов не защищает от инфекции, вызванной другими серотипами. Все серотипы патогенны для обезьян, вызывая у них заболевания, сходные с полиомиелитом человека. К виду *Enterovirus C* относятся также другие субтипы (EV-C95, EV-C96, EV-C99, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, EV-C116, EV-C117 и EV-C118), способные вызывать у человека полиомиелитоподобные заболевания.

Структура. По структуре вирусы полиомиелита являются типичными представителями рода *Enterovirus*.

Репродукция вируса полиомиелита протекает в цитоплазме инфицированной клетки. Основными этапами репродукции вируса полиомиелита являются:

- адгезия вириона на клеточном рецепторе;
- проникновение вириона в клетку путем виропексиса (вирион захватывается клеточной мембраной, которая впячивается внутрь клетки с образованием вакуоли);
- освобождение РНК от капсида;
- трансляция вирусных белков с вирионной РНК с образованием полипептида, который разрезается протеолитическими ферментами на несколько фрагментов (капсидные белки, внутренние белки, вирионные ферменты);
- синтез вирусных РНК с помощью полимеразы вируса;
- сборка и выход вирионов.

Эпидемиология. Заболевание регистрируется повсеместно. **Источник инфекции** - больной человек или носитель. **Механизмы передачи** - фекально-оральный, не исключается аэрогенный механизм. **Пути передачи** - водный, пищевой, предметно-бытовой, воздушно-капельный, воздушно-пылевой. **Входные ворота** - слизистые оболочки кишечника и носоглотки. Вирус полиомиелита появляется в отделяемом носоглотки через 36 часов, а в испражнениях - через 72 часа после заражения и обнаруживается в носоглотке в течение одной недели, а в испражнениях - в течение 3-6 недель. Наибольшее выделение вируса происходит в течение первой недели заболевания.

Заболевают преимущественно дети до 10 лет. Отмечается **летне-осенняя сезонность** заболевания.

Эпидемии полиомиелита в странах Европы наблюдались в конце XIX в. В середине XX в. полиомиелитом ежегодно заболевали десятки тысяч человек (в основном детей младшего возраста), из которых 10% погибало, а 40% становилось инвалидами. В нашей стране рост заболеваемости начался с 1953 г., а пик пришелся на 1958 г., когда число заболевших достигло 13500 человек. Всего за время эпидемии 1953-1961 гг. в СССР полиомиелитом переболело примерно 100 тысяч детей. Заболеваемость полиомиелитом резко сократилась после массовой вакцинации населения. Например, в 1988 г. в СССР заболело полиомиелитом 350000 человек, а в 2008 г. в РФ было зарегистрировано 1658 случаев.

ВОЗ с 2002 г. сертифицировала Российскую Федерацию территорией, свободной от полиомиелита. Но в 2010 г. зарегистрирован завоз вируса полиомиелита на территорию РФ из Таджикистана, где отмечалась вспышка полиомиелита. Во время вспышки в Таджикистане было зарегистрировано свыше 700 случаев заболевания, из них 458 случаев были подтверждены лабораторно (27 случаев закончились летальным исходом).

Входными воротами при полиомиелите служат слизистые оболочки верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта. Инкубационный период колеблется от 4 до 30 дней. **Первичная репродукция** вируса происходит в эпителии ротовой полости и глотки, лимфатических узлах глоточного кольца, в эпителии и пейеровых бляшках тонкого кишечника. Это обуславливает обильное выделение вирусов из носоглотки и с фекалиями еще до появления клинических симптомов болезни.

В большинстве случаев инфекция протекает бессимптомно с последующим формированием стойкого иммунитета (**инаппарантная форма** полиовирусной инфекции).

У некоторых больных вирусы из лимфатической системы проникают в кровь. Развивается **первичная вирусемия (виремия)**. В этом случае возникают симптомы заболевания, которое называется "**малой болезнью**". Отмечаются кратковременная лихорадка, фарингит, небольшой кашель, насморк. На этой стадии заболевание в большинстве случаев заканчивается (**абортивная или легкая форма** полиовирусной инфекции). Поскольку симптомы сходны с ОРЗ, а заболевание наблюдается летом, его еще называют "**летним гриппом**".

У части больных при размножении вирусов во внутренних органах развивается **повторная (основная) вирусемия**. При этом на фоне "**малой болезни**" развиваются симптомы воспаления мозговых оболочек (**менингеальная форма**). Эта форма заболевания протекает без параличей и обычно также заканчивается полным выздоровлением.

У 1-2% инфицированных лиц развивается классическая **паралитическая форма полиомиелита**. При этой форме вирусы проникают в ЦНС, где поражают клетки передних рогов спинного мозга (двигательные нейроны). В результате этого развиваются параличи мышц. Паралитическую форму чаще вызывает полиовирус серотипа 1. При накоплении в крови вируснейтрализующих антител вирус не проникает в ЦНС.

Схема патогенеза полиомиелита представлена на рисунке 10.



Рисунок 10 – Схема патогенеза полиомиелита.

Клиника. Паралитическая форма полиомиелита имеет следующие **периоды**:

- инкубационный период;
- продромальный период;
- “светлый промежуток”;
- препаралитический период;
- период развития параличей;
- период реконвалесценции.

Инкубационный период составляет 2-3 недели. Для **продромального периода** характерными симптомами являются субфебрилитет, общее недомогание, фарингит (2-3 дня). Затем в течение 2-5 дней отмечается нормализация температуры, улучшение самочувствия (**светлый промежуток**). После этого наступает **препаралитический период** заболевания. Он продолжается 3-5 дней. Наблюдается вторая волна лихорадки с повышением температуры тела до 39-40°C, сильной головной болью, рвотой, адинамией, болями в спине и конечностях. **Параличи** появляются внезапно и развиваются в течение нескольких часов на фоне снижения температуры. Чаще поражаются нижние конечности.

