

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

Литусов Н.В.

Частная вирусология

Иллюстрированное учебное пособие

**Екатеринбург
2018**

УДК 579

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

Литусов Н.В. Частная вирусология. Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2018. – 200 с.

Иллюстрированное учебное пособие “Частная вирусология” подготовлено в качестве информационного сопровождения самостоятельной работы студентов, осваивающих основные образовательные программы высшего образования укрупненной группы специальностей Здравоохранение. Учебное пособие разработано в соответствии с требованиями ФГОС ВО и предусматривает формирование знаний по частной вирусологии.

В иллюстрированном учебном пособии приводятся сведения о таксономическом положении, структуре, особенностях строения, репродукции вирусов – возбудителей инфекционных заболеваний человека, 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, 2018

© Литусов Н.В.

Содержание

1. РНК-содержащие вирусы	5
1.1. Пикорнавирусы.....	5
1.1.1. Энтеровирусы	7
1.1.1.1. Вирусы полиомиелита	9
1.1.1.2. Вирусы Коксаки.....	19
1.1.1.3. Вирусы группы ЕСНО	21
1.1.2. Риновирусы	22
1.1.3. Вирус гепатита А.....	23
1.2. Реовирусы.....	34
1.2.1. Ротавирусы (род Rotavirus)	35
1.3. Тогавирусы.....	42
1.3.1. Вирус краснухи.....	42
1.4. Флавивирусы.....	53
1.4.1. Вирус клещевого энцефалита	53
1.4.2. Вирус гепатита С	72
1.5. Ортомиксовирусы.....	81
1.5.1. Вирусы гриппа	81
Вопросы для контроля усвоения материала	95
Тренировочные тесты	96
1.6. Парамиксовирусы.....	99
1.6.1. Вирусы парагриппа	99
1.6.2. Вирус эпидемического паротита	102
1.6.3. Вирус кори	105
1.7. Рабдовирусы.....	119
1.7.1. Вирус бешенства	119
1.8. Ретровирусы.....	135
1.8.1. Вирус иммунодефицита человека	135
2. ДНК-содержащие вирусы.....	161
2.1. Гепаднавирусы.....	161
2.1.1. Вирус гепатита В.....	161
2.2. Герпесвирусы.....	176
2.2.1. Вирусы простого герпеса.....	180

	4
2.2.2. Вирус ветряной оспы – опоясывающего герпеса.....	186
2.2.3. Цитомегаловирус.....	191
Учебная литература.....	198

1. РНК-содержащие вирусы

1.1. Пикорнавирусы

Таксономическое положение. *Picornaviridae* (исп. *pico* - малый, *rna* - рибонуклеиновая кислота, *virus* – вирус) - семейство безоболочечных вирусов, содержащих однонитевую плюс РНК, то есть пикорнавирусы являются представителями IV группы по Балтимору - (+)оцРНК-вирусы. Семейство *Picornaviridae* относится к порядку *Picornavirales*. По данным Международного комитета по таксономии вирусов, семейство *Picornaviridae* насчитывает более 35 родов.

Актуальными для медицинской практики являются представители родов *Enterovirus*, *Aphthovirus*, *Hepatovirus*, *Cardiovirus*, *Parechovirus*, *Rhinovirus*.

Структура. Пикорнавирусы относятся к мелким просто организованным плюс-РНК-содержащим вирусам. Диаметр вирусной частицы составляет 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).

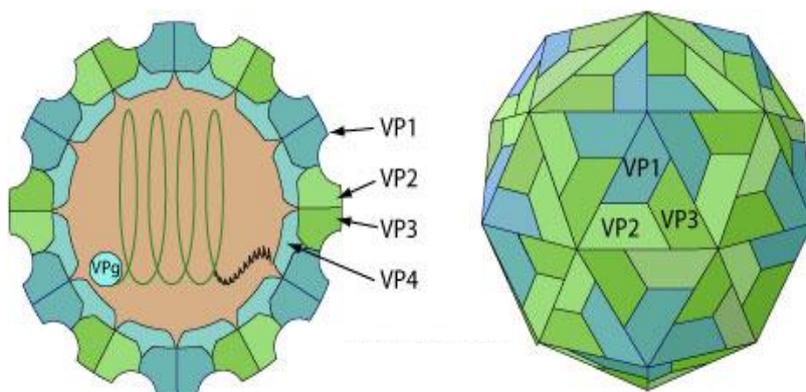


Рисунок 1 – Строение пикорнавирусов (заимствовано с сайта ViralZone).

Репродукция пикорнавирусов происходит в цитоплазме инфицированных клеток (рисунок 2). После взаимодействия вируса с клеточными рецепторами вирусный геном поступает внутрь клетки двумя путями. Одни вирусы поступают 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 выступает в качестве иРНК для синтеза полипротеина (3) на рибосомах инфицированной клетки. Молекула полипротеина расщепляется на структурные белки дочерних вирионов и РНК-зависимую полимеразу (4). Полимераза принимает непосредственное участие в синтезе с плюс-РНК вируса молекулы минус-РНК, которая 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.

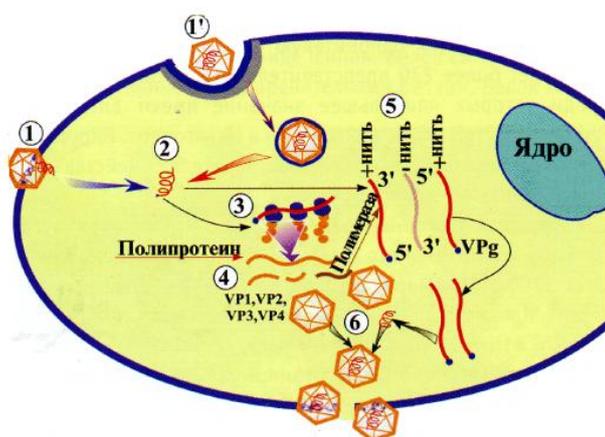


Рисунок 2 – Репродукция пикорнавирусов (Воробьев А.А., Быков А.С., 2003 г.).
Пояснения в тексте.

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.

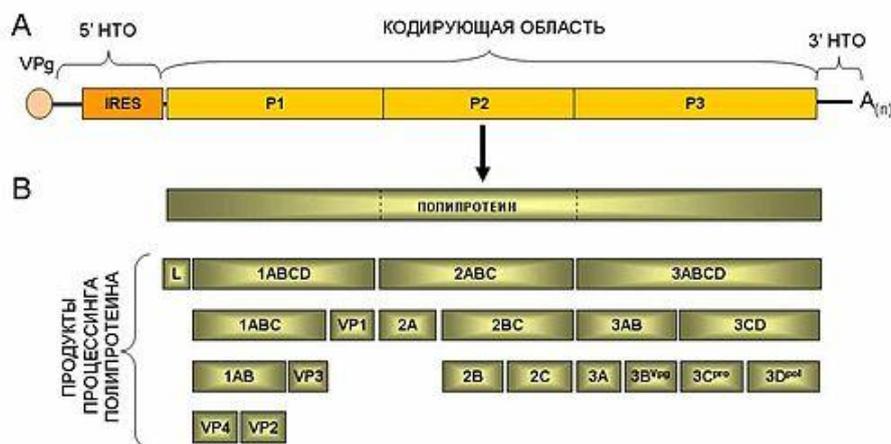


Рисунок 3 – Общая схема строения геномной РНК (А) и процессинга полипротеина пикорнавирусов (В). Заимствовано с сайта ViralZone.

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

1.1.1. Энтеновирусы

Энтеновирусы (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. Энтеновирусы являются 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 энтеновирусы человека серотипов 68-71. По данным Международного комитета по таксономии вирусов, с марта 2017 г. род *Enterovirus* включает 13 видов: *Enterovirus A* (субтип *Coxsackie A virus*), *Enterovirus B* (субтип *Coxsackie B virus – Echovirus*), *Enterovirus C* (субтип *Poliovirus*), *Enterovirus D*, *Enterovirus E*, *Enterovirus F*, *Enterovirus G*, *Enterovirus H*, *Enterovirus I*, *Enterovirus J*, *Rhinovirus A*, *Rhinovirus B* и *Rhinovirus C*.

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

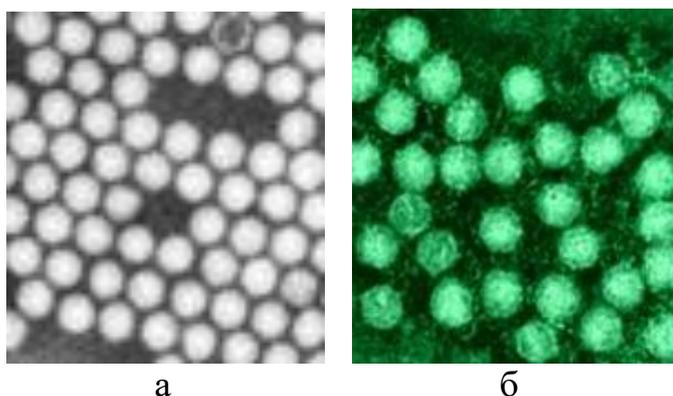


Рисунок 4 – Морфология энтеновирусов, электронная микроскопия (а) и компьютерная визуализация (б). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Геном энтеновирусов 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 энтеновирусов 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 энтеновирусы являются типичными представителями пикорнавирусов.

Репродукция энтеновирусов включает следующие этапы (рисунок 5):

1. Взаимодействие вируса с рецепторами на поверхности клетки. Для разных видов энтеновирусов 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 связываются 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 на рибосомах клетки синтезируется полипротеин VP0. Расщепление полипротеина VP0 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.

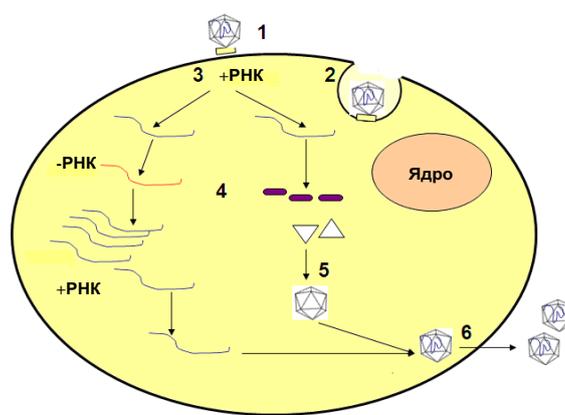


Рисунок 5 – Схема репродукции энтеровирусов. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

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 pH (2,5–11,0). Многие дезинфектанты (спирт, фенол, поверхностно-активные вещества) малоэффективны в отношении энтеровирусов. Энтеровирусы погибают под действием 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. При этом наблюдается цитопатический эффект. В культурах клеток под агаровым покрытием энтеровирусы образуют бляшки.

Патогенез. Возбудители инфекции проникают в организм человека через слизистые оболочки ротоглотки 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).

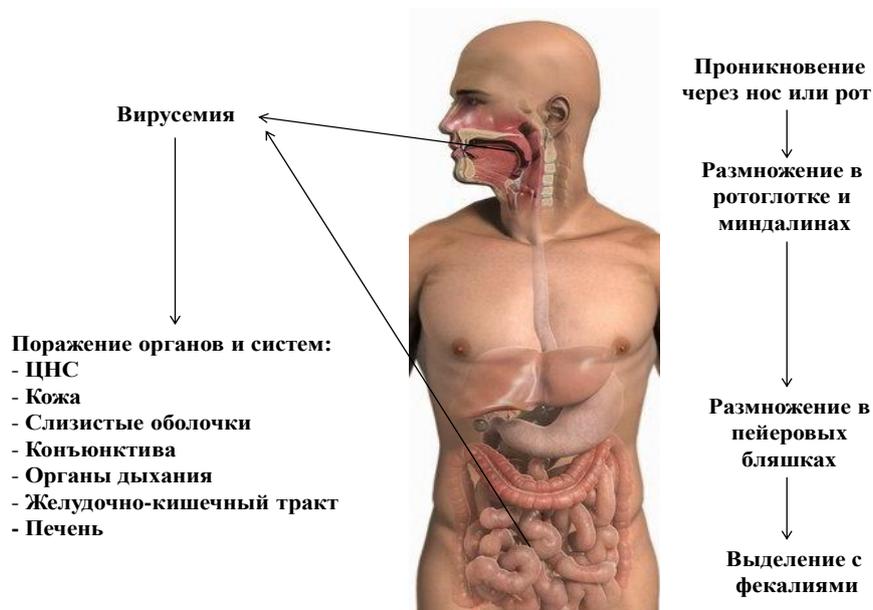


Рисунок 6 – Патогенез энтеровирусной инфекции.

Вызываемые заболевания. Энтеровирусы поражают различные органы и ткани:

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

1.1.1.1. Вирусы полиомиелита

Полиомиелит (болезнь Хейне-Медина, детский спинномозговой паралич) - острое вирусное заболевание с поражением серого вещества спинного мозга и ствола головного мозга, в результате чего развиваются вялые параличи и парезы мышц ног, туловища и рук. 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).

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).



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.

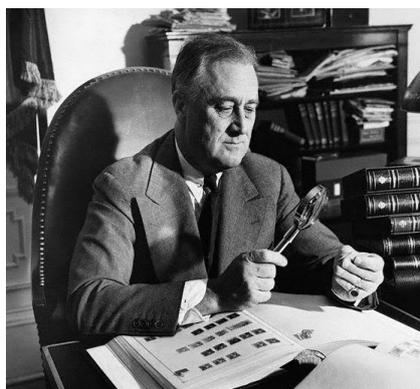


Рисунок 8 – Франклин Делано Рузвельт (Franklin Delano Roosevelt, 1882 – 1945 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Вирус полиомиелита выделили в 1909 г. английские врачи К. Ландштейнер (рисунок 9) и Эрвин Поппер из спинного и продолговатого мозга обезьяны, зараженной внутрибрюшинно суспензией 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 так же как и у других энтеровирусов в цитоплазме инфицированной клетки. Основными этапами репродукции полиовируса 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 дочерних 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. Полиовирус 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 в год. 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. заболело полиомиелитом 35000 человек, а в 2008 г. 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, вызванного диким вирусом. 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 служат слизистые оболочки верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта. Инкубационный период колеблется от 4 до 30 дней. **Первичная репродукция** вирусов 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 такого заболевания 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). Деструкция нейронов проявляется нарушением обмена нуклеопротеидов и рибонуклеиновой кислоты. В результате этого наблюдается тигролиз – поражение цитоплазмы и кристаллоподобные скопления возбудителя. В итоге у больного развиваются параличи мышц. Поражение носит асимметричный характер. Паралитическую форму чаще вызывает полиовирус серотипа 1. Схема патогенеза полиомиелита представлена на рисунке 10.

Таким образом, по типу заболевания полиомиелит подразделяется на типичную форму (с поражением центральной нервной системы) и атипичную (без поражения центральной нервной системы). Типичная форма полиомиелита подразделяется на непаралитическую (менингеальную) и паралитическую (спинальную, бульбарную, понтинную и смешанную). Атипичная форма полиомиелита подразделяется на инаппарантную форму (вирусоносительство) и абортивную (“малая болезнь”).



Рисунок 10 – Схема патогенеза полиомиелита.

Клиника. Типичная 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** отмечаются следующие симптомы: субфебрильная температура, 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, ее поражения не наблюдается.

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

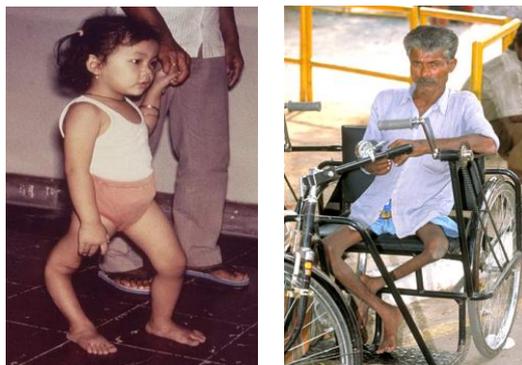


Рисунок 11 – Симптомы перенесенного полиомиелита. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

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.). Следовательно, это заболевание встречалось еще в глубокой древности (рисунок 12).

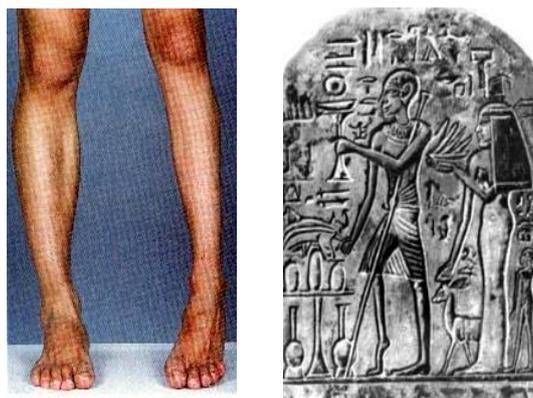


Рисунок 12 - Конская стопа при полиомиелите. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

При развитии параличей функции пораженных мышц восстанавливаются не полностью и нарушение сохраняется пожизненно. Чаще всего патологический процесс ограничивается “малой болезнью”, при которой нервная система не поражается.

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). При отсутствии повреждающего эффекта результат считается отрицательным.

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 противополомиелитными сыворотками). При идентичности вируса и

сыворотки ЦПД не возникает. Важное 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.

Определение антигена вируса полиомиелита в фекалиях и ликворе производят с помощью ИФА.

Выявление антител к вирусу полиомиелита в крови и ликворе проводят с помощью РН и РСК.

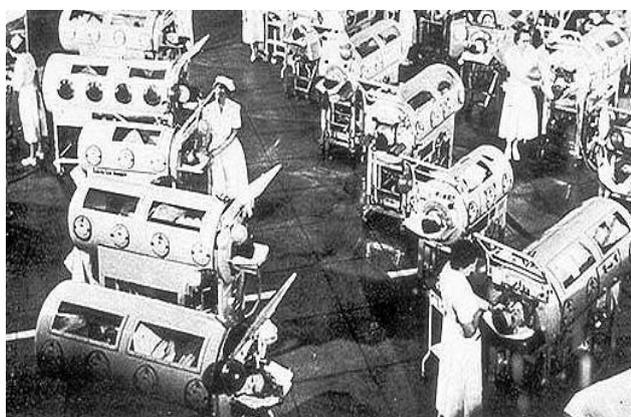
Серологическая диагностика основана на использовании сывороток больных с применением эталонных штаммов вируса в качестве диагностикума. Исследуют парные сыворотки крови от больного: первую пробу отбирают в день госпитализации, вторую - через 2-3 недели. Сыворотки исследуют в реакции нейтрализации с эталонными 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. 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 охватывали в 1940-1950-х г. тысячи и десятки тысяч человек, из которых 10% умирали и примерно 40% становились инвалидами. Поэтому основной мерой профилактики полиомиелита является 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 мелкобляшечных вирусов. Эти штаммы использовались для производства **живой пероральной вакцины** или оральной полиомиелитной вакцины – ОПВ (рисунок 15).



а

б

Рисунок 15 - Альберт Сэбин (Albert Sebin, 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 Многочисленная 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.

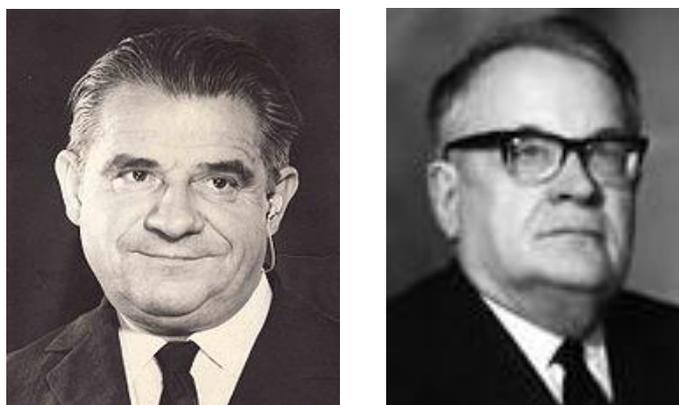


Рисунок 16 – А – Михаил Петрович Чумаков (1909 – 1993 гг.); Б – Анатолий Александрович Смородинцев (1901 – 1986 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

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 имеется серьезный недостаток - 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)

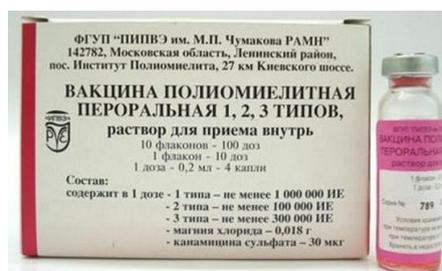


Рисунок 17 – Вакцина полиомиелитная живая. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Используемые в России инактивированные вакцины 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 18 –Вакцины Имовакс Полио и Пентаксим 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., когда 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 лиц с последующей их изоляцией и лечением.

1.1.1.2. Вирусы Коксаки

Вирусы Коксаки являются РНК-содержащими вирусами семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus*. Вирусы Коксаки 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, напоминающего полиомиелит.



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

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

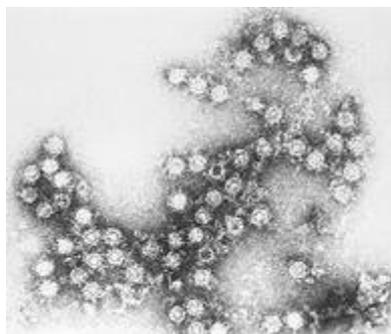


Рисунок 21 – Морфология вируса Коксаки. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

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 (герпетиформные высыпания на задней стенке глотки, дисфагия, лихорадка), геморрагический конъюнктивит, энтеровирусный везикулярный стоматит, заболевания верхних дыхательных путей, асептический менингит (рисунок 22).

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.

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

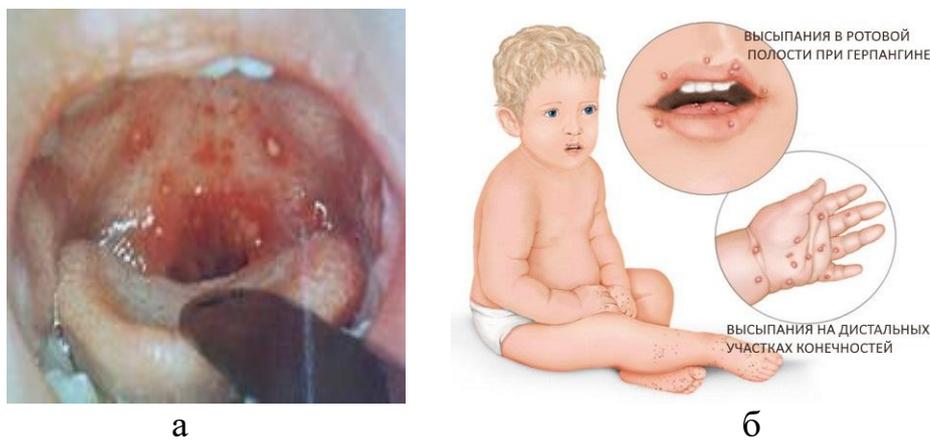


Рисунок 22 – Герпангина (а) и высыпания (б) при инфекции, вызванной вирусом Коксаки А. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Лабораторная диагностика. Для диагностики заболевания используют вирусологический метод: выделение вируса из фекалий и отделяемого носоглотки на культуре клеток HeLa или почек обезьян (Коксаки В, отдельные серотипы Коксаки А) или в организме мышей-сосунков. Учитывают характер патологических изменений у зараженных мышей. Вирусы идентифицируют в РТГА, РСК, РН, ИФА.

1.1.1.3. Вирусы группы ЕСНО

Таксономическое положение. Вирусы группы ЕСНО относятся к семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*, виду *Enterovirus В*, субтипу *Echovirus (ЕСНО virus)*. Они объединяют более 32 серотипа: *Human echovirus 1-9*, *Human echovirus 11-27* и *Human echovirus 29-34*. Наибольшую опасность представляют вирусы 11, 18 и 19 серотипов. 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 – Энтеровирусный увеит. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Исход увеита: у 30% детей отмечаются осложнения: прогрессирующие катаракта, глаукома, резкое снижение остроты зрения, потеря зрения, инвалидность.