В зависимости от локализации поражения выделяют спинальную (вялые параличи конечностей, туловища, шеи, диафрагмы), бульбарную (нарушение глотания, речи, дыхания, сердечной деятельности), энцефалитическую и смешанную формы полиомиелита. Поражение продолговатого мозга приводит к параличу дыхательного центра с летальным исходом. В случае накопления в крови вируснейтрализующих антител, блокирующих проникновение вируса в ЦНС, поражение нервной системы отсутствует.

В результате перенесенного заболевания наблюдается атрофия мышц пораженных конечностей (острый вялый паралич – **ОВП**), контрактуры суставов (рисунок 11).



Рисунок 11 – Симптомы перенесенного полиомиелита. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Одним из характерных симптомов перенесенного заболевания является деформация стопы - конская стопа (*pes equinus*). Изображение человека с характерными признаками перенесенного полиомиелита (“конская стопа”) было обнаружено на фреске одной из египетских пирамид, на которой изображен жрец храма богини Астарты Рума (1580-1350 гг. до н. э.). Поэтому считается, что полиомиелит встречался еще в глубокой древности (рисунок 12).

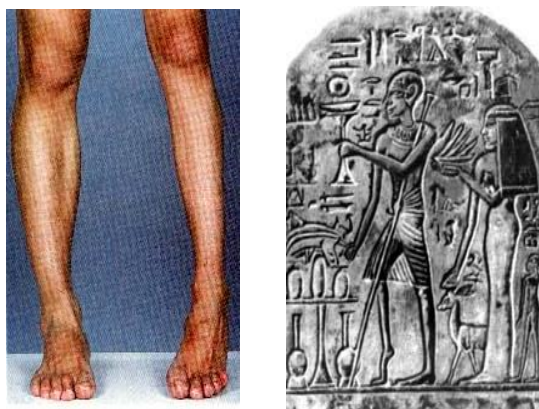


Рисунок 12 - Конская стопа при полиомиелите. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Лабораторная диагностика. Материалом для **вирусологического исследования** служат фекалии больного, носоглоточный смыв, спинномозговая жидкость, кровь. Фекалии отбираются дважды с интервалом 24-48 часов. Сыворотку крови отбирают также дважды с интервалом 2-3 недели. Исследуемым материалом заражают культуру клеток (Нер-2 или RD). О репродукции вирусов судят по цитопатическому действию (мелкозернистая деструкция клеток). После появления признаков цитопатического действия (обычно через 5-7 дней после заражения) проводят типирование вируса в РН со стандартными диагностическими сыворотками на культуре клеток (в культуру клеток вносят смесь вируса с противополополиомиелитными сыворотками, при идентичности вируса и сыворотки ЦПД не возникает). Большое значение имеет внутривидовая дифференциация вирусов, которая позволяет отличить “дикие” патогенные штаммы от вакцинных

штаммов, выделяющихся от людей, иммунизированных живой полиомиелитной вакциной. Различия между “дикими” и вакцинными штаммами выявляют с помощью ИФА, РН, а также в ПЦР.

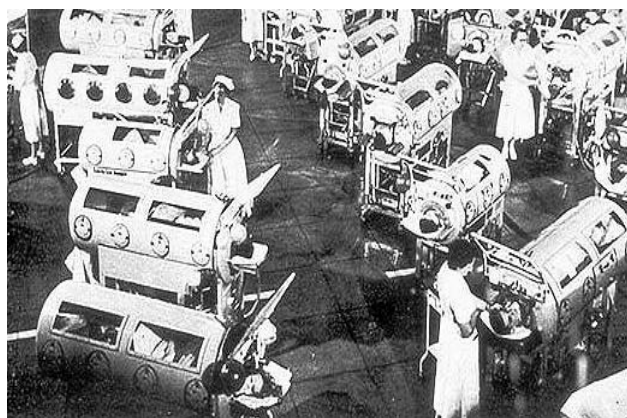
Серологическая диагностика основана на использовании сывороток больных с применением эталонных штаммов вируса в качестве диагностикума. Исследуют парные сыворотки крови от больного: первую пробу отбирают в день госпитализации, вторую - через 2-3 недели. Сыворотки исследуют в реакции нейтрализации с эталонными штаммами полиовирусов 1, 2 и 3 типов. Диагностическим признаком считают 4-кратное и более нарастание титра вируснейтрализующих антител к одному из типов полиовируса во второй пробе сыворотки. Содержание сывороточных иммуноглобулинов классов IgG, IgA, IgM определяют методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Лечение. Специфические средства лечения отсутствуют. Используется патогенетическое лечение.

Во время эпидемии полиомиелита в середине XX века в Европе при развитии паралича дыхательной мускулатуры использовали специальные приспособления для принудительного дыхания - “железные легкие” (рисунок 13).



а



б

Рисунок 13 – Железные легкие (а) и зал железных легких (б) для лечения больных полиомиелитом. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Иммунитет. После рождения ребенка в течение 3-5 недель сохраняется пассивный естественный иммунитет (трансплацентарная передача антител от матери). После перенесенной болезни остается пожизненный типоспецифический иммунитет. Иммунитет определяется, в основном, наличием вируснейтрализующих антител, среди которых важная роль принадлежит местным секреторным антителам слизистой оболочки глотки и кишечника (местный иммунитет). Эффективный местный иммунитет играет важнейшую роль в прерывании передачи “диких” вирусов и способствует вытеснению их из циркуляции.

Специфическая профилактика. Эпидемии полиомиелита охватили в 1940-1950-х г. тысячи и десятки тысяч человек, из которых 10% умирали и примерно 40% становились инвалидами. Поэтому основной мерой профилактики полиомиелита явилась иммунизация. Массовое применение вакцины против полиомиелита привело к резкому снижению заболеваемости. Для профилактики полиомиелита разработаны инактивированная и живая вакцины.

Первая **инактивированная вакцина** для профилактики полиомиелита была разработана американским ученым Д. Солком в 1953 г. Эта вакцина (инактивированная полиомиелитная вакцина - ИПВ) вводится парентерально (рисунок 14).



Рисунок 14 - Джонас Солк (Jonas Solk, 1914 – 1995 гг.) и способ введения инактивированной вакцины. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Инактивированная вакцина содержит вирус полиомиелита, убитый формалином. Парентеральное введение этой вакцины обеспечивает развитие общего гуморального иммунитета, но не формирует местной резистентности слизистых оболочек ЖКТ, поэтому инактивированная вакцина не обеспечивает надежной специфической защиты организма.

В 1956 г. американский ученый А. Сэбин получил аттенуированные штаммы вирусов полиомиелита всех трех типов путем селекции на культуре клеток. Эти штаммы использовались для производства **живой пероральной вакцины** или оральной полиомиелитной вакцины – ОПВ (рисунок 15).



а

б

Рисунок 15 - Альберт Сэбин (Albert Sabin, 1906 – 1993 гг.) демонстрирует кусочек сахара с нанесенной на него дозой вакцины (а, фото AGE/EAST NEWS) и способ введения живой полиомиелитной вакцины (б). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Преимущества и недостатки живой пероральной и инактивированной вакцин представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Преимущества и недостатки полиомиелитных вакцин

Тип вакцины	Преимущества вакцины	Недостатки вакцины
Живая пероральная вакцина, оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ)	Пожизненный иммунитет Образование секреторных IgA Удобство применения Не требует частой ревакцинации	Риск развития ВАП Бесконтрольное распространение вакцинного вируса Строгие условия хранения и транспортировки
Инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ)	Не вызывает ВАП Стабильность при длительном хранении и транспортировке	Не вызывает образования IgA Многократная ревакцинация Парентеральное введение

В настоящее время ОПВ используют с 1,5-годовалого возраста, а до этого возраста (с 3 месяцев) применяют ИПВ.

В 1958-1959 гг. отечественные ученые М.П. Чумаков и А.А. Смородинцев (рисунок 16) разработали первую пероральную живую культуральную вакцину из трех серотипов штаммов Сэбина.

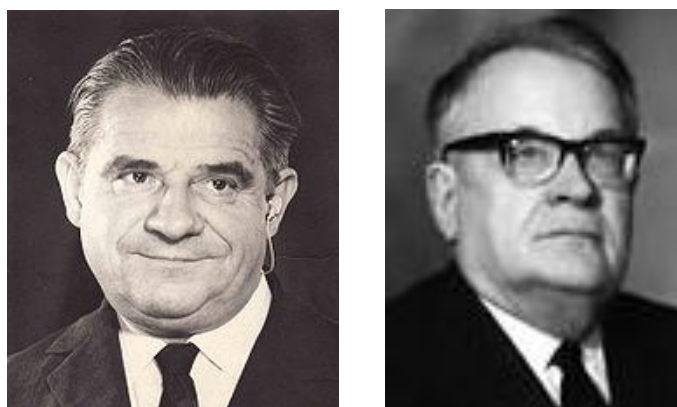


Рисунок 16 – А – Михаил Петрович Чумаков (1909 – 1993 гг.); Б – Анатолий Александрович Смородинцев (1901 – 1986 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

За цикл работ по полиомиелиту в 1963 г. М.П. Чумаков и А.А. Смородинцев были удостоены Ленинской премии. Живая полиомиелитная вакцина экспортировалась более чем в 60 стран мира.

Оральную полиомиелитную вакцину (ОПВ) используют для массовой иммунизации детей, она создает стойкий общий и местный иммунитет. У живой полиомиелитной вакцины имеются некоторые недостатки, наиболее серьезным из которых является возникновение случаев **вакциноассоциированного полиомиелита (ВАП)** у привитых детей и у лиц, контактировавших с привитыми детьми и инфицированными вирусами, выделяемыми привитыми. Показано, что у

иммунокомпетентных лиц отсутствует длительное носительство полиовируса после вакцинации, в то время как у лиц с иммунодефицитами вакцинный штамм может выделяться в течение 7-10 лет. Для профилактики ВАП используют вакцину ИПВ.

Вакцинация детей против полиомиелита в Российской Федерации проводится в соответствии с Национальным календарем прививок. Применяется следующая схема прививок: для первых двух доз используют ИПВ (в 3 и 4,5 месяца), затем переходят на ОПВ (6, 18, 20 месяцев и 14 лет). Вакцинные препараты, содержащие живую культуру вируса, производятся в России (рисунок 17)



Рисунок 17 – Вакцина полиомиелитная живая. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Используемые в России ИПВ являются импортными. В последние годы широко используются комбинированные препараты, сочетающие в себе АКДС и противополиомиелитную вакцину. В настоящее время для профилактики полиомиелита в Российской Федерации разрешены к применению такие вакцины как Имовакс Полио, Пентаксим, Тетракок (рисунок 18).



Рисунок 17 – Вакцины Имовакс Полио и Пентаксим, содержащие компонент для профилактики полиомиелита. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Вакцина Имовакс Полио представляет собой инактивированную вакцину для профилактики полиомиелита, обусловленного вирусом 1, 2 и 3 типа. Выпускается в шприцах или ампулах по 1 дозе. Вводится подкожно или внутримышечно. Вакцинация трехкратная с интервалом в 1 месяц, ревакцинация – через 1 год и затем каждые 5-10 лет.

Вакцина Пентаксим предназначена для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и гемофильной инфекции. Она содержит инактивированный вирус полиомиелита. Вакцина вводится внутримышечно в среднюю треть передне-латеральной поверхности бедра (рисунок 19).