Лабораторная диагностика. При диагностике заболевания применяют вирусологический метод – выделение вируса из цереброспинальной жидкости, фекалий, отделяемого носоглотки путем заражения культуры клеток почек обезьян. Вирусы идентифицируют в РТГА, РСК, РН, ИФА.

Серологическая диагностика позволяет выявлять нарастание титра антител в сыворотке крови при использовании РТГА, РСК, РН, ИФА.

1.1.2. 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).

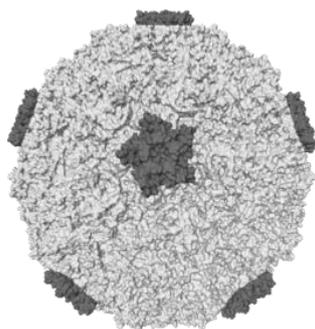


Рисунок 24 – Молекулярная поверхность риновируса с белковыми шипами.
Займствовано из Интернет-ресурсов.

Рецептором риновирусов является межклеточная адгезивная молекула ICAM-1, которая экспрессируется на эпителиальных клетках и фибробластах. Риновирусы могут передаваться двумя механизмами: **аэрозольным** и **контактно-бытовым**. Входные ворота - нос, полость рта, конъюнктивы. Размножение вируса происходит в клетках слизистой оболочки носоглотки.

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.

Лабораторная диагностика. Выделение вируса проводят на культуре клеток, зараженных отделяемым носовых ходом. Идентификацию вируса осуществляют в РИФ и реакции нейтрализации с помощью антисывороток. Противовирусные антитела выявляют в парных сыворотках крови с помощью реакции нейтрализации.

Лечение риновирусной инфекции симптоматическое.

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

1.1.3. Вирус гепатита А

Вирус гепатита А вызывает острую инфекционную болезнь, характеризующуюся лихорадкой, преимущественным поражением печени, интоксикацией, желтухой. Заболевание имеет склонность к эпидемическому распространению. Антропоноз. 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 (Stephen Mark 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. Имеет один вирусоспецифический антиген. Геном вируса представлен несегментированной одноцепочечной плюс-РНК.

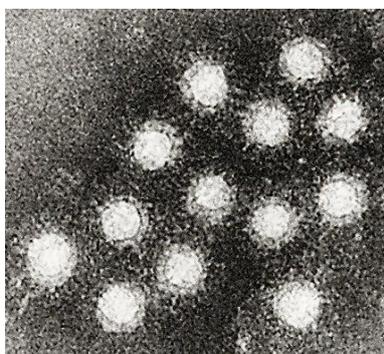


Рисунок 26 – Вирус гепатита А, электронная микроскопия. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Репродукция вируса гепатита А происходит в гепатоцитах печени. 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 из Интернет-ресурсов.

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

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

Резистентность. Вирус гепатита А отличается большей, чем у энтеровирусов, устойчивостью к нагреванию; он сохраняется при 60°C в течение 12 часов, инактивируется при кипячении в течение 5 минут. Относительно устойчив во внешней среде (воде, фекалиях больных).

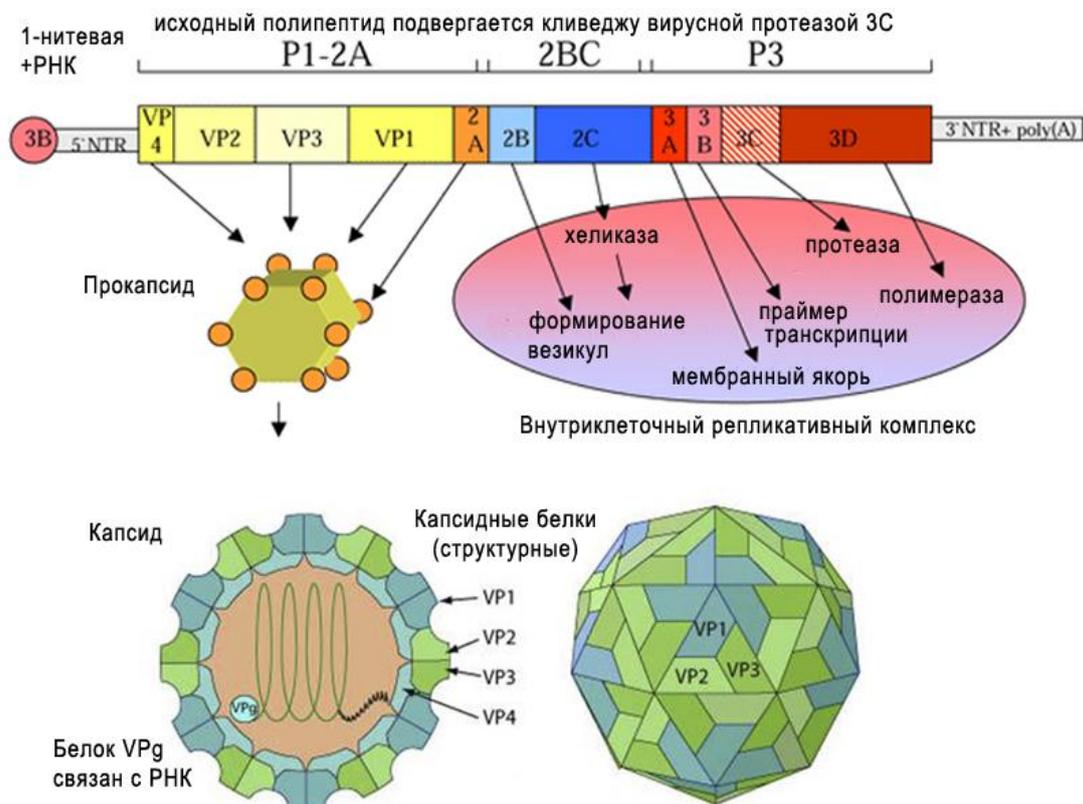
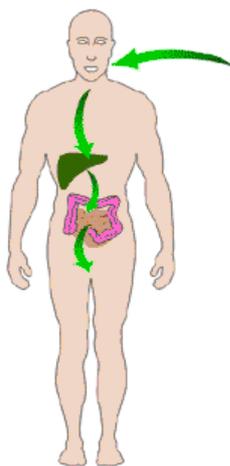


Рисунок 28 – Схема синтеза белков и сборки вируса гепатита А (заимствовано с сайта ViralZone).

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 гепатотропизмом. После заражения репликация вирусов происходит в эпителии и лимфоидных образованиях кишечника, а оттуда через портальную вену они проникают в печень и реплицируются в цитоплазме гепатоцитов. Повреждение гепатоцитов возникает не за счет прямого цитотоксического действия, а 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 болезни острое, отмечается повышение температуры и симптомы со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и др.). Возможно появление желтухи на 5-7-й день. **Продромальный** (преджелтушный) период продолжается 3-4 дня. **Желтушный период** в среднем составляет 3-4 дня, но возможна продолжительность этого периода до 14 дней. Клиническое течение заболевания, как правило, легкое, без особых осложнений; у детей до 5 лет - 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. У детей первого года жизни обнаруживаются антитела, полученные от матери через плаценту. Помимо общего гуморального иммунитета, развивается местный иммунитет в слизистой оболочке кишечника.

Лабораторная 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 (аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспартатаминотрансферазы - АСТ).

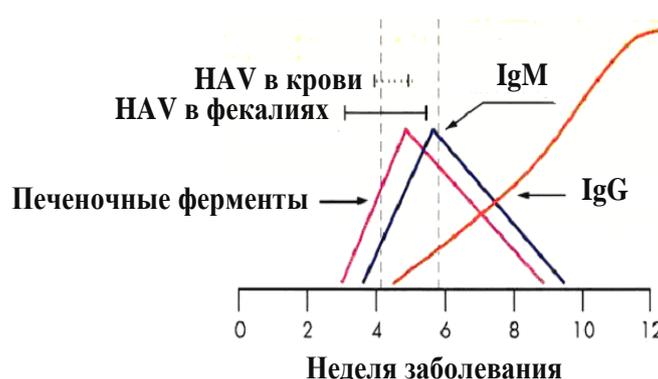


Рисунок 32 – Маркеры гепатита А. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

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 иммуноглобулин по эпидпоказаниям. Иммунитет 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.

Вакцинируются против гепатита А лица, подверженные по роду работы риску заражения возбудителем (работники коммунальных служб), медицинские работники (особенно работающие в инфекционных отделениях), лица, проживающие на территориях с высоким уровнем заболеваемости гепатитом А. Вакцинация против гепатита А осуществляется по эпидемическим показаниям.

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:
 - 1.1. двунитевой фрагментированной ДНК
 - 1.2. одонитевой плюс-РНК
 - 1.3. двунитевой РНК
 - 1.4. одонитевой ДНК

1.5. двунитевой ДНК с дефектом одной нити

2. Репродукция пикорнавирусов происходит:

- 2.1. в ядре инфицированной клетки
- 2.2. в цитоплазме инфицированной клетки
- 2.3. во внеклеточном пространстве
- 2.4. на мембране клеток
- 2.5. в сыворотке крови

3. К энтеровирусам относятся:

- 3.1. вирус полиомиелита
- 3.2. вирус кори
- 3.3. вирус Коксаки
- 3.4. вирус краснухи
- 3.5. ЕСНО-вирус

4. Для энтеровирусов характерно:

- 4.1. РНК-содержащие
- 4.2. мелкие
- 4.3. имеют спиральный тип симметрии
- 4.4. имеют суперкапсид
- 4.5. не имеют суперкапсида

5. Вирус полиомиелита:

- 5.1. содержит ДНК
- 5.2. содержит одонитевую плюс-РНК
- 5.3. содержит липиды
- 5.4. относится к крупным вирусам
- 5.5. являются мелкими вирусами

6. Источник инфекции при полиомиелите:

- 6.1. больное животное
- 6.2. больной человек
- 6.3. вирусоноситель
- 6.4. членистоногие
- 6.5. грызуны

7. Источник инфекции при полиомиелите:

- 7.1. почва
- 7.2. вода
- 7.3. больные люди
- 7.4. вирусоносители
- 7.5. продукты питания

8. Механизм передачи вируса полиомиелита:

- 8.1. трансплацентарный

- 8.2. фекально-оральный
- 8.3. аэрогенный
- 8.4. искусственный
- 8.5. вертикальный

9. Путь передачи вируса полиомиелита:

- 9.1. водный
- 9.2. воздушно-капельный
- 9.3. половой
- 9.4. шприцевой
- 9.5. инъекционный

10. Путь передачи вируса полиомиелита:

- 10.1. трансмиссивный
- 10.2. половой
- 10.3. водный
- 10.4. инъекционный
- 10.5. трансфузионный

11. Входные ворота при полиомиелите:

- 11.1. слизистые половых путей
- 11.2. раневая поверхность
- 11.3. слизистая оболочка кишечника
- 11.4. слизистая оболочка носоглотки
- 11.5. неповрежденная кожа

12. При паралитической форме полиомиелита поражаются:

- 12.1. мышцы
- 12.2. клетки передних рогов спинного мозга
- 12.3. мягкая мозговая оболочка
- 12.4. твердая мозговая оболочка
- 12.5. костная ткань

13. Материал для лабораторной диагностики полиомиелита:

- 13.1. фекалии
- 13.2. спинномозговая жидкость
- 13.3. содержимое пустикул
- 13.4. содержимое везикул
- 13.5. слюна

14. Методы лабораторной диагностики полиомиелита:

- 14.1. вирусоскопический
- 14.2. аллергический
- 14.3. серологический
- 14.4. вирусологический
- 14.5. биологический

15. Для живой вакцины Сэбина применимы утверждения:

- 15.1. применяется для профилактики гриппа
- 15.2. вводится перорально
- 15.3. вводится парентерально
- 15.4. вирус размножается в кишечнике
- 15.5. вирус размножается в нейронах

16. Живая вакцина Сэбина применяется для профилактики:

- 16.1. гепатита А
- 16.2. скарлатины
- 16.3. полиомиелита
- 16.4. герпеса
- 16.5. клещевого энцефалита

17. Для инактивированной полиомиелитной вакцины применимы утверждения:

- 17.1. формирует местный иммунитет слизистых
- 17.2. не формирует местный иммунитет слизистых
- 17.3. вводится парентерально
- 17.4. вводится перорально
- 17.5. обеспечивает развитие общего гуморального иммунитета

18. Вирус гепатита А относится к:

- 18.1. семейству *Hepadnaviridae*, роду *Orthohepadvirus*
- 18.2. семейству *Picornaviridae*, роду *Hepatovirus*
- 18.3. семейству *Picornaviridae*, роду *Enterovirus*
- 18.4. семейству *Togaviridae*, роду *Deltavirus*
- 18.5. семейству *Caliciviridae*, роду *Hepacivirus*

19. Вирус гепатита А:

- 19.1. имеет суперкапсид
- 19.2. содержит РНК
- 19.3. поражает двигательные нейроны
- 19.4. содержит ДНК
- 19.5. размножается в тонком кишечнике

20. Для вируса гепатита А характерно:

- 20.1. ДНК-содержащий
- 20.2. РНК-содержащий
- 20.3. имеет суперкапсид
- 20.4. не имеет суперкапсида
- 20.5. имеет гликопротеиновые шипы

21. Для вируса гепатита А характерно:

- 21.1. передается половым путем
- 21.2. имеет пулевидную форму
- 21.3. выделяется с фекалиями

- 21.4. имеет суперкапсид
 - 21.5. является ДНК-содержащим
22. Вирус гепатита А:
- 22.1. ДНК-содержащий
 - 22.2. сложный
 - 22.3. средний
 - 22.4. имеет спиральный тип симметрии
 - 22.5. РНК-содержащий
23. Источник инфекции при гепатите А:
- 23.1. инфицированная вода
 - 23.2. инфицированные продукты
 - 23.3. больной человек
 - 23.4. вирусоноситель
 - 23.5. почва
24. Больной гепатитом А наиболее опасен для окружающих:
- 24.1. сразу после заражения
 - 24.2. в конце инкубационного периода, в преджелтушный период
 - 24.3. в желтушный период
 - 24.4. в период реконвалесценции
 - 24.5. на протяжении всего периода заболевания
25. Механизм передачи вируса гепатита А:
- 25.1. трансмиссивный
 - 25.2. парентеральный
 - 25.3. половой
 - 25.4. инъекционный
 - 25.5. фекально-оральный
26. Пути передачи вируса гепатита А:
- 26.1. половой
 - 26.2. водный
 - 26.3. инъекционный
 - 26.4. трансмиссивный
 - 26.5. шприцевой
27. Лабораторная диагностика гепатита А предусматривает:
- 27.1. обнаружение НВс-антигена
 - 27.2. выделения вируса из ликвора
 - 27.3. обнаружение анти-HAV-антител класса IgM
 - 27.4. обнаружение НВs-антигена
 - 27.5. обнаружение НВе-антигена
28. Вирус гепатита А:

- 28.1. передается при переливании крови
- 28.2. относится к пикорнавирусам
- 28.3. выдерживает кипячение в течение 60 минут
- 28.4. передается половым путем
- 28.5. устойчив к автоклавированию

29. Для специфической пассивной профилактики гепатита А используется:

- 29.1. генно-инженерная вакцина
- 29.2. ДНК-вакцина
- 29.3. донорский иммуноглобулин
- 29.4. субъединичная вакцина
- 29.5. инактивированная вакцина

30. Для специфической активной профилактики гепатита А используется:

- 30.1. генно-инженерная вакцина
- 30.2. ДНК-вакцина
- 30.3. донорский иммуноглобулин
- 30.4. субъединичная вакцина
- 30.5. инактивированная культуральная вакцина

Правильные ответы: 1.2; 2.2; 3.1, 3.3, 3.5; 4.1, 4.2, 4.5; 5.2, 5.5; 6.2, 6.3; 7.3, 7.4; 8.2, 8.3; 9.1, 9.2; 10.3; 11.3, 11.4; 12.2; 13.1, 13.2; 14.3, 14.4; 15.2, 15.4; 16.3; 17.2, 17.3, 17.5; 18.2; 19.2, 19.5; 20.2, 20.4; 21.3; 22.5; 23.3; 24.2; 25.5; 26.2; 27.3; 28.2; 29.3; 30.5.

1.2. Реовирусы

Реовирусы (семейство *Reoviridae*) - семейство безоболочечных вирусов, содержащих двунитевую фрагментированную РНК (группа III по Балтимору: дцРНК-вирусы). Это семейство включает вирусы, вызывающие у человека и животных респираторные и желудочно-кишечные инфекции. Название семейства происходит от первых букв английских слов **R**espiratory - респираторные, **E**nteric - кишечные, **O**rphan - сироты, **V**iruses - вирусы, то есть вирусы, вызывающие неопределенные заболевания.

Семейство *Reoviridae* включает 2 подсемейства: *Sedoreovirinae* (с гладкой поверхностью капсида) и *Spinareovirinae* (с выступами на вершинах капсида). Подсемейство объединяет 6 родов, в том числе *Orbivirus*, *Rotavirus* и другие. Подсемейство *Spinareovirinae* содержит 9 родов, в том числе *Coltivirus*, *Orthoreovirus* и другие.

Род *Orbivirus* получил свое название из-за кольцевидной формы капсомеров вирионов (лат. *orbis* - кольцо). В состав этого рода входит вирус Кемерово (переносится клещами, вызывает кемеровскую лихорадку).

Род *Rotavirus* содержит вирусы, вызывающие распространенные диареи.

Род *Coltivirus* включает вирус колорадской клещевой лихорадки, вызывающий арбовирусную инфекцию (переносится клещами).

Род *Orthoreovirus* представлен вирусами трех серотипов. Они широко распространены, выделяются от людей и животных в норме или при желудочно-кишечных и респираторных инфекциях.

Характеристика семейства *Reoviridae* представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Характеристика семейства *Reoviridae*

Род	Представители
<i>Orthoreovirus</i>	Орторевовирусы людей, обезьян др.
<i>Orbivirus</i>	Вирусы Кемерово, синего языка овец
<i>Coltivirus</i>	Вирус колорадской клещевой лихорадки
<i>Rotavirus</i>	Ротавирусы человека, обезьян

Структура реовирусов. Вирионы реовирусов имеют сферическую форму (диаметр 70-85 нм), капсид икосаэдрического типа; суперкапсидная оболочка отсутствует (рисунок 34).

Геном реовирусов представлен двунитевой фрагментированной (10-12 сегментов) линейной РНК. Вирион содержит фермент транскриптазу (РНК-зависимую РНК-полимеразу). Капсид реовирусов имеет два слоя: внутренний капсид и наружный капсид.

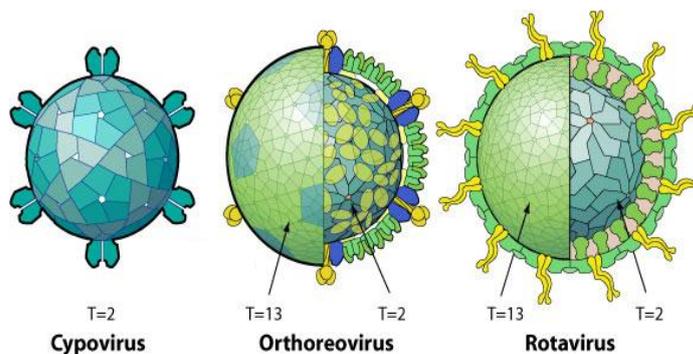


Рисунок 34 – Строение реовирусов (заимствовано с сайта ViralZone).

Внутренний капсид и геномная РНК реовирусов составляют сердцевину вириона. Внутренний капсид реовирусов содержит систему транскрипции; белки лямбда-1, лямбда-3, мю-2. От сердцевины отходят шипы, представленные белком лямбда-2.

Наружный капсид реовирусов состоит из белков сигма-1, сигма-3, мю-1с, а также белков лямбда-2, отходящих от сердцевины и выступающих в виде шипов на поверхности вирионов. Белок сигма-1 является прикрепительным белком. Белок мю-1с определяет способность реовирусов заражать клетки кишечника и впоследствии поражать ЦНС.

Репродукция. Вирионы реовирусов с помощью белка сигма-1 прикрепляются к клетке и проникают путем рецептор-опосредованного эндоцитоза в цитоплазму, где под влиянием ферментов лизосом происходит частичная депротеинизация, в результате которой разрушается наружный капсид с образованием субвирусных частиц. Некоторые реовирусы не содержат белка сигма-1, поэтому проникают в клетку через клеточную мембрану и освобождают сердцевину в цитоплазме клетки. После этого ферменты сердцевины инициируют продукцию иРНК. С каждого фрагмента геномной РНК считывается индивидуальная иРНК. Транскрипция генома проходит в две фазы (ранняя и поздняя). Минус-нить РНК используется как матрица. Сборка вирионов происходит в цитоплазме. Вирусы выходят путем лизиса клетки.

1.2.1. Ротавирусы (род *Rotavirus*)

Ротавирусы человека вызывают острый энтерит новорожденных и детей раннего возраста. Они являются РНК-содержащими вирусами семейства *Reoviridae* рода *Rotavirus*. В настоящее время известно 9 видов этого рода, которые обозначаются латинскими буквами А, В, С, D, Е, F, G, H, I. Человек может инфицироваться видами А, В и С, причем возбудителем более 90% ротавирусных инфекций является ротавирус А. Ротавирусная инфекция составляет до 25% случаев диареи путешественников. Ротавирусы ежегодно вызывают более 130 млн. случаев заболевания диареей, причем умирает до 600 тысяч человек.

Ротавирус человека впервые обнаружил в 1973 г. Р. Бишоп при исследовании энтероцитов двенадцатиперстной кишки у больных гастроэнтеритом детей и их испражнений.

Таксономическое положение. Ротавирусы относятся к семейству *Reoviridae*, подсемейству *Sedoreovirinae*, роду *Rotavirus*. В состав этого рода входит 9 видов – *Rotavirus* А, В, С, D, Е, F, G, H, I. Внутри вида *Rotavirus* А выделяют серотип G (связан с вариациями белка VP7) и серотип Р (связан с изменениями белка VP4).

Структура ротавирусов. Вирион ротавирусов сферический (диаметр 70 нм). Трехслойный капсид (наружный, промежуточный и внутренний) имеет форму колеса с отходящими внутрь “спицами”. Поэтому название ротавирусов связано со строением вириона (лат. *rota* – колесо). **Внутренний капсид** включает белок VP7. **Промежуточный капсид** содержит белок VP6. **Наружный капсид** включает белки VP8, VP5 и VP7. Белки VP8 и VP5 образуют шипы, выполняющие функцию прикрепительного белка. Белок VP7 является типоспецифическим антигеном. Строение ротавирусов представлено на рисунке 35.

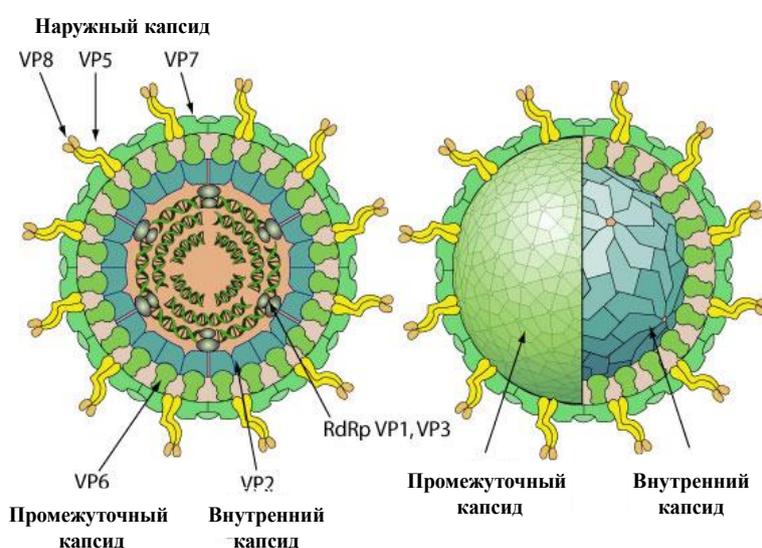


Рисунок 35 – Строение ротавирусов (заимствовано с сайта ViralZone).

Человек инфицируется видами А, В и С, причем возбудителем более 90% случаев является ротавирус вида А. К виду *Rotavirus* А относится несколько серотипов.