Рисунок 19 – Введение вакцины в передне-латеральную поверхность бедра.
Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Вакцинация состоит из трех введений вакцины в 3, 4,5 и 6 месяцев. Ревакцинация – однократно в 18 месяцев.

Вакцина **Тетракок** представляет собой вакцину для профилактики дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита. Содержит инактивированную полиомиелитную вакцину. Вводится подкожно или внутримышечно. Первичная вакцинация состоит из трех инъекций с интервалом в 1 месяц. Ревакцинация – через 1 год после третьей инъекции.

Использование полиомиелитных вакцин привело в одних странах к полному исчезновению случаев полиомиелита, в других странах - к резкому снижению заболеваемости. В России случаи полиомиелита не регистрировались с 1 июля 2002 г. до 2011 г., после чего стали отмечаться завозные случаи полиомиелита.

Неспецифическая профилактика сводится к санитарно-гигиеническим мероприятиям: обеспечение населения доброкачественными водой, пищевыми продуктами, соблюдение личной гигиены; выявление больных и подозрительных на заболевание.

1.2. Вирусы Коксаки

Вирусы Коксаки являются РНК-содержащими вирусами семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus*. Они включены в состав видов *Enterovirus A* (субтип *Coxsackie A virus*), *Enterovirus B* (субтип *Coxsackie B virus*) и *Enterovirus C* (субтип *Coxsackie A virus*). Вирусы Коксаки распределяются на группы А и В и объединяют 29 серотипов: *Human coxsackievirus A1-A22, A24* и *Human coxsackievirus B1-B6*.

Вирусы названы по имени городка Коксаки в штате Нью-Йорк в США, где они были впервые выделены в 1948-1949 гг. Г. Даллдорфом (рисунок 20) из фекалий больных с симптомами заболевания, напоминающими полиомиелит.



Рисунок 20 - Гилберт Даллдорф (Gilbert Dalldorf, 1900 – 1979 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Структура вирусов Коксаки (рисунок 21) является типичной для энтеровирусов.

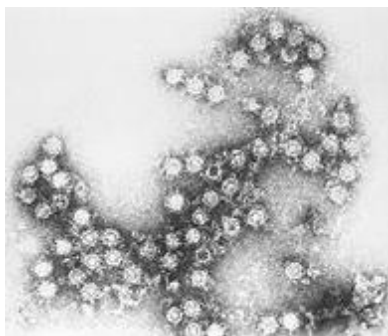


Рисунок 21 – Морфология вируса Коксаки. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Эпидемиология. Вирусы Коксаки распространены повсеместно. Рост заболеваемости отмечают в летне-осеннее время. **Источник инфекции** – инфицированный человек. **Механизмы передачи:** фекально-оральный, контактный (с отделяемым носоглотки).

Для вирусов Коксаки характерны полиорганные поражения. Они являются одними из основных возбудителей асептического менингита.

Вирусы Коксаки А вызывают у человека герпангину (герпетические высыпания на задней стенке глотки, дисфагия, лихорадка), геморрагический конъюнктивит, энтеровирусный везикулярный стоматит, заболевания верхних дыхательных путей, асептический менингит (рисунок 22).

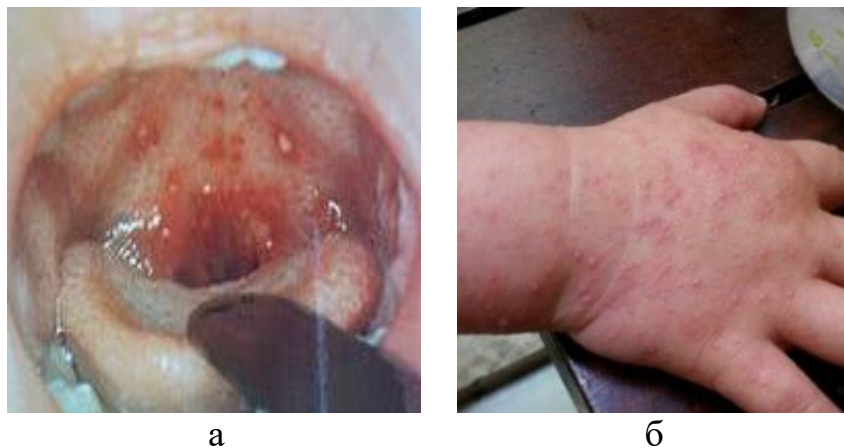


Рисунок 22 – Герпангина (а) и высыпания (б) при инфекции, вызванной вирусом Коксаки А. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В 2007 г. в Восточном Китае отмечена вспышка инфекции, вызванная вирусами Коксаки, при которой заразилось более 800 человек, 200 детей было госпитализировано, 22 ребенка погибло. В 2017 г. в Турции возникла вспышка инфекции, вызванной вирусами Коксаки, среди отдыхающих россиян. В период с 1 июля по 21 августа заболело 36 человек.

Вирусы Коксаки В вызывают полиомиелитоподобные заболевания, энцефалит, острые респираторные и кишечные инфекции, миокардит, перикардит, гепатит.

Микробиологическая диагностика инфекции, вызванной вирусом Коксаки, включает вирусологический метод, при котором вирус выделяют из фекалий или отделяемого носоглотки путем заражения культуры клеток HeLa, клеток почек обезьян или мышей-сосунков. У зараженных мышей учитывают характер патологических изменений. Вирусы идентифицируют в РТГА, РСК, РН, ИФА.

1.3. Вирусы группы ЕСНО

Таксономическое положение. Вирусы группы ЕСНО относятся к семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*, виду *Enterovirus В*, субтипу *Echovirus (ЕСНО virus)*. Они объединяют более 30 серотипов: *Human echovirus 1-9*, *Human echovirus 11-27* и *Human echovirus 29-34*. Наибольшую опасность представляют вирусы серотипов 11, 18 и 19. Свое название они получили от англ. *Enteric cytopathogenic human orphans viruses* - кишечные цитопатогенные человеческие вирусы-сироты, так как их роль в патологии человека оставалась длительное время неизвестной.

Структура. ЕСНО-вирусы являются типичными РНК-содержащими пикорнавирусами.

Вирусы ЕСНО непатогенны для лабораторных животных. У человека они вызывают ОРВИ, асептический менингит, полиомиелитоподобные заболевания, острый энтеровирусный увеит.

Острый энтеровирусный увеит характеризуется воспалением внутренних структур глаза, быстрым разрушением радужки (рисунок 23).



Рисунок 23 – Энттеровирусный увеит. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Исход увеита: у 30% детей наблюдаются осложнения в виде катаракты, глаукомы, резкого снижения остроты зрения вплоть до потери зрения.

Микробиологическая диагностика ЕСНО-вирусной инфекции проводится с помощью вирусологических и серологических методов. **Вирусологический метод** заключается в выделении вируса из цереброспинальной жидкости, фекалий, отделяемого носоглотки путем заражения культуры клеток почек обезьян. Вирусы идентифицируют в РТГА, РСК, РН, ИФА. **Серодиагностика** предусматривает выявление в сыворотке крови специфических антител. С этой целью используют РТГА, РСК, РН, ИФА.

2. Риновирусы

Таксономическое положение. Риновирусы относятся к семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*, видам *Rhinovirus A (Human rhinovirus A)*, *Rhinovirus B (Human rhinovirus B)* и *Rhinovirus C (Human rhinovirus C)*. Внутри видов по типоспецифическому антигену выделяют более 100 серотипов.

Структура. Риновирусы являются типичными РНК-содержащими пикорнавирусами (рисунок 24).

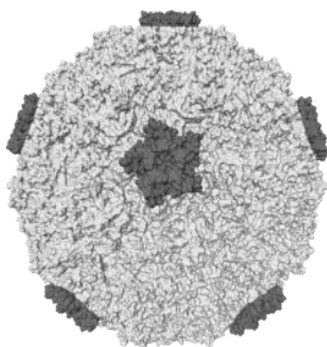


Рисунок 24 – Молекулярная поверхность риновируса с белковыми шипами. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Рецептором риновирусов является межклеточная адгезивная молекула ICAM-1, которая экспрессируется на эпителиальных клетках, фибробластах. Риновирусы могут передаваться двумя механизмами: **аэрогенным** и **контактно-бытовым**. Входными воротами служат слизистые оболочки носа, полости рта, конъюнктивы.

Инкубационный период составляет 1-5 суток. Клинически заболевание проявляется в виде острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). У детей риновирусная инфекция сопровождается лихорадкой, у взрослых повышение температуры наблюдается редко. Продолжительность заболевания составляет 5-9 суток.

Иммунитет. После риновирусной инфекции развивается невосприимчивость против гомологичного штамма сроком на 1-2 года.

Микробиологическая диагностика включает выделение вируса в культуре клеток, зараженных отделяемым со слизистой носа. Идентификацию вируса проводят с помощью РИФ и реакции нейтрализации. Противовирусные антитела выявляют в парных сыворотках крови с помощью реакции нейтрализации.

Лечение риновирусной инфекции симптоматическое.

Средства специфической **профилактики** отсутствуют ввиду большого количества сероваров возбудителя.

3. Вирус гепатита А

Вирус гепатита А вызывает острую инфекционную болезнь, характеризующуюся лихорадкой, преимущественным поражением печени, интоксикацией, желтухой. Заболевание имеет склонность к эпидемическому распространению. Гепатит А относится к группе антропонозных инфекций.

Заболевание известно с глубокой древности и описано еще Гиппократом в IV-V вв. до н. э. Вирус гепатита А открыт в 1973 г С. Фейнстоном с сотрудниками (рисунок 25).



Рисунок 25 – Стефен Фейнстон (S.M. Feinstone), справа. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Таксономическое положение. Вирус гепатита А относится к порядку *Picornavirales*, семейству *Picornaviridae*, роду *Hepatovirus*, виду *Hepatovirus A* (*Hepatitis A virus, HAV*). Вирус гепатита А имеет один серотип.

Структура. Вирус гепатита А является РНК-содержащим вирусом, просто устроенным (без суперкапсида). Вирион сферической формы (рисунок 26)

диаметром 25-30 нм. Геном вируса представлен несегментированной однонитевой плюс-РНК.

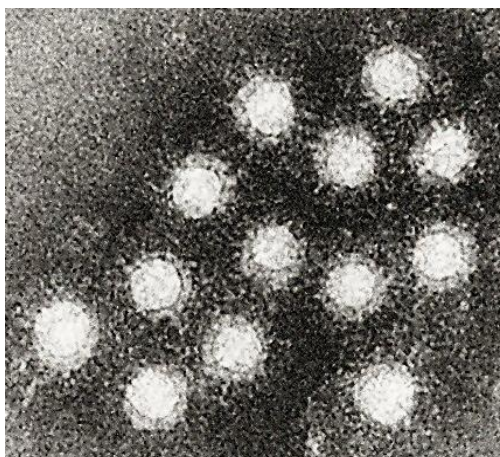


Рисунок 26 – Вирус гепатита А, электронная микроскопия. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Репродукция вируса гепатита А происходит в гепатоцитах печени (рисунок 26). Цикл репродукции вируса гепатита А включает следующие этапы (рисунок 27):

- адсорбция и проникновение вируса в гепатоциты;
- декапсидация вируса и высвобождение вирусной РНК;
- синтез вирусных белков и РНК в цитоплазме гепатоцитов, сборка вирусных частиц;
- упаковка вирионов в пузырьки и выделение их из гепатоцитов в желчные каналцы;
- растворение мембраны пузырьков в желчи, высвобождение вирусных частиц, инфицирование соседних клеток или проникновение вирусных частиц с желчью в кишечник и выделение с фекалиями;
- повреждение гепатоцитов в результате реакции Т-клеток на инфекцию.