Геном ротавирусов имеют двунитевую сегментированную плюс-РНК (11 сегментов). Каждый сегмент представляет собой 1 ген. Каждый ген кодирует 1 белок, за исключением гена (сегмента) 9, который кодирует 2 белка (рисунок 36).

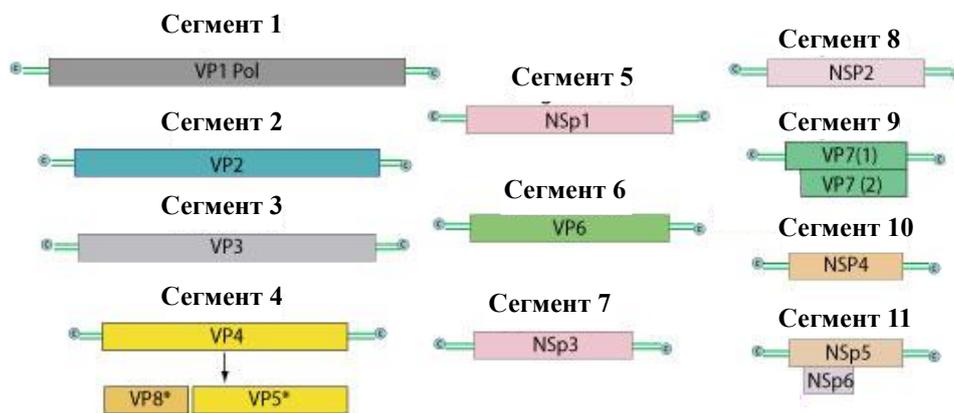


Рисунок 36 – Геном ротавирусов (заимствовано с сайта ViralZone).

В состав вирусной частицы входит 6 структурных протеинов (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6 и VP7).

VP1 располагается в ядре вирусной частицы и представляет собой РНК-полимеразу. В инфицированной клетке этот фермент осуществляет синтез мРНК для последующего образования вирусных белков, а также синтез сегментов РНК для дочерних вирионов.

VP2 формирует сердцевину вируса и связывает вирусный геном, стимулирует вирусную РНК-репликазу.

VP3 является ферментом гуанилил-трансферазой. Он защищает мРНК от действия нуклеаз.

VP4 расположен на поверхности вириона. Он связывается с рецепторами на поверхности клетки и управляет внедрением вируса в клетку. Для этого он модифицируется трипсином кишечника в белки VP5 и VP8.

VP6 образует капсид вируса, является основным антигеном, который используется для определения вида ротавирусов.

VP7 формирует наружную поверхность вириона и вместе с белком VP4 участвует в развитии иммунитета к инфекции.

Расположение структурных белков представлено на рисунке 37.

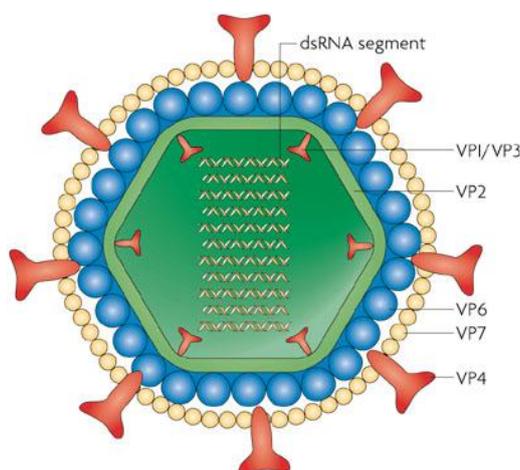


Рисунок 37 – Расположение белков в вирионе ротавируса. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Инфицированная ротавирусом клетка продуцирует также 6 неструктурных белков (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5, NSP6), участвующих в репродукции вирусов.

Репродукция. Ротавирусы способны проникать в клетку путем рецептор-опосредованного эндоцитоза и пенетрации через клеточную мембрану. В цитоплазме клетки вирионы утрачивают наружный капсид. Вокруг вирусной РНК остается двухслойная белковая мембрана (белки VP2 и VP6). При участии вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы с каждого сегмента плюс-РНК считывается индивидуальная минус-РНК для репликации дочерних геномов. В свою очередь вирионная плюс-РНК является иРНК для синтеза структурных белков дочерних вирионов. Сборка вирусных частиц происходит на эндоплазматическом ретикулуме. Потомство вирусов высвобождается из клетки путем лизиса (рисунок 38).

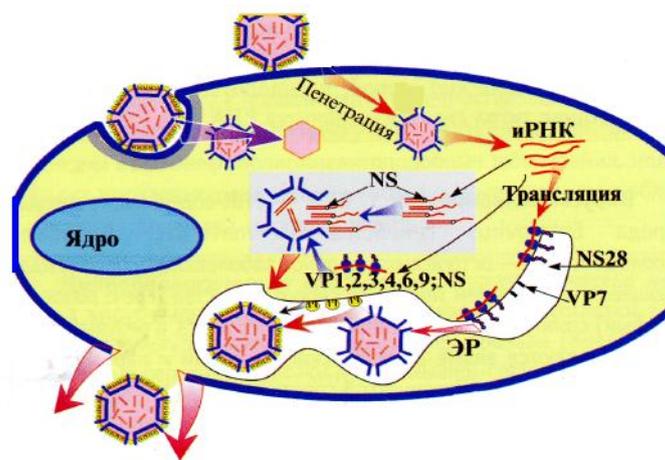


Рисунок 38 – Схема репродукции ротавирусов (Воробьев А.А., Быков А.С., 2003 г.).

Эпидемиология. Источник инфекции - больные люди или вирусоносители, выделяющие ротавирусы с калом. **Механизм передачи** – фекально-оральный. **Пути передачи** - водный (основной), пищевой, контактно-бытовой. Заболевают чаще дети в возрасте от 6 месяцев до 2 лет.

Патогенез. Ротавирусы уже в первые сутки заболевания обнаруживаются в эпителии двенадцатиперстной кишки и верхнего отдела тонкой кишки, где размножаются и поражают зрелые эпителиоциты. Проникновение вирусов в клетку происходит после связывания вирусных частиц с рецепторами, содержащими сиаловую кислоту. Процесс связывания контролируется вирусным белком VP4. Репродукция ротавирусов в энтероцитах кишечника приводит к структурным и функциональным изменениям эпителия. Пораженные эпителиоциты гибнут и отторгаются от ворсинок, верхушки ворсинок “оголяются”. На этих местах в дальнейшем появляются молодые эпителиоциты, которые не способны в отличие от зрелых эпителиоцитов адекватно абсорбировать простые сахара. Поэтому после гибели зрелых эпителиоцитов развивается ферментная (в основном, дисахаридазная) недостаточность, приводящая к накоплению в просвете кишечника нерасщепленных дисахаридов с высокой осмотической активностью. В результате этого в просвет кишечника поступает избыточное количество воды и электролитов, усиливается перистальтика кишечника и развивается водянистая диарея.

Клиника. Инкубационный период составляет 1-3 дня. Ротавирусы распространены повсеместно, вызывают гастроэнтериты, главным образом у детей (часто в возрасте от 6 месяцев до 2 лет); являются причиной смерти около миллиона людей из-за диареи.

Заболевание протекает с рвотой, абдоминальными болями и диареей в течение 1-2 суток. Частота стула 10-15 раз в сутки. У больных также отмечается заложенность носа, першение в горле, кашель, головная боль, повышение температуры тела. Поэтому часто заболевание называют “кишечным гриппом”.

Лабораторная диагностика. **Вирусологическое исследование** направлено на обнаружении вируса в фекалиях с помощью иммунной электронной микроскопии, ИФА, иммунодиффузионной преципитации в агаре, РСК, РН, РИФ. **Серологическое исследование** проводится с целью выявления в сыворотке крови нарастания титра антител с помощью ИФА, РСК, РПГА, РН, РИФ.

Чаще всего в практической работе используются следующие методы:

1. РПГА с антительным ротавирусным диагностикумом.
2. Реакция коаггутинации.
3. Обнаружение антигена с помощью ИФА.
4. Выявление вирусной РНК в фекалиях.

Лечение. Средства специфической противовирусной терапии отсутствуют, используют симптоматические средства.

Профилактика. Основой неспецифической профилактики является соблюдение санитарно-гигиенических правил, санитарных норм водоснабжения и канализации. Специфическая профилактика заключается в применении живых вакцин: Ротарикс (оральная живая моновалентная вакцина, Англия) и РотаТек® (оральная живая пентавалентная вакцина, Нидерланды). Вакцина Ротарикс вводится двукратно с 6 недель с интервалом в 4-6 недель. Вакцина РотаТек® вводится трехкратно в возрасте 6-32 недель. В нашей стране зарегистрирована вакцина РотаТек® (рисунок 39).



Рисунок 39 – Вакцина РотаТек® для профилактики ротавирусной инфекции.
Займствовано из Интернет-ресурсов.

Первую дозу вакцины рекомендуется вводить в возрасте 6-12 недель. Курс вакцинации состоит из 3 доз препарата с интервалом между введениями от 4 до 10 недель. В Российской Федерации вакцинация от ротавирусной инфекции не включена в Национальный календарь прививок. ВОЗ рекомендует проводить вакцинацию от ротавирусной инфекции в тех странах, где существует эпидемиологическая напряженность.

Вопросы для контроля усвоения материала

1. Таксономическое положение ротавирусов.
2. Структура и репродукция ротавирусов.
3. Эпидемиология и патогенез ротавирусной инфекции.
4. Клиника и диагностика ротавирусной инфекции.
5. Принципы профилактики и лечения ротавирусной инфекции.

Тренировочные тесты

1. Ротавирусы относятся к семейству:
 - 1.1. *Retroviridae*
 - 1.2. *Reoviridae*
 - 1.3. *Picornaviridae*
 - 1.4. *Flaviviridae*
 - 1.5. *Togaviridae*
2. Геном ротавирусов представлен:
 - 2.1. линейной ДНК
 - 2.2. сегментированной минус-РНК
 - 2.3. сегментированной плюс-РНК
 - 2.4. несегментированной минус-РНК
 - 2.5. несегментированной плюс-РНК
3. Для ротавирусов характерно:
 - 3.1. наличие суперкапсида
 - 3.2. отсутствие суперкапсида
 - 3.3. наличие ДНК
 - 3.4. трехслойный капсид
 - 3.5. репродукция в ядре клетки
4. Для ротавирусов характерно:
 - 4.1. репродукция в цитоплазме клеток
 - 4.2. наличие суперкапсида
 - 4.3. наличие ДНК
 - 4.4. присутствие одонитевой РНК
 - 4.5. наличие сегментированной плюс-РНК
5. Для ротавирусной инфекции характерно:
 - 5.1. фекально-оральный механизм заражения
 - 5.2. парентеральный механизм заражения
 - 5.3. водный путь заражения
 - 5.4. трансплацентарное заражение
 - 5.5. инъекционный путь заражения
6. Клетками-мишенями для ротавирусов являются:

- 6.1. эпителий трахеи
- 6.2. энтероциты кишечника
- 6.3. нервные клетки
- 6.4. мышечные клетки
- 6.5. эндотелий сосудов

7. Средства специфической профилактики энтеровирусной инфекции:

- 7.1. химическая вакцина
- 7.2. комбинированная вакцина
- 7.3. живая вакцина
- 7.4. ДНК-вакцина
- 7.5. гетерологичный иммуноглобулин

Правильные ответы: 1.2; 2.3; 3.2, 3.4; 4.1, 4.5; 5.1, 5.3; 6.2; 7.3.

1.3. Тогавирусы

Семейство *Togaviridae* включает РНК-содержащие оболочечные вирусы (группа IV по Балтимору: (+)ssРНК). Семейство объединяет 2 рода: род *Alphavirus* и род *Rubivirus*. Название семейства *Togaviridae* происходит от лат. *toga* – плащ, накидка, что отражает наличие у вирионов липидсодержащего суперкапсида, окружающего рибонуклеопротеин (нуклеокапсид) наподобие плаща.

Род *Alphavirus* объединяет вирус лихорадки Синдбис, вирус лихорадки леса Семлики, вирус лихорадки Чукунгунья, вирус лихорадки О Ньонг-Ньонг и вирус энцефаломиелита лошадей.

Род *Rubivirus* включает только один вид - *Rubella virus* (вирус краснухи).

1.3.1. Вирус краснухи

Краснуха (лат. *rubella*) – вирусное заболевание в основном детей. Заражение вирусом краснухи женщин во время беременности может привести к развитию у ребенка врожденных пороков. Краснуху называют также третьей детской болезнью, так как она находилась третьей по списку детских инфекций, сопровождающихся сыпью. Впервые краснуха была описана в 1740 г. немецким терапевтом Ф. Хофманом (рисунок 40).



Рисунок 40 – Фридрих Хофманн (Friedrich Hoffmann, 1660-1742 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Предполагается, что краснуха была известна еще арабским врачам в Средневековье. В 1938 г. японские исследователи J. Niho и S. Tasaka установили вирусную природу этого заболевания путем заражения волонтеров фильтрами носоглоточных смывов больных людей. В 1941 г. австралийский офтальмолог N.M. Gregg (рисунок 41) установил, что возбудитель краснухи способен вызывать пороки сердца, катаракту и глухоту (“классический синдром врожденной краснухи”) у новорожденных при заболевании женщин краснухой во время беременности.



Рисунок 41 – Норман Грегг (Norman McAlister Gregg, 1892 – 1966 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В 1962 г. вирус был выделен в культуре клеток.

Таксономическое положение вируса. Вирус краснухи (*Rubella virus*) относится к семейству *Togaviridae* роду *Rubivirus*. Название рода происходит от лат. *rubrum* - красный, что связано с покраснением кожи у больного при появлении пятнисто-папулезной сыпи.

Морфология. Вирион вируса краснухи имеет сферическую форму, диаметр 60-70 нм (рисунок 42).

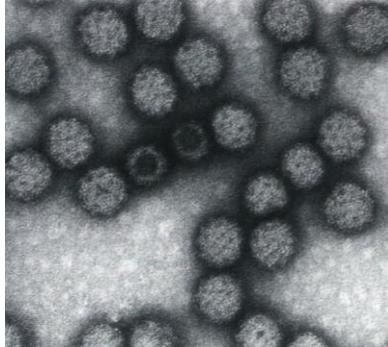


Рисунок 42 - Вирус краснухи, электронная фотография. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Геном вируса краснухи представлен однонитевой плюс-РНК. Геном окружен капсидом с кубическим типом симметрии. Вирус имеет внешнюю липидсодержащую оболочку (суперкапсидную мембрану), на поверхности которой находятся шипы. В структуре вириона три белка: С, Е1 и Е2. Белок С входит в состав капсида, а белки Е1 и Е2 – в состав гликопротеиновых шипов, расположенных в мембране. Шипы имеют размер 5-8 нм. Белки Е1 и Е2 образуют тримеры (рисунок 43).

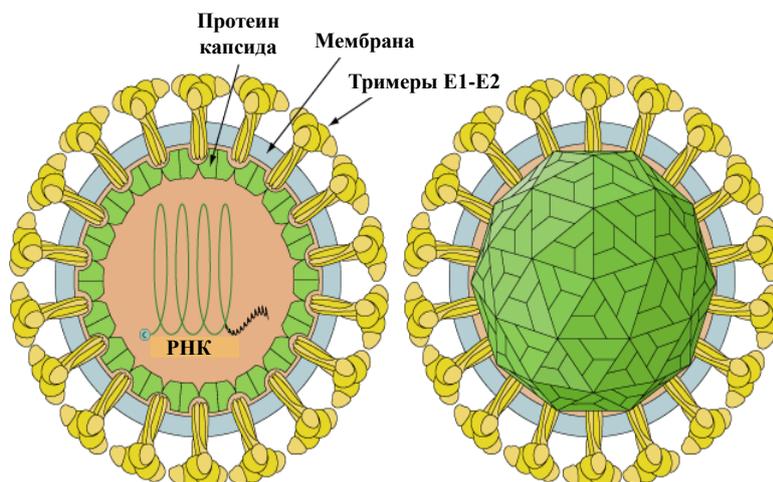


Рисунок 43 – Структура вируса краснухи (заимствовано с сайта ViralZone).

Белок E1 является гемагглютинином и проявляет выраженные иммуногенные свойства, в связи с чем он используется для создания рекомбинантных вакцин. Белок E2 выполняет функцию рецептора при взаимодействии с клеткой.

В отличие от других представителей семейства *Togaviridae* вирус краснухи содержит нейраминидазу.

Геном вируса краснухи представлен однонитевой плюс-РНК. Он кодирует 3 структурных (С, E1, E2) и 2 неструктурных (p150 и p90) белка (рисунок 44).

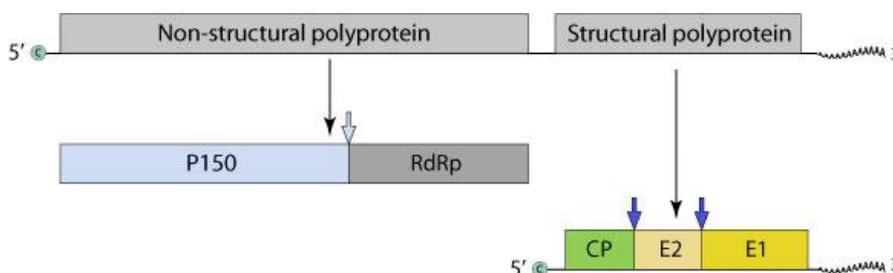


Рисунок 44 – Геном вируса краснухи. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Репродукция. Рецептором вируса на клеточной поверхности является молекула убиквитина. В адгезии участвуют также фосфолипиды и гликолипиды. Прикрепление вириона осуществляется с помощью оболочечных гликопротеинов E1 и E2. Проникновение вируса внутрь клетки происходит путем рецептор-опосредованного эндоцитоза с образованием пузырьков - эндосом. Вирусная оболочка объединяется с эндосомальной мембраной клетки, и нуклеокапсид попадает внутрь эндосомы. К эндосоме присоединяются лизосомы, в результате чего происходит высвобождение геномной РНК. В цитоплазме клетки формируются комплексы из эндоплазматического ретикулума, митохондрий и аппарата Гольджи (“вирусная фабрика”). В этих комплексах происходит репродукция вируса. Вначале синтезируется РНК-зависимая РНК-полимераза. При помощи этого фермента на матрице вирусной плюс-РНК образуется комплементарная минус-РНК. Затем на матрице минус-РНК образуются две нити плюс-РНК – короткая и полная. Короткая

нить используется для синтеза на рибосомах клетки капсидных и суперкапсидных белков, а полная нить – для синтеза вирусного генома и вирусных полипептидов. Полипептиды расщепляются с образованием гликопротеинов E1 и E2. Сборка вирионов происходит в цитоплазме клетки. Выход вирионов – путем почкования через модифицированные участки клеточной мембраны (рисунок 45).

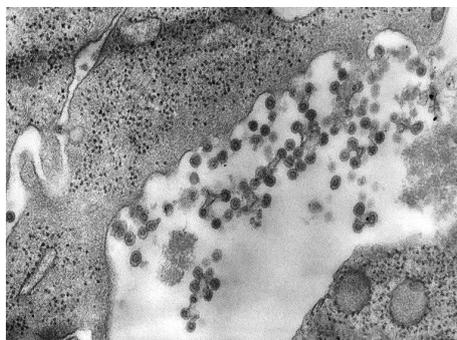


Рисунок 45 – Выход вируса краснухи из инфицированной клетки. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Цикл репродукции вируса составляет 12-15 часов.

Устойчивость к действию физических и химических факторов. Вирус краснухи чувствителен к эфиру и детергентам, малоустойчив к действию физических и химических факторов, неустойчив в окружающей среде. Вирус инактивируется при 100°C за 2 минуты. Разрушение вируса происходит под действием органических растворителей, соединений хлора, формалина, УФ-лучей, солнечного света. При низких температурах в замороженном состоянии вирус сохраняет свою активность годами.

Антигенная структура вируса. Вирус краснухи имеет внутренний нуклеокапсидный антиген С и внешние антигены E1 и E2, входящие в состав шипов.

Эпидемиология. Краснуха относится к антропонозным заболеваниям. **Источником** инфекции является человек, больной клинически выраженной или бессимптомной формой краснухи, а также дети с врожденной краснухой, выделяющие вирус в окружающую среду в течение длительного времени (до 2 лет). Больной человек представляет опасность со второй половины инкубационного периода и в течение 7 дней с момента появления сыпи. Выделение вируса из организма происходит с носоглоточным секретом, а также с мочой и фекалиями.

Механизмы передачи инфекции – аэрогенный и вертикальный. **Пути передачи** вируса краснухи: воздушно-капельный и трансплацентарный. Дети с врожденной краснухой передают вирус окружающим воздушно-капельным путем. **Входными воротами** при приобретенной краснухе являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Заболеваемость краснухой проявляется в основном в виде вспышек. Преимущественно болеют дети, посещающие организованные коллективы.

Особенно опасна краснуха для беременных, так как возможно внутриутробное инфицирование плода с последующим развитием врожденных дефектов. Чем раньше во время беременности происходит заражение плода, тем выше риск развития дефектов. Особую опасность представляет заражение краснухой в I

триместре беременности, так как в этом периоде происходит формирование всех основных тканей и органов плода. Около 25% детей, зараженных в этот период, рождается с симптомами врожденной краснухи, а у 85% детей регистрируются другие формы патологии развития.

Тератогенное действие вируса обусловлено торможением митотической активности клеток, ишемией плода в результате поражения сосудов плаценты, а также прямым цитопатическим действием вируса на клетки плода. Вирус инфицирует моноциты и лимфоциты и длительно персистирует в них.

Патогенез. В месте входных ворот инфекции вирус реплицируется в эпителии и затем проникает в регионарные лимфатические узлы (затылочные, заднешейные). Размножение вируса в лимфатических узлах приводит к развитию лимфаденопатии (лимфоузлы увеличиваются в размерах, становятся болезненными). Из лимфоузлов вирус поступает в кровь. С током крови вирус разносится по организму, оседает в клетках кожи, где развивается воспалительная реакция, сопровождающаяся появлением пятнисто-папулезной сыпи. После появления сыпи вирусемия прекращается. Параллельно в крови нарастает титр вируснейтрализующих антител.

Вирус выделяется из организма больных с секретом слизистых оболочек верхних дыхательных путей, с мочой и фекалиями. Вирус исчезает из крови через двое суток после появления сыпи, но сохраняется в секрете слизистых оболочек верхних дыхательных путей в течение 2 недель.

Клиника. Различают две формы болезни: приобретенную и врожденную краснуху. **Инкубационный период** при приобретенной краснухе составляет от 11 до 24 дней (в среднем 16-21 день). У детей болезнь в основном протекает легко. Заболевание начинается с незначительного повышения температуры и легких катаральных симптомов, конъюнктивита, а также увеличения заднешейных и затылочных лимфатических узлов ("краснушные рожки"). В последующем появляется пятнисто-папулезная не зудящая сыпь. Сыпь вначале появляется на лице, а затем спускается на все тело (рисунок 46).



Рисунок 46 - Сыпь на теле при краснухе. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Сыпь держится от 2 до 7 дней, затем исчезает без пигментации и шелушения. Около 50% краснушной инфекции протекает бессимптомно.

Клинические проявления типичной приобретенной краснухи представлены на рисунке 47.

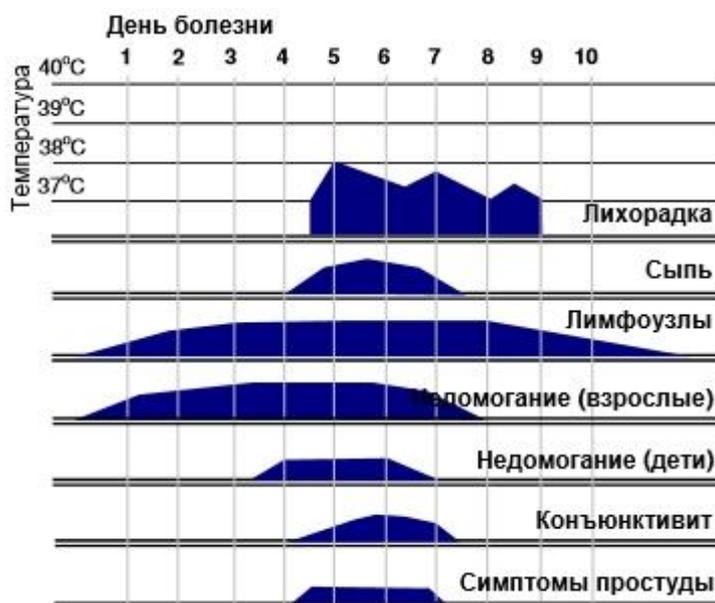


Рисунок 47 – Клинические проявления типичного случая краснухи (Руководство ВОЗ по лабораторной диагностике кори и краснухи. Вторая редакция, 2007 г.).