Рисунок 27 – Репродукция вируса гепатита А. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

Схема образования вирусных белков и сборка вирионов при репродукции вируса гепатита А представлена на рисунке 28.

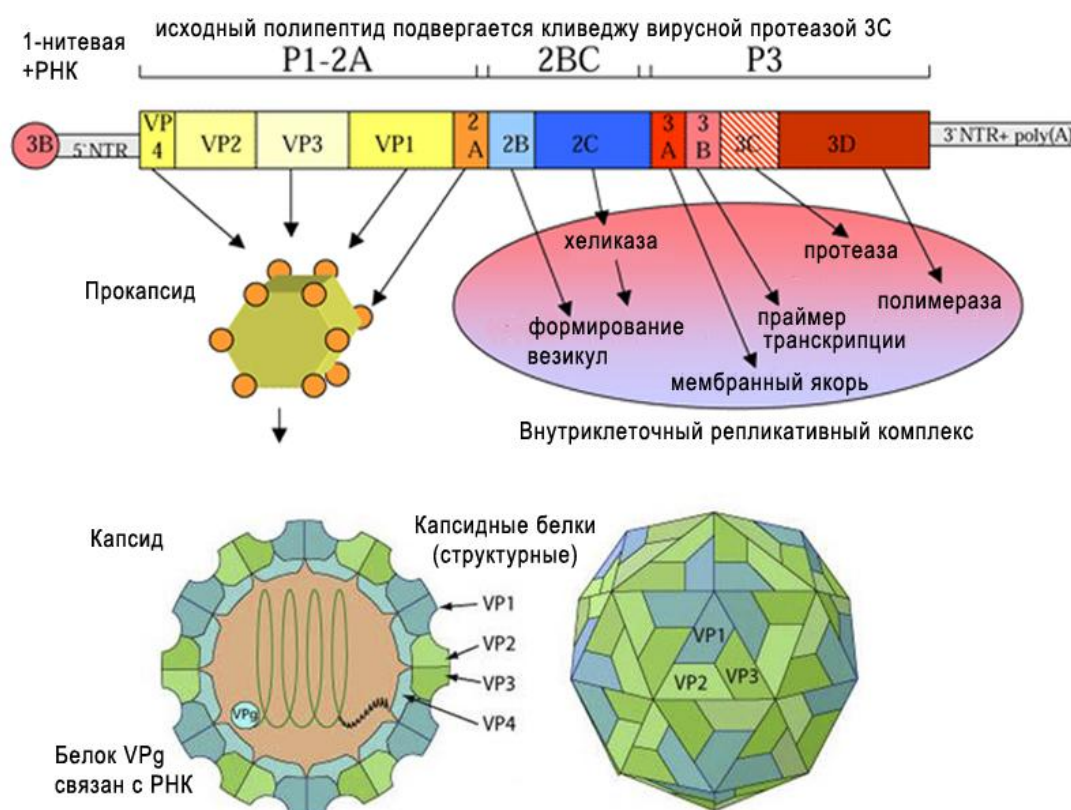


Рисунок 28 – Схема синтеза белков и сборки вируса гепатита А. Заимствовано с сайта ViralZone.

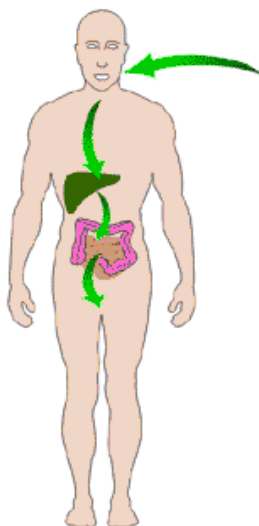
Культивирование. Вирус выращивают в культурах клеток. Цикл репродукции более длительный, чем у энтеровирусов, цитопатический эффект не выражен.

Резистентность. Вирус гепатита А сохраняется при 60°C в течение 12 часов, инактивируется при кипячении в течение 5 минут. Относительно устойчив во внешней среде (в воде, фекалиях больных).

Эпидемиология. **Источником** инфекции являются больные люди как с выраженными, так и с бессимптомными формами инфекции. **Механизм** заражения - фекально-оральный. Вирусы выделяются с фекалиями, начиная со второй половины инкубационного периода и в начале клинических проявлений: в это время больные наиболее опасны для окружающих. С появлением желтухи интенсивность выделения вирусов снижается. **Основной путь передачи** инфекции – водный. Факторами передачи являются вода, пищевые продукты, предметы обихода, грязные руки; в детских коллективах - игрушки, горшки. Вирусы способны вызывать водные и пищевые эпидемические **вспышки**. Гепатит А распространен повсеместно, но особенно в местах с дефицитом воды, плохими системами канализации и водоснабжения.

Болеют преимущественно дети в возрасте от 4 до 15 лет. Подъем заболеваемости наблюдается в летние и осенние месяцы.

Патогенез. Вирус гепатита А обладает гепатотропностью. После заражения репликация вируса происходит в эпителии и лимфоидных образованиях кишечника. Затем через портальную вену вирус проникает в печень и реплицируется в цитоплазме гепатоцитов. Повреждение гепатоцитов возникает в результате иммунопатологических механизмов. Схема патогенеза гепатита А представлена на рисунке 29.



- Проникновение вируса в организм
- Первичная репродукция вируса в эпителии
- Перенос вируса с кровью в печень и репродукция в гепатоцитах
- Разрушение гепатоцитов
- Выход в кровь билирубина, ферментов (трансаминаз), пигментов

Рисунок 29 – Патогенез гепатита А.

Клиника. Инкубационный период составляет от 15 до 50 дней, чаще около месяца. Начало заболевания острое: повышение температуры тела, тошнота, рвота. **Продромальный** (преджелтушный) период продолжается 3-4 дня. **Желтушный** период в среднем составляет от 3-4 до 14 дней. Клиническое течение заболевания, как правило, легкое, без особых осложнений. У детей до 5 лет течение заболевания обычно бессимптомное. Однако инфицированный человек является источником инфекции. Тяжелые формы заболевания отмечаются редко. Продолжительность заболевания 2-3 недели. Реконвалесценция продолжается 1-3 месяца. Хронические формы не развиваются.

Основными клиническими симптомами гепатита А являются желтуха кожи и склер, которые развиваются в результате выхода в кровоток из поврежденных гепатоцитов желчных пигментов и билирубина (рисунок 30).

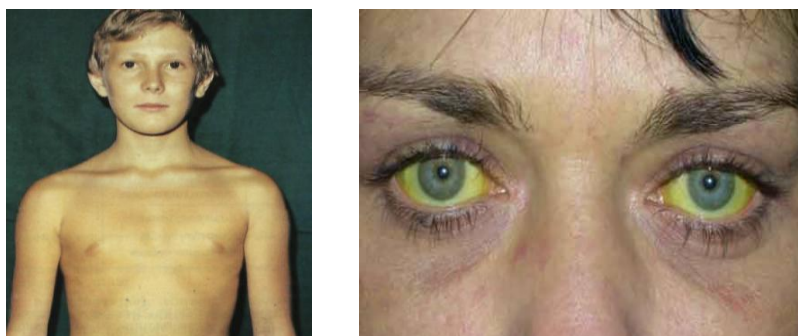


Рисунок 30 – Желтуха кожи и склер при гепатите А. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Циркуляция в крови желчных кислот нередко приводят к раздражению ими нервных окончаний в коже и развитию кожного зуда. Так как желчные пигменты и билирубин находятся в кровотоке и выводятся из организма через почки, моча приобретает темный цвет (цвет темного пива или крепко заваренного чая). При этом кал обесцвечивается - ахоличный или собачий кал (рисунок 31).



Рисунок 31 – Темная моча и обесцвеченный кал при гепатите А. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Иммунитет. После инфекции формируется стойкий пожизненный иммунитет, обусловленный выработкой IgG. В начале заболевания в крови появляются IgM, которые сохраняются в организме в течение 4-6 месяцев и имеют диагностическое значение. У детей первого года жизни обнаруживаются антитела, полученные от матери через плаценту.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат кровь и испражнения. Диагностика основана на определении следующих маркеров (рисунок 32):

- выявление в сыворотке крови IgM и суммарных иммуноглобулинов (IgG+IgM) с помощью ИФА;
- определение вирусной РНК в фекалиях или крови с помощью обратной транскриптазной ПЦР (ОТ-ПЦР);
- определение в сыворотке крови печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза - АСТ).

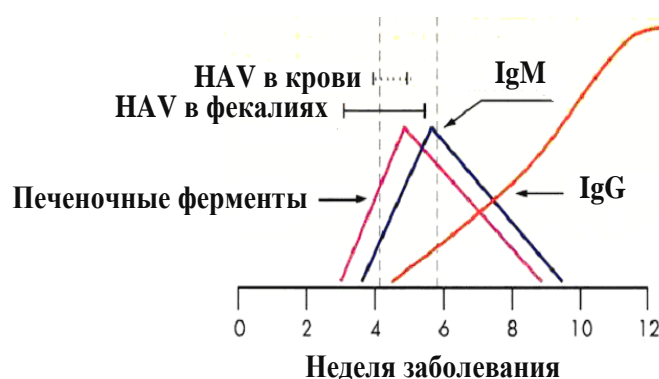


Рисунок 32 – Маркеры гепатита А. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

Вирусологическое исследование при гепатите А не проводят из-за отсутствия методов, доступных для практических лабораторий.

Лечение. Средства специфической терапии гепатита А отсутствуют, проводится симптоматическое лечение.

Профилактика. Неспецифическая профилактика должна быть направлена на повышение санитарной культуры населения, улучшение водоснабжения и условий приготовления пищи.

Для **специфической пассивной профилактики** используют донорский иммуноглобулин по эпидпоказаниям. Иммуитет сохраняется около 3 месяцев.

Для **специфической активной профилактики** используются инактивированные культуральные вакцины (рисунок 33).



Рисунок 33 – Инактивированные вакцины против гепатита А. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Вопросы для контроля усвоения материала

1. Таксономическое положение пикорнавирусов.
2. Структура и репродукция пикорнавирусов.
3. Эпидемиология и патогенез полиомиелита.
4. Клиника и диагностика полиомиелита.
5. Принципы профилактики и лечения полиомиелита.
6. Характеристика риновирусов.
7. Эпидемиология и патогенез гепатита А.
8. Клиника и диагностика гепатита А.
9. Профилактика и терапия гепатита А.