Врожденная краснуха (СВК – синдром врожденной краснухи) развивается в результате внутриутробного трансплацентарного заражения плода и персистенции вируса в его тканях (тератогенное действие). Заболевание характеризуется развитием синдрома Грегга (катаракты, глухоты и пороков развития). Возможны и другие аномалии развития (рисунок 48).

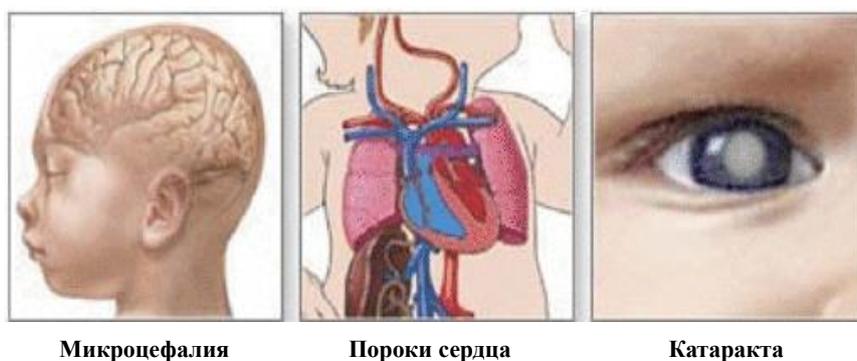


Рисунок 48 – Синдром Грегга при врожденной краснухе. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Слепота в сочетании с глухотой и поражением ЦНС приводит к умственной отсталости ребенка.

Если внутриутробное заражение плода не привело к развитию врожденных пороков, то такое состояние называется врожденной краснушной инфекцией (ВКИ).

Заболевание краснухой на 3-4 неделе беременности обуславливает врожденные уродства в 60% случаев, на 9-12 неделе беременности – в 15% случаев, на 13-16 неделе беременности – в 7% случаев.

На фоне персистенции вируса краснухи в организме при врожденной краснухе или после перенесенной в детском возрасте инфекции у человека в последующем

может развиваться **прогрессирующий краснушный панэнцефалит** - медленная вирусная инфекция, характеризующаяся прогрессирующими нарушениями двигательной и умственной деятельности и завершающаяся летальным исходом. Больные с признаками прогрессирующего краснушного панэнцефалита не представляют эпидемиологической опасности для окружающих, так как в их выделениях отсутствует вирус.

Иммунитет. После переболевания формируется стойкий, напряженный иммунитет за счет антигемагглютининов, вируснейтрализующих и комплементсвязывающих антител. Антигемагглютинины и вируснейтрализующие антитела сохраняются на протяжении всей жизни, а комплементсвязывающие антитела циркулируют в организме в течение нескольких лет после болезни, поэтому их обнаружение рассматривается как показатель недавно перенесенного заболевания. Высокие титры вируснейтрализующих антител и антигемагглютининов являются показателем невосприимчивости макроорганизма к краснухе (рисунок 49).

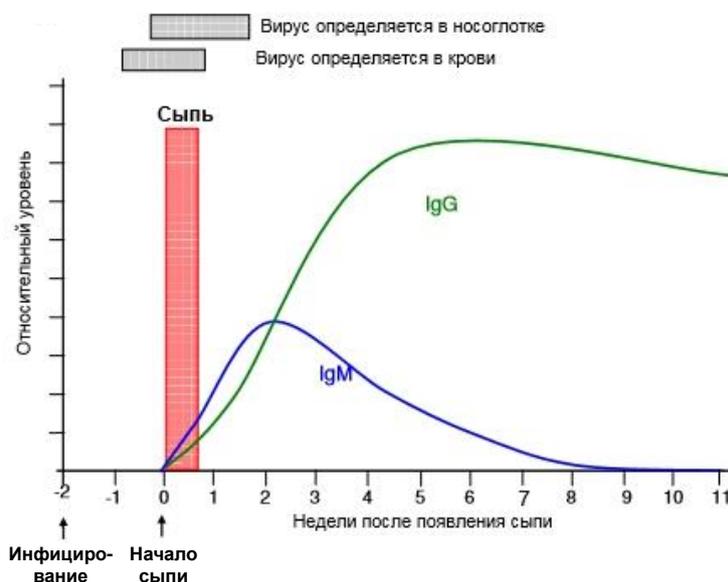


Рисунок 49 – Иммунный ответ на типичную краснушную инфекцию (Руководство ВОЗ по лабораторной диагностике кори и краснухи. Вторая редакция, 2007 г.).

Лабораторная диагностика. Лабораторная диагностика краснухи основана на использовании следующих методов:

- выделение вируса из смывов со слизистой оболочки носа и зева, крови, мочи, реже - испражнений, а также из внутренних органов погибших детей;
- обнаружение антител (IgM и IgG) в парных сыворотках крови и в цереброспинальной жидкости при врожденной краснухе и прогрессирующем краснушном панэнцефалите;
- ПЦР.

Выделение вируса осуществляют путем заражения чувствительных клеток, например, клеток легкого эмбриона человека (рисунок 50).

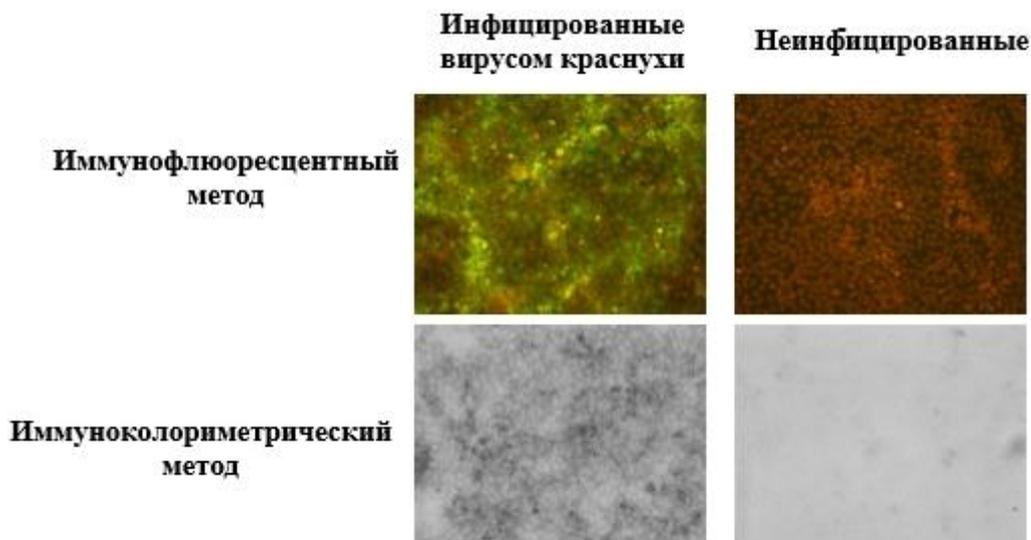


Рисунок 50 – Результаты выявления вируса краснухи в культуре клеток иммунофлюоресцентным и иммуноколориметрическим методами (Руководство ВОЗ по лабораторной диагностике кори и краснухи. Вторая редакция, 2007 г.).

Идентификацию вируса осуществляют в РН, РТГА, РИФ и ИФА. Однако вирусологический метод является трудоемким, поэтому его использование ограничено.

Для обнаружения антител применяют РН, РСК, РТГА, ИФА. Диагностическое значение имеет четырехкратное и более увеличение титров антител в динамике заболевания (таблица 3).

Таблица 3 – Диагностическое значение титров антител при краснухе

Состояние	Наличие антител	
	IgM	IgG
Иммунитет к краснухе отсутствует	-	-
Иммунитет к краснухе имеется	-	+
Ранний период острой краснухи	+	-
Краснуха в период разгара и реконвалесценции	+	+

Основными методами диагностики краснухи являются ИФА и ПЦР.

Особенно важное значение имеет обнаружение антител у беременных женщин. Обнаружение у новорожденных высоких уровней антител к вирусу и специфических IgM в первом полугодии жизни свидетельствует о перенесенной внутриутробной инфекции.

Для лабораторного подтверждения краснухи в настоящее время используют:

- выявление IgM антител к вирусу краснухи;
- сероконверсия IgG или 4-кратное и более увеличение титров IgG антител к вирусу краснухи;
- выявление генома вируса краснухи;
- выделение вируса краснухи в культуре клеток (не применяется для рутинной диагностики).

Лечение. Препараты для специфического лечения краснухи не разработаны.

Профилактика. Вакцинация против краснухи проводится в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 21.03.2014 г. №125 “Об утверждении календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям”. В соответствии с ним вакцинация детей против краснухи проводится в возрасте 12 месяцев, ревакцинации - в 6 лет. В 13 лет проводится ревакцинация девочек, не болевших краснухой. Кроме того, вакцинации подлежат женщины в возрасте от 18 до 25 лет, не болевшие краснухой, не привитые против краснухи или привитые однократно.

В Российской Федерации для специфической профилактики краснухи применяются как ассоциированные (паротитно-коревая-краснушная вакцина MMR, вакцина против краснухи, паротита и кори “Приорикс” – рисунок 51), так и моновакцины (“Эрвевакс”, “Рудивакс”, вакцина против краснухи культуральная живая – рисунок 52).

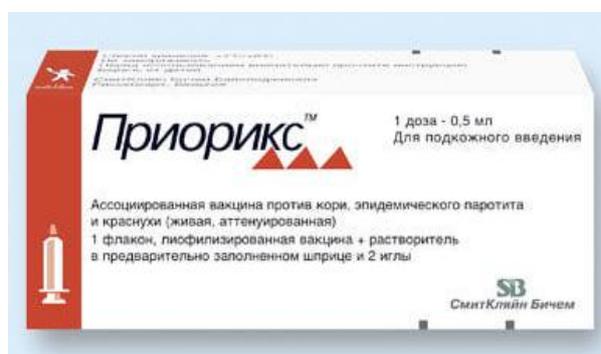


Рисунок 51 – Ассоциированные вакцины против краснухи, кори, паротита. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

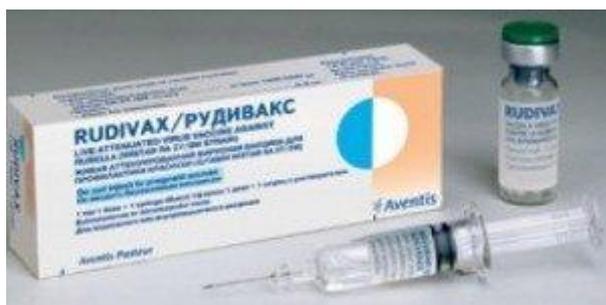


Рисунок 52 – Моновакцины против краснухи. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Ассоциированные препараты назначают детям при плановой вакцинации, а моновакцины применяют для селективной вакцинации. Многие зарубежные препараты зарегистрированы в России и разрешены к применению. Иммуитет у привитых сохраняется в течение 20 лет.

При проведении вакцинации у серонегативных женщин репродуктивного возраста врач обязан принять все меры предосторожности, чтобы не провести вакцинацию беременной женщине, а также должен предупредить женщину о необходимости предохраняться от беременности в течение 3 месяцев после вакцинации, так как вакцинный штамм может проникать трансплацентарно и

вызывать поражения у плода. Вместе с тем наступление беременности в период вакцинации не является показанием к ее прерыванию. Беременные, особенно в ранний период беременности, должны избегать контакта с больным краснухой, несмотря на перенесенную в детстве инфекцию или проведенную вакцинацию, так как дикий штамм вируса может преодолевать приобретенный иммунитет. Беременным женщинам, общавшимся с источником инфекции, для профилактики вводят человеческий иммуноглобулин, но он не предупреждает развития вирусемии. Положительный эффект отмечают лишь при своевременном введении больших доз препарата.

Заболевание краснухой в I триместре беременности является прямым показанием к рассмотрению вопроса о прерывании беременности.

Вопросы для контроля усвоения материала

1. Таксономическое положение вируса краснухи.
2. Структура и репродукция вируса краснухи.
3. Эпидемиология и патогенез краснухи.
4. Причины и проявления синдрома врожденной краснухи.
5. Клиника и диагностика краснухи.
6. Принципы профилактики и лечения краснухи.

Тренировочные тесты

1. Вирус краснухи относится к семейству:

- 1.1. *Retroviridae*
- 1.2. *Reoviridae*
- 1.3. *Picornaviridae*
- 1.4. *Flaviviridae*
- 1.5. *Togaviridae*

2. Геном вируса краснухи представлен:

- 2.1. линейной ДНК
- 2.2. сегментированной минус-РНК
- 2.3. однонитевая плюс-РНК
- 2.4. несегментированной минус-РНК
- 2.5. фрагментированная ДНК

3. Для вируса краснухи характерно:

- 3.1. наличие суперкапсида
- 3.2. отсутствие суперкапсида
- 3.3. наличие ДНК
- 3.4. трехслойный капсид
- 3.5. репродукция в ядре клетки

4. Для вируса краснухи характерно:

- 4.1. репродукция в цитоплазме клеток

- 4.2. наличие суперкапсида
- 4.3. наличие ДНК
- 4.4. присутствие однонитевой плюс-РНК
- 4.5. наличие сегментированной плюс-РНК

5. Для вируса краснухи характерно:

- 5.1. фекально-оральный механизм заражения
- 5.2. аэрогенный механизм заражения
- 5.3. водный путь заражения
- 5.4. трансплацентарное заражение
- 5.5. инъекционный путь заражения

6. Синдром врожденной краснухи обусловлен:

- 6.1. трансплацентарным инфицированием плода
- 6.2. генетическими факторами
- 6.3. заражением матери вирусом краснухи при беременности
- 6.4. недостатком витаминов
- 6.5. преждевременными родами

7. Средства специфической профилактики краснухи:

- 7.1. химическая вакцина
- 7.2. инактивированная вакцина
- 7.3. живая аттенуированная вакцина
- 7.4. ДНК-вакцина
- 7.5. гетерологичный иммуноглобулин

Правильные ответы: 1.5; 2.3; 3.1; 4.1, 4.2, 4.4; 5.2, 5.4; 6.1, 6.3; 7.3.

1.4. Флавивирусы

Семейство *Flaviviridae* представляет собой семейство вирусов, передающихся преимущественно членистоногими (комарами и клещами). Название семейства *Flaviviridae* происходит от лат. *flavus* - желтый, по названию заболевания “желтая лихорадка”, которое вызывает принадлежащий к этому семейству вирус. При желтой лихорадке одним из симптомов заболевания является желтуха. Семейство *Flaviviridae* относится к группе IV по Балтимору (плюс-ssРНК-вирусы). Семейство *Flaviviridae* объединяет 4 рода: *Flavivirus* (56 видов), *Hepacivirus* (14 видов), *Pegivirus* (11 видов) и *Pestivirus* (11 видов). Патогенные для человека вирусы входят в состав двух родов: рода *Flavivirus* и рода *Hepacivirus*. Род *Flavivirus* включает возбудителей клещевого энцефалита, лихорадки денге, омской геморрагической лихорадки, японского энцефалита и др. Род *Hepacivirus* включает вирус гепатита С (HCV) и вирус гепатита G (HGV).

1.4.1. Вирус клещевого энцефалита

Клещевой энцефалит (энцефалит весенне-летнего типа, весенне-летний клещевой менингоэнцефалит, таежный энцефалит, русский энцефалит, дальневосточный энцефалит, эндемичный энцефалит) – это острая природно-очаговая вирусная трансмиссивная инфекция, характеризующаяся лихорадкой, интоксикацией, поражением серого и белого вещества головного мозга и оболочек головного и спинного мозга. Заболевание может привести к стойким неврологическим осложнениям и даже к смерти больного. Согласно международному классификатору заболеваний МКБ-10, эта болезнь называется энцефалитом весенне-летнего типа (таежным).

Впервые клиническую картину клещевого энцефалита описал военный врач начальник неврологического отделения флотского госпиталя во Владивостоке А.Г. Панов в 1935 г. (рисунок 53). Он назвал это заболевание весенне-летним энцефалитом.



Рисунок 53 – Александр Гаврилович Панов (1905 – 1978 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Появление на Дальнем Востоке тяжелой болезни потребовало принятия срочных мер. Необходимо было установить причину заболевания и разработать эффективные лечебные и профилактические мероприятия. В мае 1937 г. на Дальний Восток была направлена первая комплексная экспедиция Наркомздрава под руководством вирусолога Л.А. Зильбера (рисунок 54).



Рисунок 54 – Лев Александрович Зильбер (1894 – 1966 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В составе этой и последующих экспедиций работали такие специалисты как Е.Н. Павловский, А.А. Смородинцев, А.Д. Шеболдаева, Е.Н. Левкович, М.П. Чумаков, Н. В. Каган, А.К. Шубладзе, В.Д. Соловьев и др.

Во время экспедиции 1937 г. удалось выделить вирус клещевого энцефалита из мозга умерших людей, крови и ликвора больных людей, а также из организма иксодовых клещей и диких позвоночных животных. Во время этих работ при вскрытии умершего больного человека заразился клещевым энцефалитом М.П. Чумаков (рисунок 55), в результате чего потерял слух и подвижность правой руки.



Рисунок 55 – Михаил Петрович Чумаков (1909 – 1993 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В Европе клещевой энцефалит впервые был диагностирован в Чехословакии в 1948 г. Инфекция стала называться центрально-европейским энцефалитом. В отличие от Европы клещевой энцефалит в России назывался русским весенне-

летним эпидемическим энцефалитом. Со временем за этой инфекцией повсеместно утвердилось название клещевой энцефалит.

В 1941 году за открытие весенне-летнего клещевого и осеннего (японского) энцефалитов на территории СССР группа ученых была награждена Государственной (Сталинской) премией I степени: Е.Н. Павловский, А.А. Смородинцев, Е.Н. Левкович, П.А. Петрищева, М.П. Чумаков, В.Д. Соловьев и А.К. Шубладзе (рисунки 56-58).



Рисунок 56 - Евгений Никанорович Павловский (1884 – 1965 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.



Рисунок 57 – Анатолий Александрович Смородинцев (1901 – 1986 гг.), Елизавета Николаевна Левкович (1900 – 1982 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.



Рисунок 58 – Полина Андреевна Петрищева (1899 – 1973 гг.), Михаил Петрович Чумаков (1909 – 1993 гг.), Валентин Дмитриевич Соловьев (1907 – 1986 гг.), Антонина Константиновна Шубладзе (1909 – 1993 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Таксономическое положение. Вирус клещевого энцефалита относится к семейству *Flaviviridae* роду *Flavivirus*, виду вирус клещевого энцефалита (англ. - *Tick-borne encephalitis virus*, TBEV). Вирусы клещевого энцефалита подразделяются на 3 подтипа (генотипа):

- дальневосточный подтип (основной переносчик – клещ *Ixodes persulcatus*);
- восточно-сибирский или урало-сибирский подтип (основной переносчик – клещ *Ixodes persulcatus*);
- европейский или западный подтип (основной переносчик – клещ *Ixodes ricinus*).

Вирус клещевого энцефалита является типичным представителем экологической группы арбовирусов, то есть передается через укусы членистоногих (англ. **arthropod – borne viruses**, что означает переносимые членистоногими, то есть передающиеся через укус членистоногих).

Морфологические признаки. Вирус клещевого энцефалита имеет сферическую форму. Диаметр вирионов составляет 40-60 нм (рисунок 59).

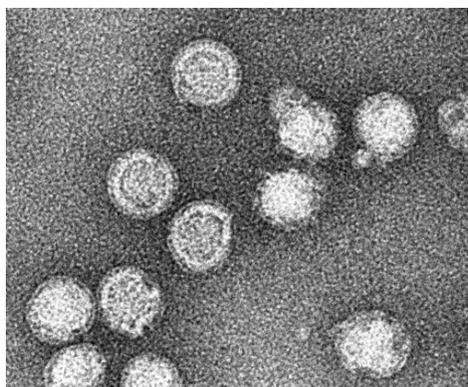


Рисунок 59 – Вирус клещевого энцефалита, электронная микроскопия.
Займствовано из Интернет-ресурсов.

Геном вируса клещевого энцефалита представлен молекулой однонитевой плюс-РНК. Геном заключён в белковый капсид, который имеет кубический тип симметрии. Форма нуклеокапсида - двадцатигранник. В состав нуклеокапсида входит белок С. Снаружи нуклеокапсид покрыт суперкапсидом, который состоит из липидной мембраны и встроенных в нее гликопротеиновых шипов длиной около 10 нм. Гликопротеиновые шипы содержат Е-белок и обладают гемагглютинирующими свойствами. В суперкапсид встроен также белок М.

Белок Е участвует в связывании вирусной частицы с клеточной мембраной и слиянии вирусной и клеточной мембран. На поверхности вирусных частиц белок Е представлен димером (состоит из двух молекул). При этом каждая молекула димера состоит из трех доменов.

В геноме вируса клещевого энцефалита закодированы кроме структурных белков также неструктурные белки NS1 – NS5 и вирусная РНК-полимераза, которые участвуют в репродукции вируса в инфицированной клетке.

Схематическое изображение вируса клещевого энцефалита представлено на рисунке 60.

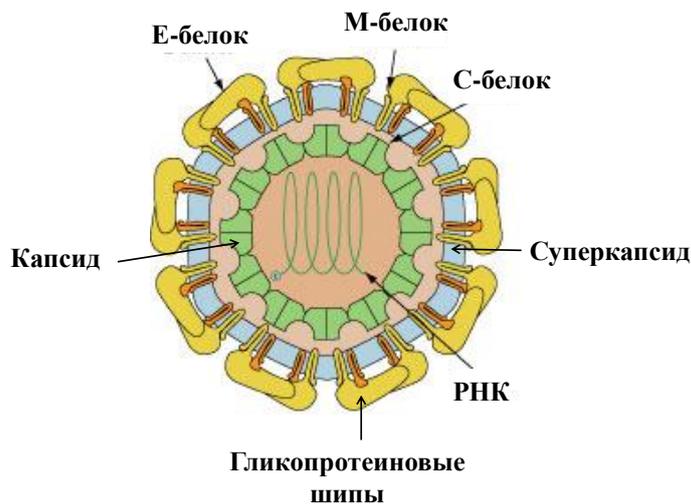


Рисунок 60 – Схема строения вируса клещевого энцефалита. Заимствовано с сайта ViralZone.

Репродукция вируса. Репродукция вируса клещевого энцефалита включает в себя следующие этапы:

1. Адсорбция вируса на поверхности клетки. В качестве специфических рецепторов для вируса клещевого энцефалита в основном выступают ламининовые рецепторы.

2. Проникновение вируса внутрь клетки путем эндоцитоза (впячивания клеточной мембраны) в составе эндоцитарной вакуоли (везикулы, пузырька).

3. Слияние вирусной оболочки со стенкой вакуоли, депротеинизация вируса с помощью клеточных протеаз и освобождение геномной РНК в цитоплазму клетки.

4. Синтез вирусных компонентов (РНК и белков). Вирусная плюс-РНК выполняет функцию матрицы для синтеза полипептида, который в последующем нарезается на структурные и неструктурные вирусные белки.

5. Сборка вирусных частиц в цитоплазме клетки. Вначале плюс-РНК взаимодействует с С-белком с образованием нуклеокапсида. Дальнейшая сборка вирионов происходит с участием М- и Е-белков. Причем, незрелые внутриклеточные вирусные частицы содержат гликозилированный белок-предшественник ргеМ. Созревание вируса происходит в процессе его транспортировки через эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи и модифицированную клеточную мембрану.

6. Выход вирионов из клетки происходит почкованием на участках предварительно модифицированной клеточной мембраны с формированием суперкапсида.

В клетках теплокровных животных цикл репродукции сопровождается гибелью зараженной клетки. В клетках членистоногих наблюдается персистенция вируса без гибели клеток-хозяев. Схема репродукции вируса клещевого энцефалита представлена на рисунке 61.

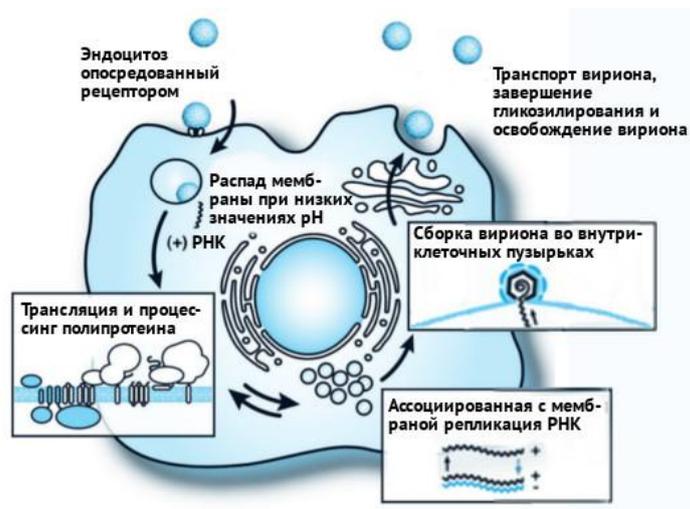


Рисунок 61 – Схема репродукции вируса клещевого энцефалита (Lindenbach В.Д. е. а., 2007).

Резистентность вируса. Во внешней среде вирус клещевого энцефалита сохраняет жизнеспособность при температуре 18-20⁰С до 10 дней. При 56⁰С вирус инактивируется в течение 30 минут. Кипячение убивает вирус в течение 2-3 минут. Вирус чувствителен к эфиру и спиртам. Вирус сравнительно устойчив к кислым значениям рН, что способствует сохранению вируса при алиментарном заражении.

Несмотря на небольшую устойчивость вируса к действию физических и химических факторов, в организме переносчиков он сохраняет жизнеспособность в широком диапазоне температур (от минус 150⁰С до плюс 30⁰С).

Эпидемиология. Переносчиком и основным резервуаром вируса клещевого энцефалита в природе являются иксодовые клещи: лесной клещ – *I. ricinus* и таежный клещ – *I. persulcatus* (рисунок 62).



Рисунок 62 – Клещи *I. ricinus* (а) и *I. persulcatus* (б). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Цикл развития клещей. В своем развитии клещи проходят несколько стадий. На каждой стадии они должны питаться кровью теплокровных животных. В мае-июне самка клеща откладывает 1,5-2,5 тысячи яиц. Самка, отложившая яйца, погибает. Из яиц через несколько недель появляются личинки. Личинки нападают на мелких животных (полевок, землероек и др.) и птиц, присасываются к ним и сосут кровь в течение 3-4 дней. После этого личинки переходят в лесную подстилку,

где линяют и превращаются в нимфы. Нимфы крупнее личинок. Перезимовав в лесной подстилке, нимфы нападают на более крупных животных (белок, зайцев, ежей). Напитавшаяся нимфа через год превращается во взрослую особь (самку или самца). Взрослые особи нападают на крупных диких и сельскохозяйственных животных и человека. Из тысяч личинок выживает всего несколько десятков взрослых особей. В организме животных вирус хорошо размножается, но заболевание протекает без видимых последствий.

Длительность полного цикла развития клеща (от взрослой особи до взрослой особи) колеблется от нескольких месяцев до нескольких лет. В процессе жизненного цикла у клещей происходит трансвариальная и трансфазовая передача вируса, причем в организме клещей вирус размножается во многих тканях и органах (рисунок 63).

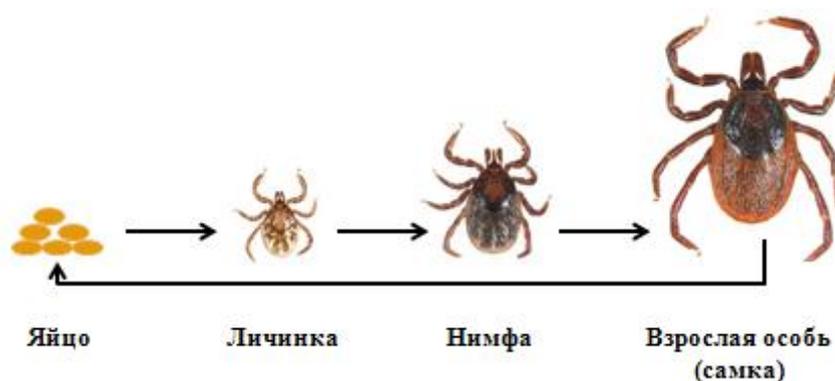


Рисунок 63 – Схема передачи вируса в процессе жизненного цикла клещей.

Поддержание длительной циркуляции вируса только за счет клещей невозможно из-за большой гибели членистоногих на каждом этапе жизненного цикла. Поэтому сохранение клещей в природе осуществляется за счет их **прокормителей** - грызунов, птиц, диких и домашних животных (рисунок 64).



Рисунок 64 – Прокормители клещей. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Причем, личинки и нимфы питаются кровью на мелких животных (полевки, землеройки, белки, ежи и др.), а взрослые особи – на более крупных животных (зайцах, собаках, лосях и др.). Продолжительность кровососания у личинок составляет 2-4 дня, у нимф – 3-5 дней, у взрослых особей – от 5 до 15 дней.

Клещ, зараженный вирусом клещевого энцефалита, называется **вирусофорным**. **Вирусофорность** клещей в разных регионах может составлять от 2

до 25%. В одном клеще может содержаться до 10^{10} вирусных частиц. Для развития инфекции у человека достаточно 10000 вирусных частиц.

Таким образом, в природе происходит постоянная циркуляция вируса по замкнутой цепи: клещи → животные-прокормители → клещи (рисунок 65).

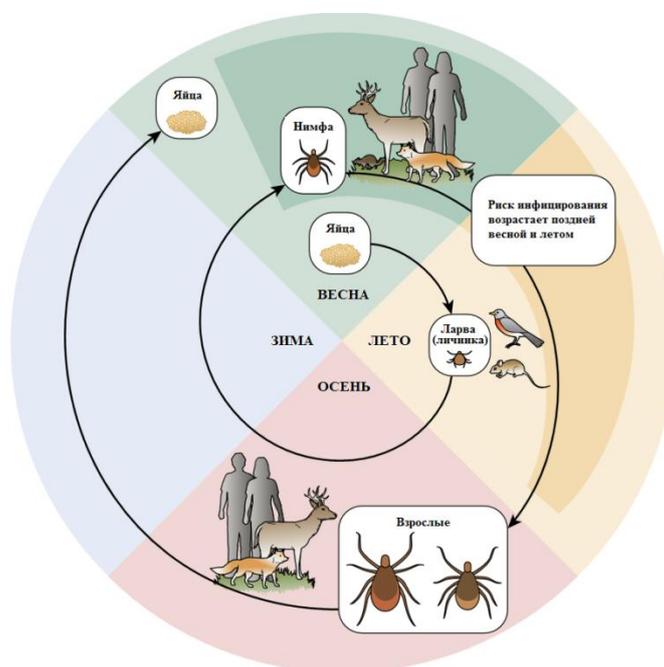


Рисунок 65 – Циркуляция вируса клещевого энцефалита в природе. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Для клещевого энцефалита характерна **весенне-летняя сезонность**. Заражение клещевым вирусным энцефалитом происходит с апреля по сентябрь с весенне-летним пиком во время наибольшей активности перезимовавших клещей. В некоторых регионах отмечается два пика заболеваемости – весенний (май-июнь) и осенний (август-сентябрь).

Различают природные и антропоургические очаги клещевого энцефалита. **Природным очагом** клещевого энцефалита является участок территории определенного ландшафта, на котором эволюционно сложились межвидовые соотношения между возбудителями болезни, дикими животными и членистоногими переносчиками. **Активными природными очагами** клещевого энцефалита считаются очаги, в которых регистрируются случаи заболевания людей, и вирус клещевого энцефалита выделяется от членистоногих и млекопитающих.

Антропоургическим очагом клещевого энцефалита является очаг, возникший в результате хозяйственной деятельности человека на эндемичной по клещевому энцефалиту территории. **Эндемичной территорией** по клещевому вирусному энцефалиту является территория, на которой данное заболевание сформировано и устойчиво поддерживается в течение длительного времени.

Основной **механизм заражения** клещевым энцефалитом человека – **трансмиссивный** (при укусах инфицированными клещами во время кровососания). Этим путем заражается около 80% заболевших клещевым энцефалитом людей. Клещ нападает на животных и человека, находясь на растениях в позе активного ожидания: клещ вытягивает передние лапки и водит ими из стороны в сторону. На

передних лапках клеща располагаются органы, воспринимающие запахи (рисунок 66).



Рисунок 66 – Поза активного ожидания клеща. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Если в непосредственной близости от клеща находится человек или животное, клещ мгновенно нападает на своего будущего хозяина. Лапки клеща снабжены коготками, что позволяет ему надежно зацепиться за одежду человека, шерсть животного. Затем клещ переползает в места с тонкой кожей и присасывается. У человека присосавшиеся клещи обычно обнаруживаются в подмышечных впадинах, в паховой области, на волосистой части головы.

Напав на хозяина, клещ вводит в кожу хоботок, добирается до кровеносных сосудов и сосет кровь. Надежно закрепиться клещу на коже помогают зубчики на хоботке, направленные назад. Присосавшийся клещ выделяет в ранку слюну. Первая порция слюны затвердевает на воздухе и образует цементный футляр, прочно приклеивающий клеща к коже. Последующие порции слюны содержат биологически активные вещества, обезболивающие ранку и подавляющие иммунные реакции хозяина, направленные на отторжение паразита (рисунок 67).

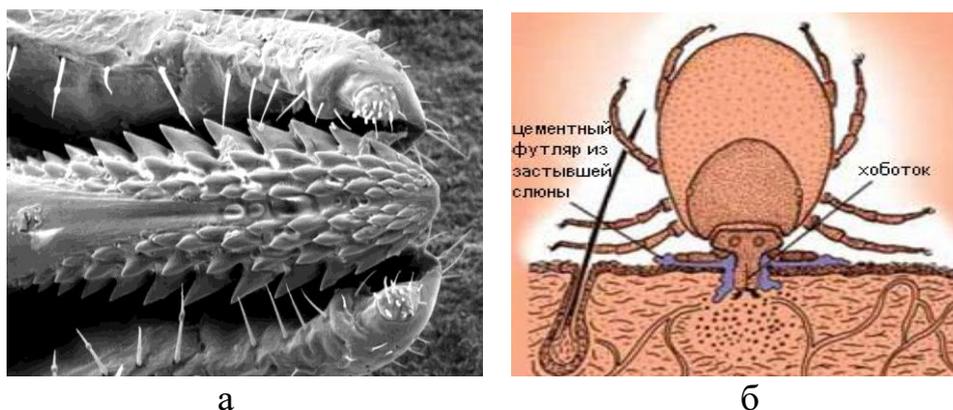


Рисунок 67 – Ротовой аппарат клеща (а) и цементный футляр из застывшей слюны (б). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Кровососание самцов клещей длится обычно несколько часов и часто остается незамеченным. Кровососание самки клеща продолжается в течение нескольких дней. При этом масса тела самки увеличивается в 80-120 раз, ее покровы приобретают грязно-серый цвет с металлическим оттенком (рисунок 68).

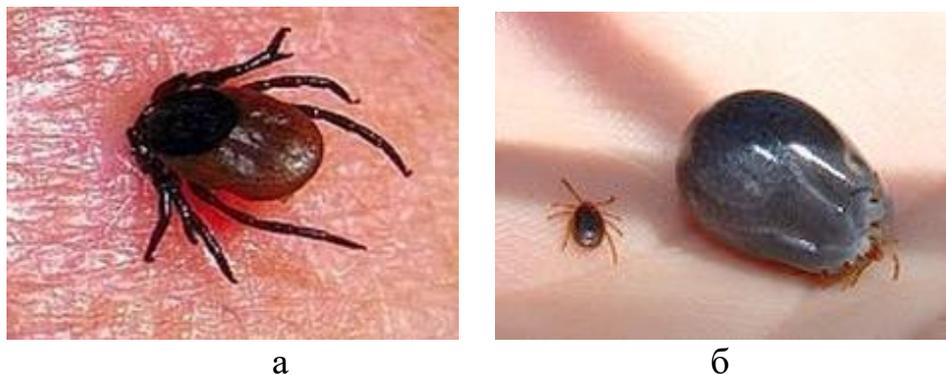


Рисунок 68 – Положение клеща во время кровососания (а); самка иксодового клеща до и после кровососания (б). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Другой путь заражения человека клещевым энцефалитом - **алиментарный** - при употреблении сырого молока коз и овец. Употребление коровьего молока обычно не ведет к заражению, так как у коров к периоду лактации появляются вируснейтрализующие антитела. Однако доля алиментарного пути в заражении людей по сравнению с трансмиссивной передачей вируса клещевого энцефалита незначительная.

На рисунке 69 представлены основные пути заражения человека клещевым энцефалитом.

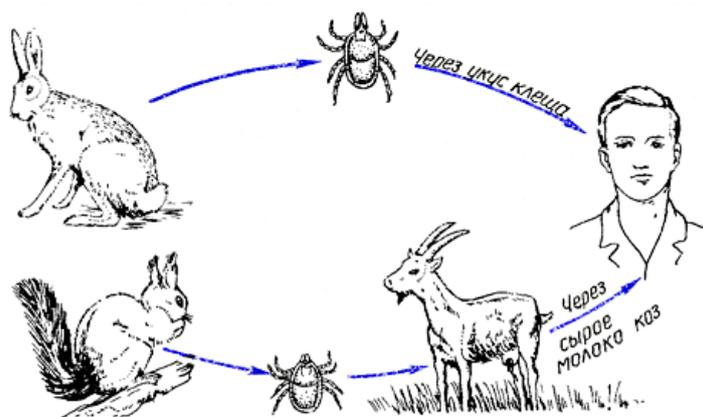


Рисунок 69 – Пути заражения человека клещевым энцефалитом. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Заболеваемость клещевым энцефалитом в Российской Федерации с 1944 по 2010 гг. представлена на рисунке 70.

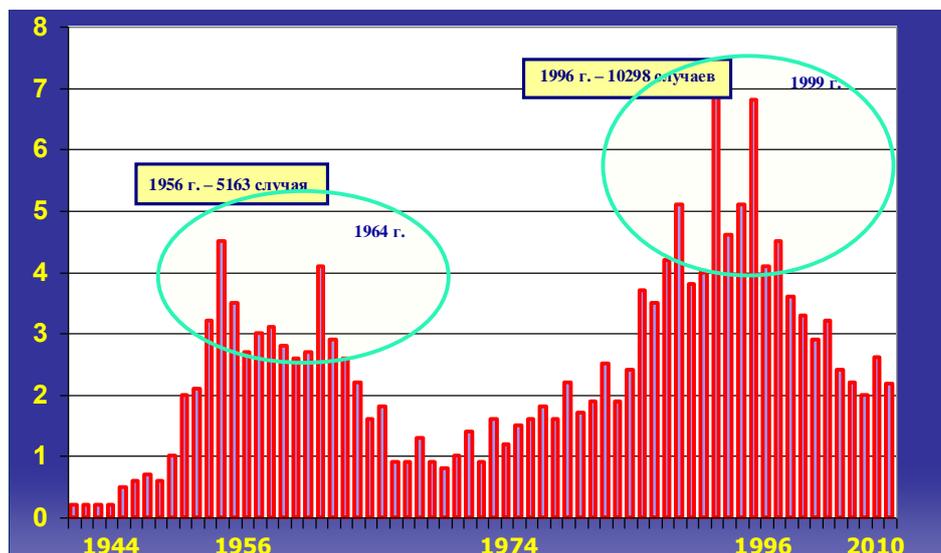


Рисунок 70 – Заболеваемость клещевым энцефалитом в Российской Федерации в 1944 – 2010 гг. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В 2009-2011 гг. заболеваемость клещевым энцефалитом в России составила 2,4 случая на 100 тысяч населения. При этом в 2011 г. заболел каждый 7-8 человек из 100 укушенных клещами. В 2012 г. в РФ было зарегистрировано 2732 случая клещевого вирусного энцефалита, в 2013 г. – 2255 случаев, в 2015 г. – 2308 случаев, в 2016 г. – 2253 случая.

Патогенез клещевого энцефалита. Вирус клещевого энцефалита обладает висцеротропностью и нейротропностью. Проникший в организм вирус размножается в месте входных ворот, откуда он попадает в кровь. Возникает **первая**, так называемая **резорбтивная вирусемия**. Период до проникновения вируса в ЦНС называется **висцеральной фазой**. Кратковременная резорбтивная вирусемия завершает висцеральную фазу, во время которой вирус проникает в эндотелий кровеносных сосудов, в клетки внутренних органов и фагоцитирующие клетки, где активно размножается. После этого вирус проникает в кровь и вызывает **вторичную вирусемию** продолжительностью 5 дней. За висцеральной фазой следует проникновение вируса в центральную нервную систему и поражение различных ее отделов (**невральная фаза**).

При пищевом пути заражения входными воротами является слизистая оболочка глотки и тонкого кишечника. Вирус размножается в эпителии кишечника, попадает с лимфой в кровь и затем в центральную нервную систему. При алиментарном пути заражения вирусемия наступает позже, интенсивность ее менее выражена. Несмотря на вирусемию, больной человек не является источником инфекции для здорового человека. Кроме того, от больного человека с вирусемией не могут инфицироваться клещи.

Проникшие в головной и спинной мозг вирусы поражают мотонейроны. Особенно резко страдают крупные двигательные клетки в сером веществе спинного мозга и ядрах двигательных черепно-мозговых нервов в стволе головного мозга.

Клиническая картина заболевания. Различают следующие **острые** формы клещевого энцефалита: лихорадочная (около 35-45%), менингеальная (около 35-45%) и очаговая с различными сочетаниями поражения головного и спинного мозга

(около 1-10%). У 1-3% переболевших острым клещевым энцефалитом болезнь переходит в прогрессивную (неуклонно прогрессирующую) форму с переходом в **хроническую** форму (лат. *gradatio* - постепенное усиление, неуклонное прогрессирование). Доля бессимптомной формы инфекции у людей после присасывания инфицированного клеща в зависимости от очага может составлять до 90%.

Различают следующие периоды заболевания:

- инкубационный период;
- продромальный период;
- период разгара заболевания (лихорадочный период);
- период реконвалесценции.

Инкубационный период составляет до 30 дней, чаще – 10-12 дней. Инфекция начинается остро. Температура тела повышается до 38-39⁰С, появляется резкая головная боль, чувство разбитости, нарушение сна.

Продромальный период продолжается 1-2 дня. Отмечается слабость, недомогание, разбитость, боли в области мышц шеи и плечевого пояса, боли в поясничной области, головная боль.

Лихорадочный период продолжается от 3 до 14 дней. Характерны мышечные боли, особенно в тех группах мышц, в которых в последующем возникают парезы и параличи. После снижения температуры у 10-20% развивается симптоматика со стороны ЦНС: менингит (50-60% случаев), менингоэнцефалит (30%) и менингоэнцефаломиелит (5% случаев). У 2-12% больных развивается **прогрессивное течение** заболевания.

Выделяют первично-прогрессивное и вторично-прогрессивное течение заболевания. При первично-прогрессивном (обезглавленном) течении клещевого энцефалита постепенно возникают симптомы поражения ЦНС (менингеальные симптомы Брудзинского, Кернига – рисунок 71) с тенденцией к их усилению у лиц, не имевших выраженного острого периода заболевания.



Рисунок 71 – Менингеальные симптомы. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

При вторично-прогрессивном течении клещевого энцефалита после окончания острого периода появляются симптомы, отсутствующие в остром периоде, или же прогрессируют симптомы, сохранившиеся после окончания острого периода.

При поражении ЦНС часто развиваются симметричные вялые парезы и параличи верхних конечностей и шейно-плечевой мускулатуры, заканчивающиеся атрофией пораженных мышц (рисунок 72).



Рисунок 72 – Последствия клещевого энцефалита - паралич верхних конечностей.
Займствовано из Интернет-ресурсов.

Иногда наблюдается двухволновое течение инфекции: вначале в течение 3-7 дней наблюдается стадия лихорадки, затем в течение 7-14 дней отмечается безлихорадочный период (апирексия) и повторное повышение температуры. Такое течение характерно для заболевания, возникшего при употреблении в пищу молока зараженных коз.

Лабораторная диагностика. В качестве исследуемого материала используют кровь, спинномозговую жидкость больных людей, мозг погибших людей, иксодовых клещей. Исследование клещей на наличие в них вирусного антигена проводится методом иммуноферментного анализа, а на наличие вирусной РНК – методом ПЦР. Кроме того клещей исследуют с помощью микроскопического метода для обнаружения боррелий (возбудителей клещевого боррелиоза).

Экспресс-диагностика клещевого энцефалита включает следующие методы:

- обнаружение вирусного антигена в крови с помощью ИФА или РНГА с антигальным диагностикумом;
- выявление антител класса IgM на первой неделе заболевания в цереброспинальной жидкости с помощью ИФА;
- обнаружение вирусной РНК в крови и цереброспинальной жидкости у людей, в организме клещей и внутренних органах животных с помощью ПЦР.

Диагностика клещевого энцефалита может включать также выделение вируса из крови и цереброспинальной жидкости больных, а также из внутренних органов и мозга умерших путем внутримозгового заражения новорожденных белых мышей и культур клеток. Идентификацию вируса в суспензиях мозга мышей и культуральной жидкости в этих случаях проводят с помощью РТГА, РН и РСК, а в монослое культур клеток – с помощью РИФ.

Обнаружение антител в парных сыворотках и цереброспинальной жидкости проводят с помощью РСК и РТГА, а также других серологических реакций.

Лечение. Для лечения и экстренной профилактики клещевого энцефалита у непривитых лиц, подвергшихся нападению клещей в эндемичных по клещевому энцефалиту районах, а также у привитых лиц, получивших множественные укусы

клещей, применяют специфический **донорский иммуноглобулин** против клещевого энцефалита. Его получают из плазмы доноров, проживающих в природных очагах клещевого энцефалита. Сыворотка крови таких доноров содержит в высоком титре антитела к вирусу клещевого энцефалита (рисунок 73).



Рисунок 73 – Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Противоклещевой человеческий иммуноглобулин эффективен в первые часы после укуса клеща. Серотерапию необходимо начинать не позднее 3-4 дня заболевания. При отсутствии гомологичного препарата назначают специфический гетерологичный **лошадиный иммуноглобулин**. При лечении тяжелых форм клещевого энцефалита применяют иммуногемосорбцию и серотерапию иммунной плазмой доноров.

Помимо специфических препаратов применяют виферон, йодантипирин, ридостин, рибонуклеазу. Для предупреждения развития затяжных и хронических форм заболевания применяют иммунотерапию, в том числе вакцинотерапию.

Профилактика клещевого энцефалита осуществляется в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.3.2352-08 “Профилактика клещевого вирусного энцефалита”. Наиболее действенным методом защиты от клещевого энцефалита является активная иммунизация.

Профилактические прививки против клещевого энцефалита проводятся населению, проживающему на эндемичных территориях; населению, выезжающему в эндемичные по клещевому энцефалиту территории; лицам, относящимся к профессиональным группам риска (лицам, выполняющим работы, связанные с угрозой заражения вирусом клещевого энцефалита).

Привитым против клещевого энцефалита считается лицо, получившее законченный курс вакцинации и 1 (или более) ревакцинацию.

Для вакцинации лиц, проживающих на эндемичных по клещевому энцефалиту территориях, а также выезжающих на эти территории в весенне-летний период, используются **убитые вакцины**. Для формирования надежной защиты необходима ревакцинация, так как при вакцинации убитыми вакцинами формируется кратковременный иммунитет.