Тренировочные тесты

1. Геном пикорнавирусов представлен:
 - двунитевой фрагментированной ДНК
 - + однопонитевой плюс-РНК
 - двунитевой РНК
 - однопонитевой ДНК

- двунитевой ДНК с дефектом одной нити

2. Репродукция пикорнавирусов происходит:

- в ядре инфицированной клетки
- + в цитоплазме инфицированной клетки
- во внеклеточном пространстве
- на мембране клеток
- в сыворотке крови

3. К энтеровирусам относятся:

- + вирус полиомиелита
- вирус кори
- + вирус Коксаки
- вирус краснухи
- + ЕСНО-вирус

4. Для энтеровирусов характерно:

- + РНК-содержащие
- + мелкие
- имеют спиральный тип симметрии
- имеют суперкапсид
- + не имеют суперкапсида

5. Вирус полиомиелита:

- содержит ДНК
- + содержит однонитевую плюс-РНК
- содержит липиды
- относится к крупным вирусам
- + являются мелкими вирусами

6. Источник инфекции при полиомиелите:

- больное животное
- + больной человек
- + вирусоноситель
- членистоногие
- грызуны

7. Источник инфекции при полиомиелите:

- почва
- вода
- + больные люди
- + вирусоносители
- продукты питания

8. Механизм передачи вируса полиомиелита:

- трансплацентарный

- + фекально-оральный
- + аэрогенный
- артифициальный
- вертикальный

9. Путь передачи вируса полиомиелита:

- + водный
- + воздушно-капельный
- половой
- шприцевой
- инъекционный

10. Путь передачи вируса полиомиелита:

- трансмиссивный
- половой
- + водный
- инъекционный
- трансфузионный

11. Входные ворота при полиомиелите:

- слизистые половых путей
- раневая поверхность
- + слизистая оболочка кишечника
- + слизистая оболочка носоглотки
- неповрежденная кожа

12. При паралитической форме полиомиелита поражаются:

- мышцы
- + клетки передних рогов спинного мозга
- мягкая мозговая оболочка
- твердая мозговая оболочка
- костная ткань

13. Материал для лабораторной диагностики полиомиелита:

- + фекалии
- + спинномозговая жидкость
- содержимое пустул
- содержимое везикул
- слюна

14. Методы лабораторной диагностики полиомиелита:

- вирусоскопический
- аллергический
- + серологический
- + вирусологический
- биологический

15. Для живой вакцины Сэбина применимы утверждения:

- применяется для профилактики гриппа
- + вводится перорально
- вводится парентерально
- + вирус размножается в кишечнике
- вирус размножается в нейронах

16. Живая вакцина Сэбина применяется для профилактики:

- гепатита А
- скарлатины
- + полиомиелита
- герпеса
- клещевого энцефалита

17. Для инактивированной полиомиелитной вакцины применимы утверждения:

- формирует местный иммунитет слизистых
- + не формирует местный иммунитет слизистых
- + вводится парентерально
- вводится перорально
- + обеспечивает развитие общего гуморального иммунитета

18. Вирус гепатита А относится к:

- семейству *Hepadnaviridae*, роду *Orthohepadvirus*
- + семейству *Picornaviridae*, роду *Hepatovirus*
- семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*
- семейству *Togaviridae*, роду *Deltavirus*
- семейству *Caliciviridae*, роду *Hepacivirus*

19. Вирус гепатита А:

- имеет суперкапсид
- + содержит РНК
- поражает двигательные нейроны
- содержит ДНК
- + размножается в тонком кишечнике

20. Для вируса гепатита А характерно:

- ДНК-содержащий
- + РНК-содержащий
- имеет суперкапсид
- + не имеет суперкапсида
- имеет гликопротеиновые шипы

21. Для вируса гепатита А характерно:

- передается половым путем
- имеет пулевидную форму
- + выделяется с фекалиями

- имеет суперкапсид
- является ДНК-содержащим

22. Вирус гепатита А:

- ДНК-содержащий
- сложный
- средний
- имеет спиральный тип симметрии
- + РНК-содержащий

23. Источник инфекции при гепатите А:

- инфицированная вода
- инфицированные продукты
- + больной человек
- вирусоноситель
- почва

24. Больной гепатитом А наиболее опасен для окружающих:

- сразу после заражения
- + в конце инкубационного периода, в преджелтушный период
- в желтушный период
- в период реконвалесценции
- на протяжении всего периода заболевания

25. Механизм передачи вируса гепатита А:

- трансмиссивный
- парентеральный
- половой
- инъекционный
- + фекально-оральный

26. Пути передачи вируса гепатита А:

- половой
- + водный
- инъекционный
- трансмиссивный
- шприцевой

27. Лабораторная диагностика гепатита А предусматривает:

- обнаружение HBs-антигена
- выделения вируса из ликвора
- + обнаружение анти-HAV-антител класса IgM
- обнаружение HBs-антигена
- обнаружение HBe-антигена

28. Вирус гепатита А:

- передается при переливании крови
- + относится к пикорнавирусам
- выдерживает кипячение в течение 60 минут
- передается половым путем
- устойчив к автоклавированию

29. Для специфической пассивной профилактики гепатита А используется:

- генно-инженерная вакцина
- ДНК-вакцина
- + донорский иммуноглобулин
- субъединичная вакцина
- инактивированная вакцина

30. Для специфической активной профилактики гепатита А используется:

- генно-инженерная вакцина
- ДНК-вакцина
- донорский иммуноглобулин
- субъединичная вакцина
- + инактивированная культуральная вакцина

Примечание: знаком “+” отмечены правильные ответы.

Литература

1. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 236 с.: ил.

2. Коротяев А.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: Учебник для студентов мед. вузов / А.И. Коротяев, С.А. Бабичев. - 5-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 759 с.: ил.

3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. Под ред. А.А. Воробьева. Учебники и учеб. пособия для высшей школы. Издательство: Медицинское информационное агентство, 2012. – 702 с.

4. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 1 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилактич. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 448 с.: ил.

5. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2-х т. Том 2 : учеб. по дисциплине “Микробиология, вирусология и иммунология” для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям 060101.65 “Лечеб. дело”, 060103.65 “Педиатрия”, 060104.65 “Медико-профилактич. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 480 с.: ил.

Иллюстрированное учебное пособие

Пикорнавирусы

Литусов Николай Васильевич