Первая вакцина против клещевого энцефалита была получена в 1939 г. в Москве коллективом сотрудников под руководством А.А. Смородинцева и Е.Н. Левкович. Вакцина представляла собой инактивированную формалином 5% суспензию ткани мозга белых мышей, зараженных вирусом клещевого энцефалита.

В 1940 г. полученная вакцина против клещевого энцефалита широко использовалась в войсках особой Дальневосточной Армии.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы следующие вакцины против клещевого энцефалита (рисунок 74):

- вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая (Россия) – для детей старше 4 лет и взрослых до 65 лет;

- ЭнцеВир (Россия) – для детей старше 3 лет и взрослых;
- ФСМЕ-ИММУН Инжект (Австрия) – с 16 лет;
- ФСМЕ-ИММУН Джуниор (Австрия) – для детей от 1 года до 16 лет;
- Энцепур взрослый (Германия) – с 12 лет;
- Энцепур детский (Германия) – для детей с 1 года до 11 лет.



Рисунок 74 – Вакцины против клещевого энцефалита. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная сухая представляет собой лиофилизированную суспензию инактивированного формалином вируса клещевого энцефалита. Вирус репродуцируют в первично-трипсинизированной культуре клеток куриного эмбриона.

Вакцинация проводится по основной или экстренной схеме. **Основная схема** вакцинации (0 мес., 1-3 мес., 9-12 мес.) проводится с последующей ревакцинацией каждые 3-5 лет. Чтобы сформировать иммунитет к началу эпидсезона, первую дозу вводят осенью, вторую зимой. **Экстренная схема** (две инъекции с интервалом в 14 дней) применяется для невакцинированных лиц, приезжающих в эндемичные очаги весной-летом. Экстренно вакцинированные лица иммунизируются только на один сезон (иммунитет развивается через 2-3 недели). Через 9-12 месяцев таким лицам необходима ревакцинация.

Неспецифическая профилактика клещевого энцефалита предусматривает проведение следующих мероприятий:

- использование специальной одежды при посещении леса на эндемичных территориях и соблюдение правил поведения на опасной территории;
- использование репеллентных (отпугивающих) и акарицидных (убивающих) средств для защиты при посещении леса;

- обработка территорий парков, скверов репеллентно-акарицидными средствами, экологически безопасное преобразование окружающей среды (благоустройство лесных массивов);

- истребление мышевидных грызунов (дератизационные мероприятия);

- прием в пищу в очагах клещевого энцефалита кипяченого молока.

Средства индивидуальной защиты людей от клещей представлены на рисунке 75.



Рисунок 75 – Индивидуальные средства защиты людей от клещей. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

К **репеллентным** (отпугивающим) относятся средства, содержащие диэтилтолуамид. Репеллентные средства выпускаются в виде аэрозолей, карандашей. Эти средства наносятся на одежду и открытые участки тела. Защитное действие сохраняется до 5 суток.

Акарицидные препараты содержат такие вещества как альфаметрин, перметрин. Эти вещества оказывают на клещей паралитическое действие, в результате чего клещи отпадают от одежды. Такие препараты выпускаются также в виде аэрозолей и карандашей.

Вопросы для контроля усвоения материала

1. Таксономическое положение вируса клещевого энцефалита.
2. Строение и репродукция вируса клещевого энцефалита.
3. Эпидемиология и патогенез клещевого энцефалита.
4. Клиника клещевого энцефалита.
5. Диагностика клещевого энцефалита.
6. Профилактика клещевого энцефалита.
7. Принципы лечения клещевого энцефалита.

Тренировочные тесты

1. Вирус клещевого энцефалита относится к семейству:
1.1. *Picornaviridae*

- 1.2. *Togaviridae*
- 1.3. *Flaviviridae*
- 1.4. *Retroviridae*
- 1.5. *Herpesviridae*

2. Вирус клещевого энцефалита относится к роду:

- 2.1. *Rotavirus*
- 2.2. *Flavivirus*
- 2.3. *Enterovirus*
- 2.4. *Rhinovirus*
- 2.5. *Rubivirus*

3. Вирус клещевого энцефалита:

- 3.1. содержит ДНК
- 3.2. содержит РНК
- 3.3. имеет суперкапсид
- 3.4. не имеет суперкапсида
- 3.5. не имеет капсида

4. Геном вируса клещевого энцефалита представлен:

- 4.1. однонитевой минус-РНК
- 4.2. однонитевой плюс-РНК
- 4.3. двунитевой РНК
- 4.4. двунитевой фрагментированной ДНК
- 4.5. двунитевой ДНК с дефектом одной цепи

5. Система для культивирования вируса клещевого энцефалита:

- 5.1. среда МПА
- 5.2. среда ЖСА
- 5.3. среда Эндо
- 5.4. культура клеток
- 5.5. среда 199

6. Клещевой энцефалит относится к инфекциям:

- 6.1. антропонозным
- 6.2. зоонозным
- 6.3. сапронозным
- 6.4. природно-очаговым
- 6.5. внутрибольничным

7. Механизм передачи вируса клещевого энцефалита:

- 7.1. фекально-оральный
- 7.2. аэрогенный
- 7.3. половой
- 7.4. трансмиссивный
- 7.5. контактный

8. Основной путь передачи возбудителя клещевого энцефалита:

- 8.1. укус клеща
- 8.2. укус комаров
- 8.3. трансплацентарный
- 8.4. половой
- 8.5. инъекционный

9. Источники инфекции при клещевом энцефалите:

- 9.1. вода
- 9.2. больные люди
- 9.3. грызуны
- 9.4. реконвалесценты
- 9.5. вирусоносители

10. Переносчики возбудителя клещевого энцефалита:

- 10.1. комары
- 10.2. мухи
- 10.3. чесоточный клещ
- 10.4. москиты
- 10.5. иксодовые клещи

11. Переносчики вируса клещевого энцефалита

- 11.1. слепни
- 11.2. лесной клещ
- 11.3. таежный клещ
- 11.4. комары
- 11.5. вши

12. Инкубационный период при клещевом энцефалите составляет:

- 12.1. 2-10 часов
- 12.2. 1-2 дня
- 12.3. 1-3 недели
- 12.4. 3-4 месяца
- 12.5. 1 год и более

13. Методы диагностики клещевого энцефалита:

- 13.1. микроскопический
- 13.2. культуральный
- 13.3. ИФА
- 13.4. ПЦР
- 13.5. внутрикожная проба

14. Для профилактики клещевого энцефалита используют:

- 14.1. инактивированную вакцину
- 14.2. генно-инженерную вакцину
- 14.3. живую вакцину

14.4. субъединичную вакцину

14.5. химическую вакцину

15. Для экстренной профилактики клещевого энцефалита у непривитых лиц используют:

15.1. антибиотики

15.2. донорский иммуноглобулин

15.3. живую вакцину

15.4. бактериофаг

15.5. пробиотики

16. Для лечения клещевого энцефалита используют:

16.1. антибиотики

16.2. иммуноглобулин

16.3. пробиотики

16.4. сульфаниламидные препараты

16.5. нитрофурановые препараты

Правильные ответы: 1.3; 2.2; 3.2, 3.3; 4.2; 5.4; 6.2, 6.4; 7.4; 8.1; 9.3; 10.5; 11.2, 11.3; 12.3; 13.3, 13.4; 14.1; 15.2; 16.2.

1.4.2. Вирус гепатита С

Гепатит С – это антропонозное вирусное заболевание с парентеральным механизмом заражения, протекающее в виде посттрансфузионного гепатита с преобладанием безжелтушных и легких форм. Заболевание склонно к хроническому течению. Гепатит С часто называют “ласковым убийцей” из-за того, что он способен маскироваться под видом других заболеваний.

Вирус гепатита С открыт в 1989 году, когда Д.У. Брэдли, М. Хьютон, Кви-Лим Чу и Д. Куо (рисунок 76) в крови больных гепатитом “ни-А, ни-В” обнаружили вирусную РНК, характерную для флавивирусов.

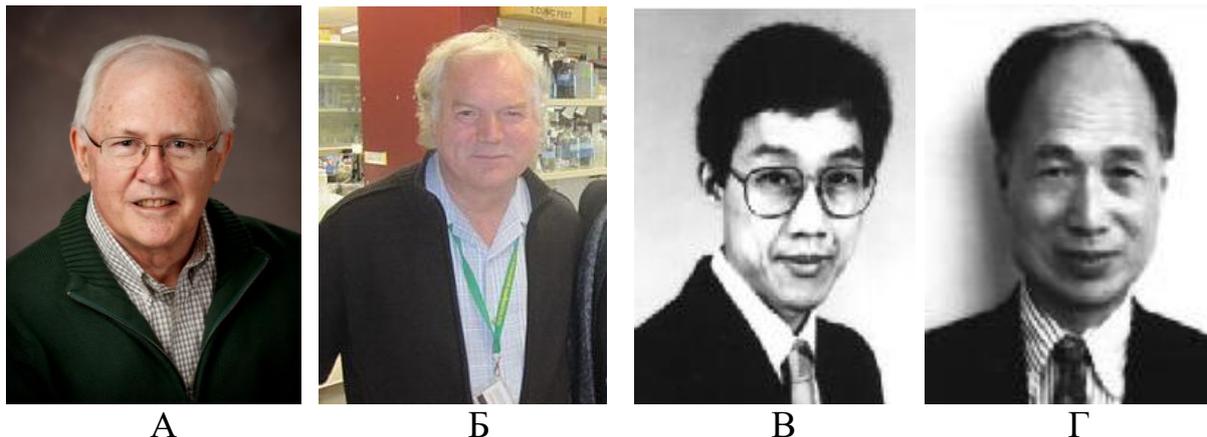


Рисунок 76 – А – Дэниел У. Брэдли (Daniel W. Bradley, род. в 1941 г.); Б – Майкл Хьютон (Michael Houghton, род в 1950 г.); В – Кви-Лим Чу (Qui-Lim Choo); Г – Джордж Куо (George Kuo). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Обнаруженный вирус получил название “вирус гепатита С”.

Таксономическое положение. Вирус гепатита С относится к семейству *Flaviviridae* (лат. *flavus* - желтый) роду *Hepacivirus* (лат. *hepar* - печень), вид – вирус гепатита С, *Hepatitis C virus (HCV)*. Внутри вида вирусы гепатита С подразделяются на генотипы. На сегодняшний день выделяют 6 генотипов вируса гепатита С. Генотипы обозначаются арабскими цифрами (1-6). Определение генотипов имеет большое значение для назначения курса лечения и прогнозирования течения заболевания.

Внутри каждого генотипа существуют субтипы (подтипы). Известно более 90 субтипов вируса гепатита С. Субтипы обозначаются латинскими буквами (а, в и т.д.). Субтипы различаются по чувствительности к интерферону, по концентрации вируса в крови, по географическому распространению вируса. Например, самым распространенным субтипом вируса гепатита С в России является 1в (более 70% от общего числа случаев). Этот субтип считается наиболее опасным и плохо поддающимся лечению интерфероном. Следующими по частоте выявления в России являются субтипы 1а, 3а, 2а.

Морфология вируса. Вирус гепатита С имеет сферическую форму размером 55-65 нм (рисунок 77). Геном вируса гепатита С представлен однонитевой линейной плюс-РНК. Геном покрыт капсидом. Нуклеокапсид имеет кубический тип симметрии.

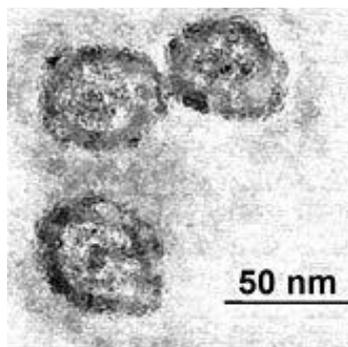


Рисунок 77 – Электронная фотография вируса гепатита С. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Снаружи вирион окружен липидным суперкапсидом с белковыми выступами E1 и E2 высотой 6-8 нм (рисунок 78).

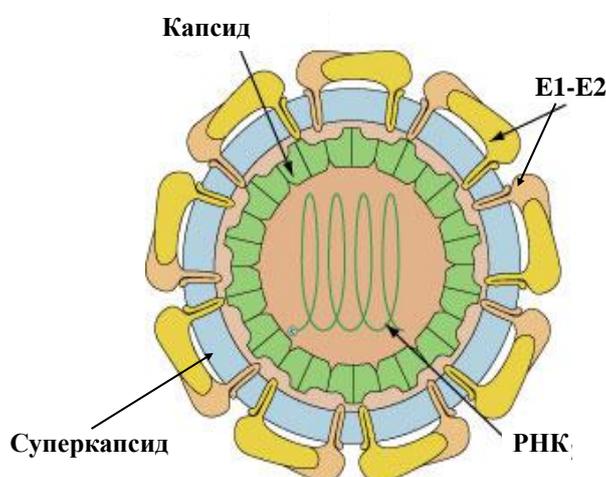


Рисунок 78 – Структура вируса гепатита С. Заимствовано и адаптировано из ViralZone.

В геноме вируса зашифрована структура 9 белков: 3 структурных и 6 неструктурных. В процессе репродукции вируса на рибосомах синтезируется полипептид-предшественник, который нарезается на структурные и неструктурные белки (рисунок 79).

К **структурным белкам** вируса гепатита С относятся:

- белок С - нуклеокапсидный (core - сердцевина) p21/p22 (НСс-антиген);
- белок E1 - мембранный, суперкапсидный или оболочечный белок (envelope - оболочка) gp35;
- белок E2 - поверхностный, суперкапсидный или оболочечный белок gp70.

Белки E1 и E2 обеспечивают связывание вируса с клеткой макроорганизма и проникновение в нее.

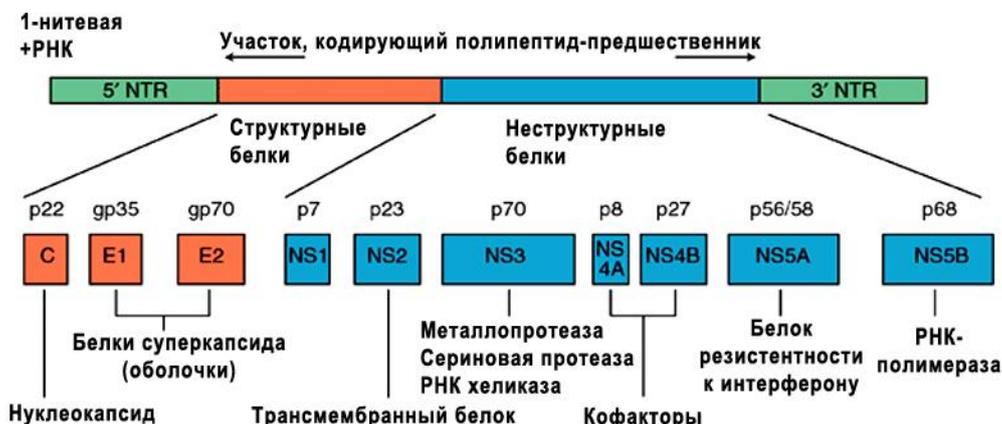


Рисунок 79 - Структурные и неструктурные белки вируса гепатита С.
Займствовано из Интернет-ресурсов.

Неструктурными белками вируса гепатита С являются:

- белок NS1 (p7) - протеаза;
- белок NS2 (p23) - трансмембранный белок;
- белок NS3 (p70) - протеаза, хеликаза;
- белок NS4A (p8) – ко-фактор других белков;
- белок NS4B (p27) – ко-фактор других белков;
- белок NS5A (p56/58) - белок резистентности к интерферону;
- белок NS5B (p68) - РНК-полимераза.

Репродукция вируса гепатита С происходит в цитоплазме инфицированной клетки (рисунок 80).

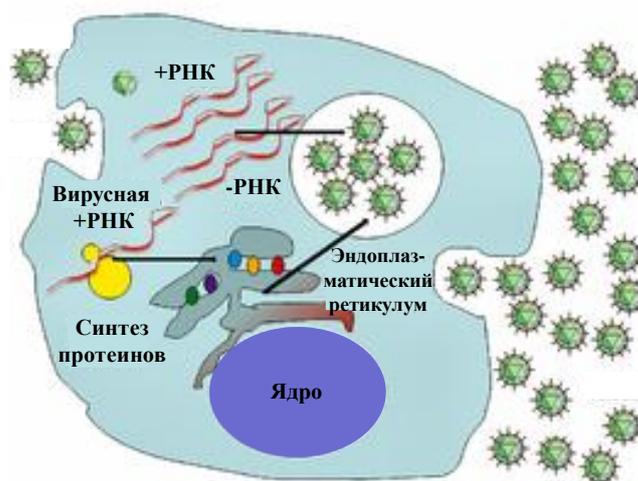


Рисунок 80 – Схема репродукции вируса гепатита С. Займствовано из Интернет-ресурсов.

Резистентность. Вирус гепатита С во внешней среде обладает невысокой устойчивостью. При температуре 60⁰С он погибает в течение 30 минут, при температуре 100⁰С – через 2 минуты. Вирус гепатита С чувствителен к ультрафиолетовым лучам, воздействию растворителей липидов.

Изменчивость вируса гепатита С. Вирус гепатита С обладает высокой изменчивостью. В организме человека после инфицирования вирусом гепатита С в результате мутаций возникает множество вариантов вирусных частиц, отличающихся от родительского вируса. Такие варианты называются квазивидами. Они способны уклоняться от действия нейтрализующих антител, синтезируемых в ответ на исходный вариант вируса. В организме каждого конкретного человека, инфицированного вирусом гепатита С, присутствует множество уникальных квазивидов. В каждом квазивидовом наборе существует преобладающий вариант и редкие варианты. Когда иммунная система уничтожает преобладающий вариант, один из редких вариантов занимает его место. Таким способом вирус гепатита С уклоняется от действия иммунной системы организма, которая вынуждена постоянно идентифицировать и уничтожать новые варианты вируса.

Эпидемиология. Инфицированные вирусом гепатита С составляют 3% населения земного шара. Ежегодно в мире инфицируется вирусом гепатита С 3-4 млн человек. В Российской Федерации заболеваемость острым гепатитом С составила в 2012 г. 2174 человек, в 2013 г. – 2097 человек, а впервые установленным хроническим гепатитом С в 2012 г. – 55915 человек, в 2013 г. – 56123 человека. В декабре 2016 г. в России было зарегистрировано более 1,7 млн человек с диагнозом “хронический гепатит С”.

Источник инфекции - инфицированный человек (больные с острым и хроническим гепатитом С), в том числе лица, находящиеся в инкубационном периоде заболевания. Особое значение имеют лица с бессимптомным течением инфекции. **Механизмы передачи** – парентеральный, трансплацентарный и контактный. **Пути передачи** – трансфузионный (через инфицированную кровь и ее компоненты), половой (через сперму и влагалищные секреты). Вероятность трансплацентарного инфицирования возрастает при высокой вирусемии. Инфицирование возможно при парентеральных манипуляциях в медицинских учреждениях (включая стоматологические и эндоскопические исследования и диагностические процедуры), при пирсинге, нанесении татуировок, при оказании некоторых парикмахерских услуг. В некоторых случаях установить путь инфицирования не удастся.

Основным **фактором передачи** возбудителя является кровь и компоненты крови, в меньшей степени – другие биологические жидкости (сперма, вагинальный секрет, слюна и др.).

Основными факторами риска инфицирования вирусом гепатита С являются внутривенное введение лекарств и наркотиков, переливание крови и ее препаратов, гемодиализ, нанесение татуировок, сексуальное поведение, несоблюдение санитарно-гигиенических норм в медицинских учреждениях. Поэтому **группами риска** по гепатиту С являются потребители инъекционных наркотиков, лица с большим количеством случайных половых партнеров, гомосексуалисты.

В 70-90% случаев острая форма инфекции характеризуется бессимптомным течением. У 85% заболевших острым гепатитом С развивается хроническая (персистирующая) инфекция с исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Патогенез. Вирус гепатита С, попав в кровь, разносится по всему организму. В печени вирус адгезируется на гепатоцитах и проникает в них. Внутри гепатоцитов

происходит репродукция вируса, в результате чего функции гепатоцитов нарушаются. Новые вирусные частицы выходят из гепатоцитов и заражают новые клетки печени. Прогрессирующее поражение печени протекает часто бессимптомно, проявляясь клинически только на стадии цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы (рисунок 81).



Рисунок 81 – Прогрессирующее поражение печени при гепатите С. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Вирус гепатита С может реплицироваться также и в других клетках (внепеченочная репликация): клетки мононуклеарного ряда, костный мозг, эпителиальные клетки экзокринных желез, эндотелий сосудов.

Клиническая картина заболевания. Инкубационный период при гепатите С колеблется от 14 до 180 дней, чаще всего составляет 6-8 недель. Для гепатита С характерны диспепсические явления, умеренное увеличение и уплотнение печени и селезенки, нарушение функций печени. Желтуха отмечается не во всех случаях.

В настоящее время выделяют две клинические формы заболевания: острый гепатит С (ОГС) и хронический гепатит С (ХГС). ОГС проявляется общим недомоганием, утомляемостью, отсутствием аппетита, тошнотой, рвотой, желтухой (пожелтением кожных покровов и склер), темной мочой, обесцвеченным калом. При ОГС отмечается повышение активности aminотрансфераз сыворотки крови.

ХГС проявляется слабостью, общим недомоганием, снижением аппетита, чувством тяжести в правом подреберье, увеличением размеров печени, желтухой, повышением активности aminотрансфераз. В большинстве случаев симптомы заболевания выражены слабо, а активность aminотрансфераз может быть в пределах нормальных показателей. Часто хронический гепатит С проявляется только усталостью и снижением работоспособности. Примерно у 80% лиц, инфицированных вирусом гепатита С, заболевание протекает в форме хронической инфекции с последующим развитием цирроза и первичного рака печени. Схема развития гепатита С представлена на рисунке 82.

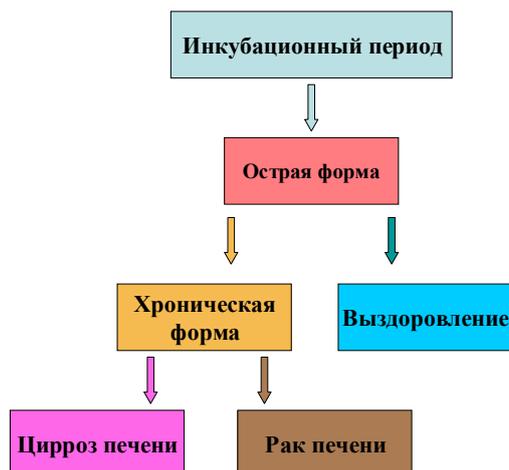


Рисунок 82 – Схема развития гепатита С.

Окончательный диагноз острого или хронического гепатита С устанавливается на основании комплекса клинических, эпидемиологических и лабораторных данных.

Лабораторная диагностика гепатита С. Диагностика гепатита С включает в себя биохимический анализ крови (уровень аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина), результаты эпидемиологического анамнеза, а также обнаружение специфических маркеров заболевания – вирусной РНК и антител к вирусу гепатита С. Вирусная РНК определяется с помощью **ПЦР**. Этот метод позволяет выявлять геном вируса гепатита С уже в инкубационном периоде. Антитела к вирусу гепатита С (анти-НСV IgG) выявляются с помощью **ИФА** в срок от нескольких дней до нескольких недель после начала заболевания (рисунок 83). Для подтверждения положительного результата определяют антитела к отдельным белкам вируса гепатита С.

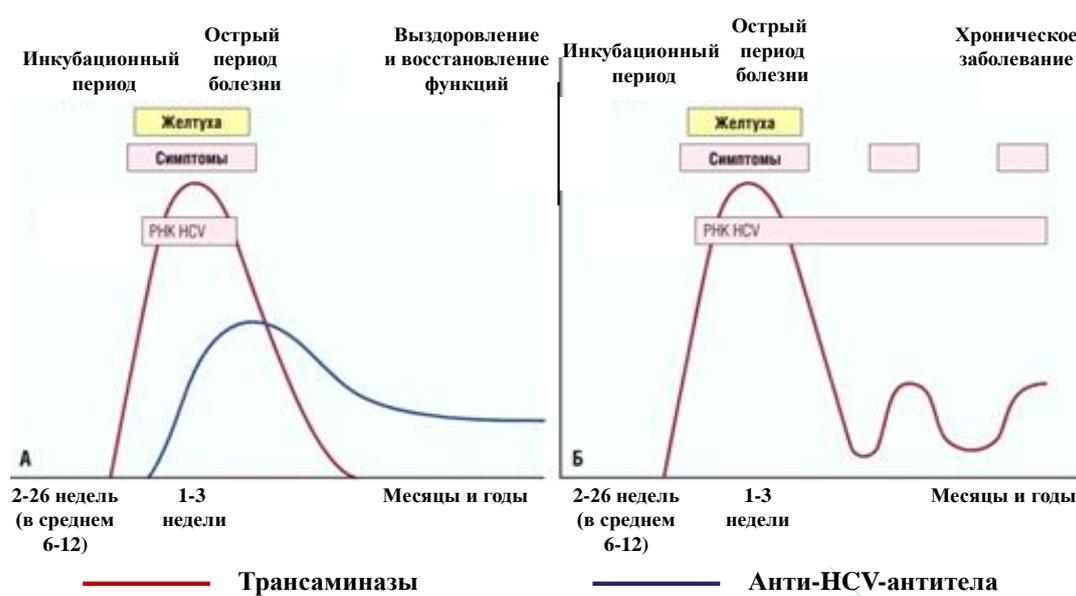


Рисунок 83 – Маркеры гепатита С: А – ОГС, Б – ХГС. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Профилактика. Средств специфической профилактики гепатита С не разработано. Неспецифическая профилактика гепатита С предусматривает соблюдение мер предосторожности при проведении медицинских манипуляций и санитарно-противоэпидемического режима, тщательный контроль препаратов крови, использование одноразовых медицинских инструментов для инвазивных процедур, просветительскую работу и гигиеническое воспитание населения.

В соответствии с СП 3.1.3112-14 “Профилактика вирусного гепатита С”, для предотвращения инфицирования вирусом гепатита С при оказании медицинской помощи необходимо соблюдать следующие меры:

- соблюдение требований к дезинфекции, предстерилизационной обработке и стерилизации изделий медицинского назначения, а также требований к сбору, обеззараживанию, хранению и транспортированию медицинских отходов;

- обеспечение медицинских организаций в достаточном объеме изделиями медицинского назначения разового пользования, необходимым медицинским и санитарно-техническим оборудованием, средствами дезинфекции, стерилизации и индивидуальной защиты;

- обязательное обследование медицинского персонала и поступающих в стационар пациентов на наличие в сыворотке крови маркеров инфицирования гепатитом С;

- сбор эпидемиологического анамнеза при поступлении больных, особенно в отделения риска (трансплантации, гемодиализа, гематологии, хирургии и другие);

- ежемесячное обследование на наличие в сыворотке (плазме) крови anti-HCV IgG и РНК вируса гепатита С пациентов отделений гемодиализа, гематологии и трансплантации, пребывающих в медучреждении более 1 месяца.

Лечение. Около 20% заболевших острым гепатитом С излечиваются спонтанно. До 2011 г. для лечения гепатита С использовали комбинации интерферонов (альфа-2а или альфа-2в) и рибовирин сроком от 12 до 72 недель. В РФ разрешены к применению следующие препараты интерферона:

- Интрон А (рекомбинантный альфа-2в интерферон, США);
- Роферон (рекомбинантный альфа-2а интерферон, Швейцария);
- Реальдирон (рекомбинантный альфа-2в интерферон, Израиль);
- Альфаферон (альфа-интерферон, Италия);
- Реаферон (интерферон альфа-2а, Россия);
- Интераль (интерферон альфа-2в, Россия);
- Альтевир (интерферон альфа-2в, Россия);
- Альфарона (рекомбинантный альфа-2в интерферон, Россия).

Наиболее эффективным является рекомбинантный альфа-2в-интерферон. Широкое применение находят интерфероны пролонгированного действия (пегилированные интерфероны, пегинтерфероны, пег-ИНФ). Существует 2 вида пег-ИНФ: пегинтерферон альфа-2а и пегинтерферон альфа-2в. Российскими пегилированными интерферонами альфа-2в являются Альгерон – Цепегинтерферон и ПегАльтевир.

В настоящее время при лечении острого и хронического гепатита С рекомендуется безинтерфероновая терапия противовирусными препаратами (асунапревир, теллапревир, боцепревир, симепревир, софосбувир, даклатасвир, велпататсвир, воксилапревир и др.) с учетом генотипа вируса.

Вопросы для контроля усвоения материала

1. Таксономическое положение вируса гепатита С.
2. Структура вируса гепатита С.
3. Репродукция вируса гепатита С.
4. Эпидемиология и патогенез гепатита С.
5. Клиническая картина гепатита С.
6. Профилактика гепатита С.
7. Принципы лечения гепатита С.

Тренировочные тесты

1. Вирус гепатита С относится к семейству
 - 1.1. *Flaviviridae*
 - 1.2. *Adenoviridae*
 - 1.3. *Parvoviridae*
 - 1.4. *Orthomyxoviridae*
 - 1.5. *Coronaviridae*
2. Для вируса гепатита С характерно:
 - 2.1. отсутствие суперкапсида
 - 2.2. наличие суперкапсида
 - 2.3. пулевидная форма
 - 2.4. сферическая форма
 - 2.5. спиральный тип симметрии
3. Для вируса гепатита С характерно:
 - 3.1. кубический тип симметрии
 - 3.2. комбинированный тип симметрии
 - 3.3. наличие 3 структурных белков
 - 3.4. наличие обратной транскриптазы
 - 3.5. отсутствие суперкапсида
4. Геном вируса гепатита С представлен:
 - 4.1. однонитевой линейной плюс-РНК
 - 4.2. однонитевой минус-РНК
 - 4.3. двунитевой ДНК
 - 4.4. однонитевой ДНК
 - 4.5. двунитевой фрагментированной ДНК
5. Источник инфекции при гепатите С:
 - 5.1. больное животное
 - 5.2. инфицированный человек
 - 5.3. членистоногое-переносчик
 - 5.4. животное-вирусоноситель
 - 5.5. почва

6. Механизм передачи возбудителя при гепатите С:

- 6.1. аэрогенный
- 6.2. трансплацентарный
- 6.3. парентеральный
- 6.4. контактный
- 6.5. фекально-оральный

7. Пути инфицирования человека вирусом гепатита С:

- 7.1. водный
- 7.2. пищевой
- 7.3. трансфузионный
- 7.4. половой
- 7.5. трансплацентарный

8. Факторами передачи вируса гепатита С являются:

- 8.1. вода
- 8.2. продукты питания
- 8.3. кровь
- 8.4. предметы обихода
- 8.5. почва

9. Методы диагностики гепатита С:

- 9.1. вирусоскопический
- 9.2. вирусологический
- 9.3. ПЦР
- 9.4. ИФА
- 9.5. биопроба на лабораторных животных

10. Специфическая профилактика гепатита С проводится с помощью:

- 10.1. живой вакцины
- 10.2. химической вакцины
- 10.3. инактивированной вакцины
- 10.4. не разработана
- 10.5. санпросветработы

Правильные ответы: 1.1; 2.2, 2.4; 3.1, 3.3; 4.1; 5.2; 6.2, 6.3, 6.4; 7.3, 7.4, 7.5; 8.3; 9.3, 9.4; 10.4.

1.5. Ортомиксовирусы

Ортомиксовирусы относятся к семейству *Orthomyxoviridae* (греч. *orthos* - правильный, прямой; *муха* - слизь) и представляют собой РНК-содержащие сложные (оболочечные, суперкапсидные) вирусы. Они получили свое название из-за сродства к муцину поражаемых тканей и способности присоединяться к гликопротеинам - поверхностным рецепторам эпителиальных клеток. Ортомиксовирусы имеют тропизм к эпителию органов дыхания.

Согласно международной таксономии вирусов, семейство *Orthomyxoviridae* включает род *Influenzavirus A*, род *Influenzavirus B*, род *Influenzavirus C*, род *Influenzavirus D*, род *Isavirus*, род *Quaranjavirus* и род *Togotovirus*.

Представители родов *Influenzavirus* вызывают заболевание, получившее название грипп. Вирусы *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C* вызывают заболевание у человека, животных и птиц, а *Influenzavirus D* инфицирует свиней. Представители род *Isavirus* являются патогенами лосося, представители рода *Togotovirus* вызывают заболевания у позвоночных и беспозвоночных животных, а представители рода *Quaranjavirus* выявлены у птиц и клещей.

1.5.1. Вирусы гриппа

Грипп (франц. *grippe*, *gripper* - схватывать, хватать, царапать; итал. *influenza* – влияние холода) – острое вирусное заболевание человека, характеризующееся поражением респираторного тракта, лихорадкой, общей интоксикацией, нарушением деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем. Во многих странах грипп называют “инфлюэнца”, связывая название болезни с “влиянием холода”. В России термин “грипп” используется с начала XIX в. как синоним “эпидемического (заразного) насморка”.

Описание симптомов болезни, напоминающей грипп, было представлено еще в трудах древнегреческого врача и философа Гиппократ и древнеримского историка Т. Ливия (рисунок 84).

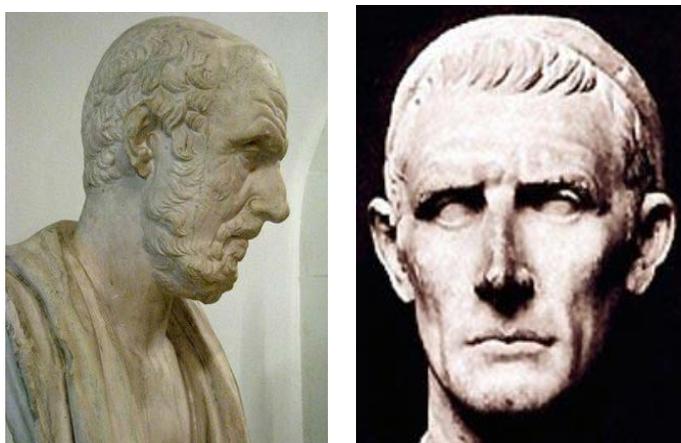


Рисунок 84 – А - Гиппократ (Hippocrates, около 460 г. до н.э. – около 370 г. до н. э.); Б – Тит Ливий (Titus Livius, 59 г. до н. э. – 17 г. до н. э.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В 1931 г. американский вирусолог Р. Шоуп (рисунок 85), изучая грипп свиней, установил вирусную природу заболевания. В последующем возбудитель этой инфекции был назван *Influenzavirus A*.



Рисунок 85 – Ричард Шоуп (Richard Edwin Shope, 1901 – 1966 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В 1933 г. вирус гриппа А от человека изолировали английские вирусологи Уилсон Смит, Кристофер Эндрюс (рисунок 86) и Патрик Лейдлоу путем заражения хорьков ультрафильтратом носоглоточного смыва больного гриппом человека. Один из исследователей (Уилсон Смит) заразился от заболевшего хорька. Из организма У. Смит был выделен вирус гриппа (название выделенного штамма вируса гриппа обозначало инициалы У. Смита - WS).



Рисунок 86 - Кристофер Эндрюс (Christopher Howard Andrewes, 1896 – 1988 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В России вирус гриппа типа А впервые выделили А.А. Смородинцев в 1936 г. в Ленинграде и Л.А. Зильбер в 1937 г. в Москве (рисунок 87).



А

Б

Рисунок 87 – А – Анатолий Александрович Смородинцев (1901 – 1986 гг.); Б – Лев Александрович Зильбер (1894 – 1966 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В 1940 г. американский микробиолог Т. Фрэнсис (рисунок 88) выделил вирус гриппа типа В.

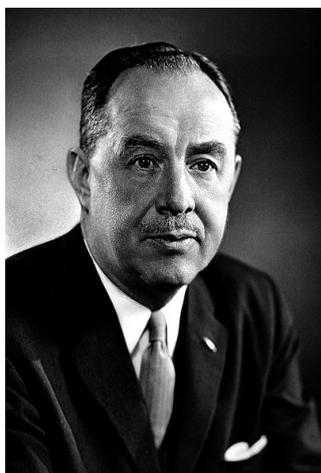


Рисунок 88 – Томас Фрэнсис (Thomas Francis, 1900 – 1969 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В 1947 г. Ричард Тэйлор выделил вирус гриппа типа С.

Таксономическое положение. Вирусы гриппа человека относятся к семейству *Orthomyxoviridae* родам *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B* и *Influenzavirus C*.

Вирус гриппа типа А поражает человека и некоторые виды животных и птиц. Он ежегодно вызывает вспышки заболевания, часто - эпидемии и периодически - пандемии с высокой смертностью. По антигенной структуре вирус гриппа типа А подразделяется на подтипы (субтипы, серотипы), а они, в свою очередь, на множество вариантов (сероваров). В соответствии с антигенной специфичностью поверхностных гликопротеинов нейраминидазы (N) и гемагглютинина (H) в настоящее время известно 18 подтипов гемагглютинина и 11 подтипов нейраминидазы. Исходя из этого возможно 198 вариантов вируса. В современной номенклатуре вирусов гриппа человека, предложенной ВОЗ в 1980 г.,

принято описывать серотип, происхождение, штамм, год выделения и подтипы нейраминидазы и гемагглютинина. Например: вирус гриппа А/ Москва/10/99/Н3N2.

Вирус гриппа типа В обычно поражает людей и редко – животных. Этот вирус вызывает у человека спорадические вспышки, иногда - эпидемии.

Вирус гриппа типа С вызывает спорадические случаи заболевания гриппом только у людей (чаще – у детей).

Сравнительная характеристика вирусов гриппа представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика вирусов гриппа

Критерии	Вирус типа А	Вирус типа В	Вирус типа С
Тяжесть заболевания	++++	++	+
Природный резервуар	есть	нет	нет
Пандемии	вызывает	не вызывает	не вызывает
Эпидемии	вызывает	вызывает	не вызывает
Механизм антигенных изменений	шифт, дрейф	дрейф	дрейф

Морфология вирусов гриппа. Диаметр частицы вируса гриппа составляет 80-120 нм. Вирион имеет **сферическую форму** (рисунок 89).

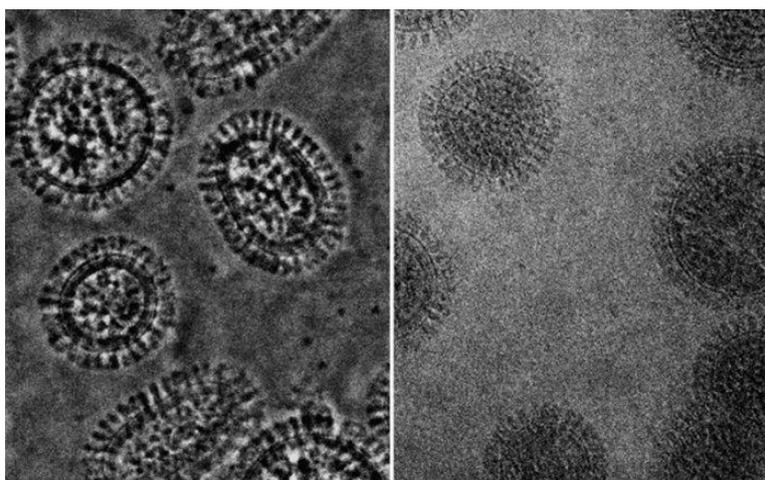


Рисунок 89 – Криоэлектронная микрофотография вируса гриппа. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Химический состав. Вирионы содержат 1% РНК, 70% белка, 24% липидов и 5% углеводов. Липиды и углеводы входят в состав суперкапсида и имеют клеточное происхождение.

Геном вирусов гриппа представлен односпиральной линейной фрагментированной (сегментированной) минус-РНК. В геноме вирусов гриппа А и В имеется по 8 фрагментов, в геноме вируса гриппа С - 7 фрагментов. Каждый фрагмент генома кодирует информацию об одном или двух белках (рисунок 90).

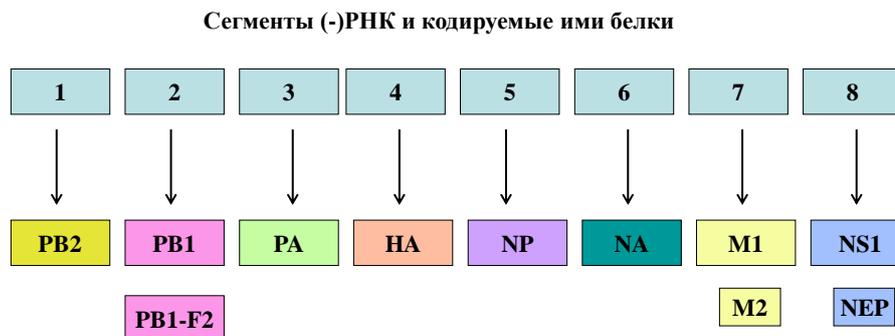


Рисунок 90 – Геном вируса гриппа типа А.

Каждый фрагмент генома покрыт отдельным белком (**капсидом**). Все фрагменты в совокупности покрыты белковой оболочкой, образуя **нуклеокапсид**. Нуклеокапсид вирусов гриппа имеет спиральный тип симметрии.

Геном вируса гриппа А кодирует следующие основные белки:

- **структурные белки** – гемагглютинин (H), нейраминидаза (N), мембранные белки M1 и M2, нуклеопротеин (NP), белки полимеразного комплекса (компоненты вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы: белки PB1 - транскриптаза, PA - репликаза, PB2 - эндонуклеаза), минорный белок NEP (бывший белок NS2);

- **неструктурный белок** – белок NS1.

Три структурных белка вируса гриппа типа А (H, N и M2) связаны с суперкапсидной оболочкой. Матриксный белок M1 располагается под суперкапсидной оболочкой. В центре вирусной частицы располагается рибонуклеопротеидное ядро, состоящее из 8 фрагментов вирусной РНК, белка NP, трех белков полимеразного комплекса (PB1, PA, PB2) и белка NEP.

У вируса гриппа типа С основным оболочечным гликопротеином является HEF (hemagglutinin-esterase-fusion), выполняющий функции как гемагглютинина, так и нейраминидазы. Поэтому у вируса гриппа типа С геном представлен 7 сегментами.

Снаружи вирусы гриппа покрыты липидной бислоемной **суперкапсидной оболочкой**, имеющей клеточное происхождение. В составе суперкапсидной оболочки присутствуют шипы – выросты длиной около 10 нм, которые образованы гликопротеинами - гемагглютинином и нейраминидазой. Гемагглютинин и нейраминидаза закреплены гидрофобными концами в липидном бислое суперкапсида. Внутри вириона гемагглютинин и нейраминидаза контактируют с М-белком. На поверхности одной вирусной частицы присутствует 550-600 шипов, из них на долю нейраминидазы приходится 50-100 шипов.

Гемагглютинин (H) представляет собой шип в виде тримера. Каждая из трех субъединиц в свою очередь состоит из двух цепей – тяжелой и легкой. Гемагглютинин взаимодействует с клеточным рецептором (сиаловой кислотой), способствует проникновению вируса в клетку путем слияния суперкапсидной оболочки с клеточной мембраной и раздеванию вируса. У вируса гриппа выявлено 18 вариантов гемагглютинина (от **H1** до **H18**).

Нейраминидаза (N) представляет собой грибоподобный тетрамер. Его 4 сферических субъединицы прикреплены к ножке, которая закреплена в суперкапсидной оболочке вируса. Нейраминидаза способствует как проникновению

вируса через богатые сиаловой кислотой секреты слизистых оболочек для достижения клеток-мишеней, так и высвобождению дочерних вирусных частиц из клетки. При проникновении внутрь клетки нейраминидаза распознает рецепторы, содержащие N-ацетилнейраминную (сиаловую) кислоту. У вируса гриппа А выявлено 11 вариантов нейраминидазы (от N1 до N11).

С внутренней стороны суперкапсида располагается **матриксный белок M1**, окружающий нуклеокапсид. Белок M1 заполняет пространство между суперкапсидной оболочкой и рибонуклеопротеидом. Этот белок определяет форму вирусной частицы.

Мембранный белок M2 встроен в липидную мембрану и представляет собой тетрамер. Основной функцией белка M2 является формирование ионного канала, служащего для транспорта внутрь вирусной частицы ионов H^+ , необходимых для отделения нуклеокапсида от белка M1.

Нуклеокапсид представляет собой геном, окруженный белковой оболочкой – капсидом. **Капсид** состоит из белка - нуклеопротеина (NP), а также белков полимеразного комплекса. Капсид содержит 32 капсомера. **Нуклеопротеин (NP)** является внутренним белком, взаимодействующим с одной стороны с белком M1, а с другой стороны – с вирусной РНК.

Полимеразный комплекс состоит из белков PB1, PB2 и PA. Эти белки взаимодействуют с фрагментами вирусной РНК и участвуют в синтезе нуклеиновой кислоты дочерних вирионов. В частности, белок PA расщепляет клеточные мРНК, экзистированные фрагменты которых в последующем связываются с белком PB2 и используются для синтеза вирусных мРНК.

Белок NEP (бывший неструктурный белок NS2) участвует в транспорте вирусных рибонуклеопротеидов (РНП) из клеточного ядра для упаковки в дочерние вирионы в цитоплазме клетки.

Неструктурный белок NS1 обнаруживается в ядре и цитоплазме инфицированных клеток.

Структура вируса гриппа типа А представлена на рисунке 91.

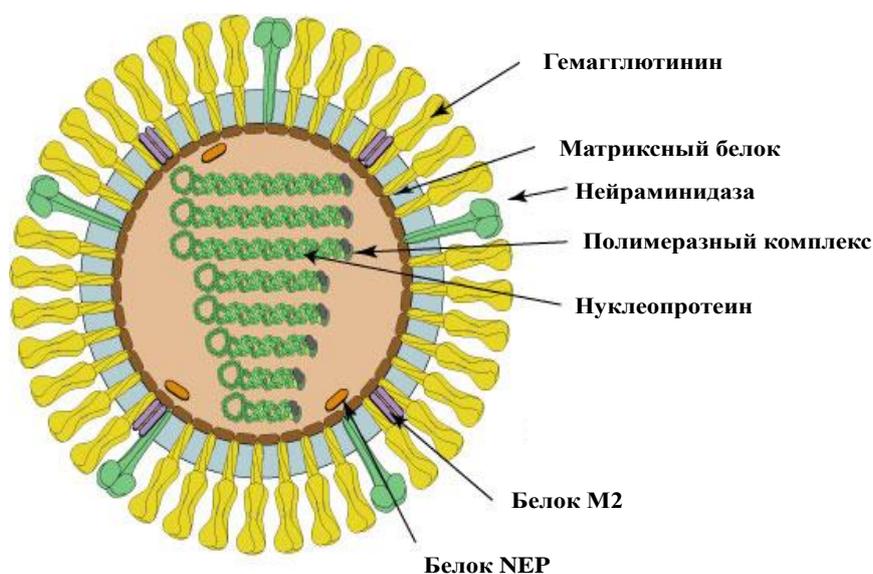


Рисунок 91 – Структура вируса гриппа типа А. Заимствовано с сайта ViralZone

Антигенная структура. Вирусы гриппа имеют поверхностные и внутренние антигены. К **поверхностным антигенам** относятся гемагглютинин и нейраминидаза. Эти антигены определяют тип вируса. Антитела именно к этим антигенам выполняют защитную функцию от проникающих в организм вирусов гриппа. К **внутренним антигенам** относятся нуклеопротеин (белок NP) и М-белки. Антитела к внутренним антигенам не оказывают защитного эффекта.

Структура гемагглютинина и нейраминидазы вируса гриппа типа А постоянно изменяется. В настоящее время известно 18 подтипов гемагглютинина и 11 подтипов нейраминидазы. От человека выделяются подтипы гемагглютинина H1, H2 и H3 и подтипы нейраминидазы N1 и N2. Необычайная изменчивость вирусов гриппа типа А объясняется антигенным дрейфом и антигенным шифтом.

Антигенный дрейф (англ. drift – сдвиг, смещение) обусловлен точечными мутациями в тех сайтах генома, которые отвечают за синтез и структуру антигенных детерминант гемагглютинина и нейраминидазы. В результате антигенного дрейфа в популяции вирусов гриппа постоянно появляются новые варианты, которые незначительно отличаются от исходного штамма, но эти изменения не выходят за пределы подтипа. Новые варианты вызывают периодические эпидемии гриппа. Эпидемический подъем заболеваемости объясняется тем, что через 2-3 года циркуляции штамма в популяции людей структура поверхностных антигенов настолько изменяется, что выработанный ранее иммунитет лишь частично защищает от заболевания.

Антигенный шифт (англ. shift - скачок) обусловлен полной заменой гена, кодирующего гемагглютинин или нейраминидазу определенной разновидности. Шифт происходит редко и обычно является результатом рекомбинаций, происходящих при проникновении в одну клетку двух разных подтипов вирусов. Например, в случае инфицирования клетки двумя разными типами вируса в ее ядре копируется РНК обоих типов. При сборке в дочерние вирусные частицы попадают сегменты РНК разных вариантов. Вирусы, наследующие РНК разных типов, называются реассортантами. В результате антигенного шифта полностью заменяется структура антигена, образуется новый подтип вируса, который становится причиной уже не эпидемии, а пандемии. Считается, что “родителями” новых подтипов могут быть вирусы гриппа птиц и животных.

Репродукция вируса. В жизненном цикле вируса гриппа можно выделить следующие стадии:

- прикрепление (адсорбция) вируса к клетке;
- проникновение вируса внутрь клетки и депротенинизация;
- синтез белков и репликация генома;
- формирование дочерних вирусных частиц;
- выход дочерних вирусных частиц из клетки.

Прикрепление вируса к клетке. После проникновения вируса гриппа в организм происходит его адсорбция на мембране эпителиальных клеток дыхательных путей. Прикрепление вируса к клетке протекает в результате взаимодействия вирусного гемагглютинина с сиаловой кислотой на поверхности клетки. Сиаловая кислота является рецептором для вируса гриппа.

Проникновение вируса внутрь клетки и депротенинизация. После прикрепления вириона к сиаловой кислоте комплекс “вирус-рецептор” поглощается

клеткой путем эндоцитоза. В составе эндосомальных везикул вирусные частицы перемещаются к ядру клеток. По мере перемещения рН внутри везикул снижается в результате закачивания ионов водорода (H^+). После подкисления среды суперкапсидная оболочка вируса сливается с мембраной эндосомы и сердцевина вируса (нуклеокапсид с М-белком) выходят в цитоплазму клетки.

В цитоплазме сердцевина вируса перемещается к ядру клетки. На ядерной оболочке удаляется матриксный М-белок, и в ядро проникает функционально активный нуклеокапсид. В ядре клетки с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы на матрице вирусной минус-РНК синтезируются полные и неполные нити плюс-РНК.

Синтез белков и репликация генома. Полные нити плюс-РНК служат матрицей для синтеза в ядре клетки фрагментов минус-РНК дочерних вирионов.

Неполные нити плюс-РНК транспортируются из ядра в цитоплазму клетки к полирибосомам, где начинается процесс синтеза вирусных белков NP, PB1, PB2, PA и М. Капсидные белки NP, PB1, PB2 и PA возвращаются из цитоплазмы клетки в ядро и связываются с вновь синтезированной дочерней минус-РНК. В результате этого формируется нуклеокапсид, который переносится из ядра клетки в цитоплазму.

Матриксный белок М после синтеза на рибосомах в цитоплазме перемещается к внутренней поверхности цитоплазматической мембраны клетки.

Синтезированные на рибосомах гемагглютинин и нейраминидаза транспортируются к цитоплазматической мембране и встраиваются в нее напротив М-белка. Таким способом формируется будущая суперкапсидная оболочка дочерних вирионов.

Формирование дочерних вирусных частиц. Белки капсида (нуклеопротеин и белки полимеразного комплекса) и минус-РНК формируют на границе ядерной мембраны нуклеокапсиды, которые мигрируют в цитоплазму и транспортируются к предварительно модифицированным участкам цитоплазматической клеточной мембраны, в которую к этому времени встроились гемагглютинин и нейраминидаза. Заключительным этапом сборки вирусных частиц является окружение нуклеокапсида белком М и измененной клеточной мембраной, содержащей гемагглютинин и нейраминидазу (суперкапсидной оболочкой).

Выход дочерних вирусных частиц из клетки происходит путем “почкования”.

Схема жизненного цикла вируса гриппа представлена на рисунке 92.

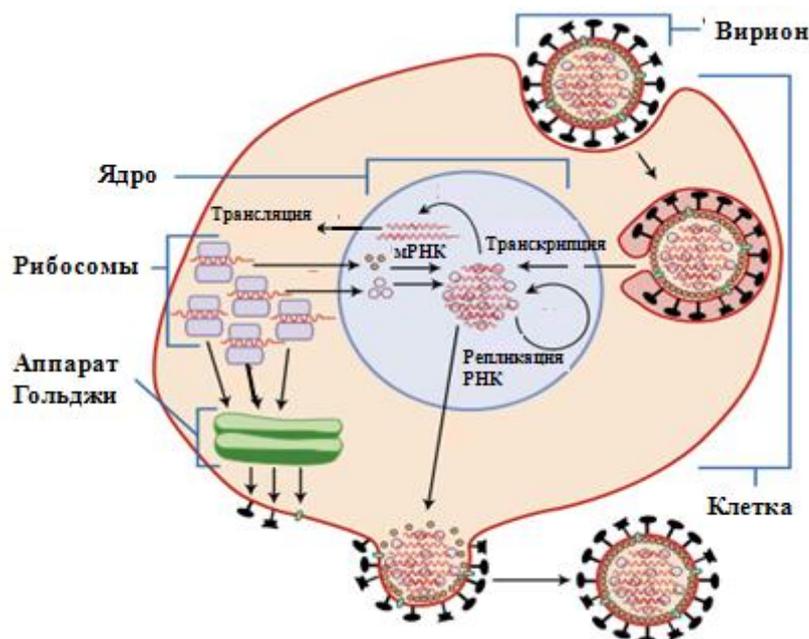


Рисунок 92 – Схема жизненного цикла вируса гриппа. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Почкование вируса гриппа из инфицированной клетки представлено на рисунке 93.



Рисунок 93 – Почкование вируса гриппа из инфицированной клетки (Маянский А.Н., 2006).

Устойчивость вирусов гриппа. Вирусы гриппа во внешней среде имеют среднюю устойчивость. Под действием ультрафиолетового света они погибают в течение 5 минут. Вирусы гриппа чувствительны к высоким температурам (более 60°C), УФ-облучению, жирорастворителям, но могут некоторое время сохраняться при низкой температуре - в течение недели не погибают при температуре около $+4^{\circ}\text{C}$. В лиофилизированном состоянии в лабораториях вирус сохраняет жизнеспособность в течение 2-3 лет. Прямой солнечный свет обезвреживает вирус в течение 50-55 часов, температура $55-60^{\circ}\text{C}$ – за 30-50 минут, $65-70^{\circ}\text{C}$ – за 2-5 минут.

Вирусы гриппа чувствительны к широко распространенным дезинфектантам. В 70% этиловом спирте вирусы погибают через 5 минут; 3% фенол, 1% настойка йода, 1% сулема, 1% раствор медного купороса вызывает гибель вируса гриппа

через 3 минуты. Вирусы гриппа надежно обезвреживают 3% растворы гидроокиси натрия, хлорной извести, креолина, 2% растворы формальдегида, азотной кислоты, эфира, хлороформа.

Экология и эпидемиология. Грипп относится к **антропонозным** инфекциям. Однако кроме человека в естественных условиях вирусы гриппа типа А инфицируют млекопитающих и птиц. В последние годы зарегистрированы случаи заражения людей штаммами вируса гриппа А, циркулирующими среди птиц. Например, в 1997 г. в Гонконге 18 человек заразились непосредственно от домашних птиц вирусом гриппа типа А (подтип H5N1), из них 6 человек погибло. В 2003 г. высоковирулентные штаммы вируса гриппа птиц H5N1 и H7N7 вызвали летальные случаи гриппа среди жителей Южной Азии. Вирусы гриппа типов В и С в естественных условиях инфицируют только человека.

Источником инфекции при гриппе является больной человек. Восприимчивость людей к вирусу гриппа очень высокая. Основной **механизм** передачи - **аэрогенный**, **путь** передачи - **воздушно-капельный** (при кашле, чихании, разговоре). Возможна контактная передача возбудителя через инфицированные предметы, в частности, игрушки. Грипп является высококонтагиозным заболеванием и часто протекает в виде эпидемий и даже пандемий.

Пандемии гриппа чаще всего начинаются с Юго-Восточной Азии, где высокая плотность населения и тесный контакт с домашними животными и птицами создают благоприятные условия для рекомбинации вирусов гриппа человека, птиц и животных и появления новых пандемических штаммов. Так, в 1918-1920 гг. возникла пандемия гриппа, получившего название "**испанский**". Возбудителем этой пандемии был вирус гриппа типа А подтипа H1N1. За время этой пандемии погибло более 20 млн. человек. В 1957-1959 гг. возникла пандемия, названная "**азиатским**" гриппом. Возбудителем этой пандемии был вирус гриппа типа А подтипа H2N2. За время этой пандемии переболело 1,5-2 млрд. человек. Только в США смертность составила 70000 человек. В 1968-1970 гг. пандемию обусловил штамм вируса гриппа типа А подтипа H3N2. Грипп получил название "**гонконгский**". Во время этой пандемии переболело около 1 млрд. человек. Только в США смертность составила 30000 человек. В 1977-1978 гг. возникла пандемия "**русского**" гриппа, вызванная вирусом гриппа типа А подтипа H1N1.

В марте-апреле 2009 г. в Мексике и США среди людей возникли вспышки заболевания, вызванные вирусом гриппа А подтипа H1N1. Штамм вируса, вызвавшего заболевание, являлся рекомбинантом вирусов человека и животных. Вирус быстро распространялся по планете, поэтому в июне 2009 г. ВОЗ объявила о первой пандемии гриппа в XXI веке. Эта пандемия затронула 214 стран. В августе 2010 г. было объявлено об окончании этой пандемии.

В последние годы особую озабоченность вызывают высокопатогенные вирусы гриппа птиц (Highly Pathogenic Avian Influenza – HPAI) H5N1 и H7N7, а также низкопатогенные вирусы гриппа H9N2. Эти вирусы способны вызывать у людей респираторные заболевания как в легкой форме, так и вспышки гриппа с тяжелым течением и летальным исходом.

Патогенез гриппа. **Входными воротами** инфекции при гриппе являются верхние дыхательные пути. В респираторный тракт вирус проникает с каплями

аэрозоля. Чем мельче величина капель, тем глубже проникает вирус. В реснитчатых и бокаловидных клетках слизистой оболочки верхних дыхательных путей происходит первичная репродукция вируса. Инфицированные эпителиальные клетки вырабатывают интерферон, который обладает противовирусным действием. В результате этого развивается воспаление, сопровождающееся отеком тканей и десквамацией эпителиальных клеток. Через поврежденный эпителий вирус гриппа проникает в кровоток и вызывает **вирусемию**. При вирусемии повреждаются эндотелий капилляров, повышается проницаемость сосудов и серозных оболочек, в результате чего развиваются гемorragии, нарушается микроциркуляция крови. Повреждение эпителия может приводить к развитию бактериальных осложнений. Схематически патогенез гриппа представлен на рисунке 94.

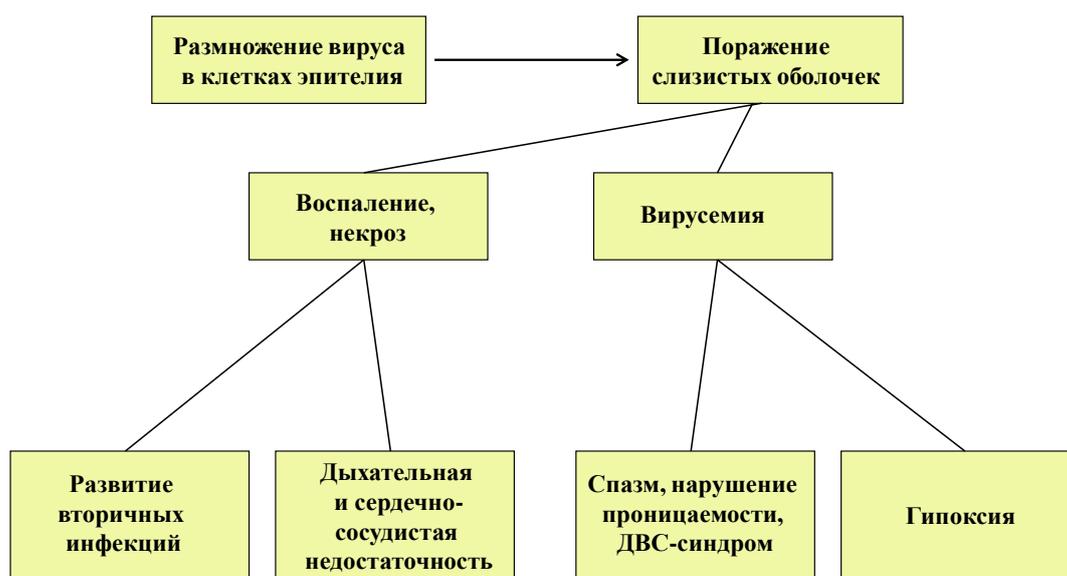


Рисунок 94 – Патогенез гриппа.

Клиника гриппа. Инкубационный период при гриппе составляет 1-2 дня. Клинические симптомы заболевания сохраняются в течение 3-7 дней. Реконвалесценция продолжается в течение 7-10 дней. При гриппе типа А начало болезни острое, у больного обычно наблюдается катар верхних дыхательных путей (“саднящий” сухой кашель, ринит), интоксикация (высокая температура с ознобом, суставные и мышечные боли, головная боль).

Часто при гриппе развивается геморрагический синдром, проявляющийся кровоизлияниями в кожу, серозные и слизистые оболочки и внутренние органы. При этом может развиваться геморрагическая пневмония и отек легких, приводящие к летальному исходу. У детей возможен абдоминальный синдром (боли в животе, тошнота, рвота, диарея). Основные симптомы гриппа представлены на рисунке 95.

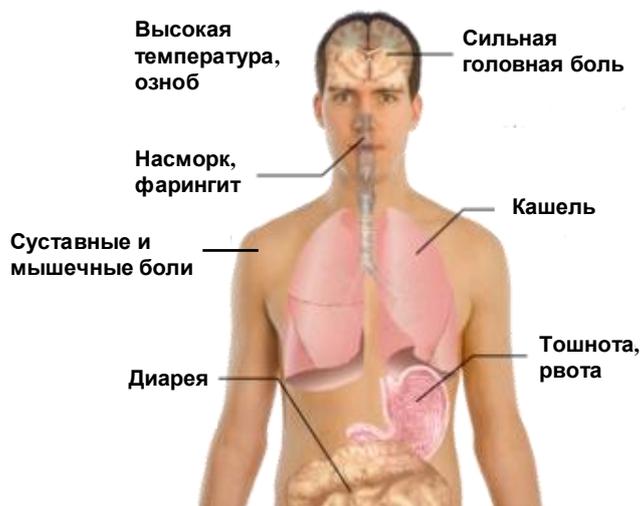


Рисунок 95 – Симптомы гриппа.

Грипп В обычно протекает легче, чем грипп А и сопровождается такими симптомами как конъюнктивит, боль в глазах, фотофобия. Грипп, вызванный вирусами типа С, протекает также легко.

Иммунитет. После заболевания развивается иммунитет, обусловленный как гуморальными, так и клеточными факторами. Вируснейтрализующие антитела появляются через 7-8 дней после заболевания, их уровень достигает максимального значения через 2-3 недели. Однако иммунитет при гриппе обладает высокой специфичностью. Антитела при гриппе являются не только типоспецифическими, но и штаммоспецифическими. Титр антител сохраняется на высоком уровне в течение месяца, а затем постепенно снижается.

Факторами клеточного звена иммунитета при гриппе являются НК-клетки и цитотоксические Т-лимфоциты, действующие на инфицированные вирусом клетки макроорганизма.

Лабораторная диагностика. Исследуемым материалом для выявления вируса гриппа служит носоглоточная слизь, которую отбирают с помощью тампонов со слизистой оболочки носа, зева, задней стенки глотки в первые 2-3 дня болезни. Иногда исследуют мазки-отпечатки со слизистой оболочки носа. Для определения противовирусных антител используют парные сыворотки крови.

Отобранный со слизистых оболочек материал транспортируют в лабораторию в питательных средах с белковым стабилизатором (раствор Хенкса, среда 199, среда Игла с альбумином или желатином). До исследования допускается хранение материала при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ не более 48 часов.

Цель лабораторной диагностики гриппа:

- лабораторное подтверждение клинического диагноза “грипп”;
- определение этиологии эпидемии или пандемии;
- прогнозирование последующих эпидемий;
- выявление иммунного состояния населения в межэпидемический период;
- определение напряженности поствакцинального иммунитета;
- определение распространенности вируса среди млекопитающих и птиц.

Для диагностики гриппа используют следующие методы:

- экспресс-методы обнаружения вируса;

- вирусологический метод (выделение вирусов гриппа и их идентификация);
- методы серологической диагностики.

В качестве **экспресс-методов** диагностики гриппа используют **РИФ, ИФА и ПЦР**.

Реакция иммунофлюоресценции (РИФ) или **метод флюоресцирующих антител (МФА)** позволяет обнаружить антигены вируса гриппа через 2-3 часа после отбора исследуемого материала. Для этого готовят препараты на стекле и обрабатывают их гипериммунными люминесцентными сыворотками. Исследование проводят с использованием люминесцентного микроскопа. Пораженные вирусом клетки обладают специфическим свечением.

Иммуноферментный анализ (ИФА) позволяет обнаружить в исследуемом материале родоспецифический антиген вирусов гриппа А или В (рибонуклеопротеин) с помощью тест-систем, содержащих моноклональные антитела к рибонуклеопротеину (РНП) соответствующих типов вирусов. Моноклональные антитела сорбируют в лунках планшетов, после чего к ним последовательно добавляют исследуемый материал, конъюгат (антитела к РНП, меченые пероксидазой) и субстрат (смесь перекиси водорода с ортофенилендиамином). Положительный результат проявляется желтой окраской содержимого лунок. Интенсивность окраски измеряется с помощью спектрофотометров (ридеров).

С помощью ИФА можно выявлять не только вирусный антиген, но и противовирусные антитела в сыворотке крови. С этой целью в лунках планшетов сорбируют вирусный антиген (рибонуклеопротеин). В лунки последовательно добавляют исследуемый материал, конъюгат (антитела к антителам, меченые ферментом) и субстрат. Положительный результат проявляется специфическим окрашиванием содержимого лунок.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет выявлять в исследуемом материале генетический материал (РНК) вирусов гриппа.

Вирусологический метод предусматривает использование куриных эмбрионов или клеточных культур. При использовании 9-11-дневных куриных эмбрионов заражение проводят в амниотическую или аллантоисную полости. Из клеточных культур используют первичную культуру клеток почек обезьян, клетки почек собак и др.

Индикацию вирусов в амниотической или аллантоисной жидкости куриных эмбрионов проводят с помощью реакции гемагглютинации с эритроцитами морской свинки или человека. Индикацию вирусов в культуре клеток осуществляют по цитопатическому действию (ЦПД), образованию “бляшек”, “цветной пробе”, реакции гемагглютинации (РГА) и гемадсорбции.

Идентификацию вирусов проводят по антигенной структуре. Чаще всего тип вирусов гриппа определяют в РСК, а подтип вируса - в РТГА.

Серологическая диагностика гриппа основывается на выявлении возрастания титра противовирусных антител в сыворотке крови в динамике заболевания. Для этого используют микрометод РТГА в микропланшетах. При постановке реакции используют разведения сыворотки крови, коммерческие диагностикумы вирусов гриппа и взвесь эритроцитов. Диагноз считается положительным в случае четырехкратного увеличения титра антител в парных

сыворотках, полученных с интервалом в 10-14 дней. Кроме РТГА для серологической диагностики в настоящее время все чаще используют ИФА.

Лечение. В большинстве случаев лечение гриппа проводится с помощью **симптоматических средств** (жаропонижающих, сосудосуживающих, антигистаминных), витаминов, детоксикационных препаратов, индукторов эндогенного интерферона и иммуномодуляторов (арбидола).

К **специфическим противовирусным средствам** относятся препараты адамантанового ряда (амантадин, ремантадин) и ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир или тамифлю и занамивир или реленза).

Препараты адамантанового ряда блокируют М-белки, “забивают” ионные каналы и ингибируют процесс высвобождения вирусных РНК в составе эндосомы.

Ингибиторы нейраминидазы угнетают рецепторы гемагглютинаина на поверхности клеток, а также связываются с консервативными участками нейраминидазы и блокируют выход вирусных частиц из инфицированных клеток.

При тяжелых формах гриппа применяют **противогриппозный донорский иммуноглобулин** и **нормальный человеческий иммуноглобулин** для внутривенного введения. В случае присоединения бактериальной инфекции назначают антибиотики.

Профилактика гриппа. Для неспецифической профилактики гриппа проводят противоэпидемические мероприятия, ограничивающие распространение вирусов гриппа (изоляция больных, карантин в детских коллективах и лечебных учреждениях, дезинфекция белья и посуды, ношение марлевой повязки и т. п.). С целью повышения общей сопротивляемости организма во время эпидемий интраназально применяют препараты оксолина, альфа-интерферона.

Для специфической профилактики гриппа используют **вакцины**. Вакцинацию проводят перед началом эпидемического сезона (октябрь - ноябрь). Используют вакцины, приготовленные на основе штаммов, прогностически “актуальных” в данный эпидсезон. В настоящее время в России разрешены к применению как живые, так и инактивированные вакцины.

Живыми ослабленными вакцинами являются аллантоисные вакцины для интраназального применения Инфлювир (рисунок 96) и Ультрагривак.

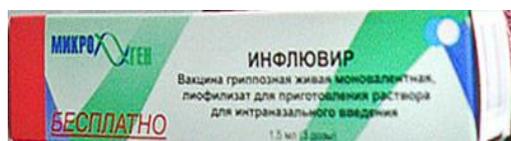


Рисунок 96 – Живая противогриппозная вакцина Инфлювир. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Следует отметить, что живые ослабленные вакцины в настоящее время практически не используются.

Инактивированные вакцины против гриппа могут быть цельновирионными, расщепленными (сплит-вакцинами) и субъединичными.

Цельновирионные гриппозные вакцины готовят путем обработки формалином или ультрафиолетом вирусной суспензии, полученной в аллантоисной

полости куриных эмбрионов. К числу цельновирионных гриппозных вакцин относится вакцина Грипповак (рисунок 97). В настоящее время такие вакцины считаются устаревшими.

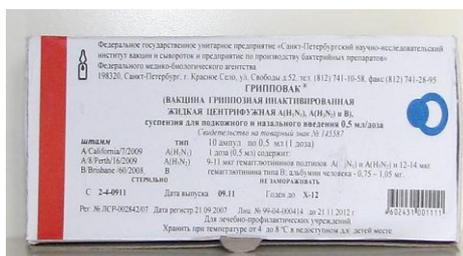


Рисунок 97 – Противогриппозная вакцина Грипповак. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Расщепленные вакцины (сплит-вакцины) содержат поверхностные и внутренние вирусные антигены. Такие вакцины лишены липидов внешней оболочки. К сплит-вакцинам относятся Ваксигрипп, Бегривак, Флюарикс (рисунок 98).



Рисунок 98 – Гриппозные сплит-вакцины. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Субъединичные вакцины содержат только протективные антигены вируса гриппа - гемагглютинин и нейраминидазу. К числу субъединичных вакцин относятся Гриппол, Гриппол-плюс, Инфлювак, Агриппал, Инфлексал (рисунок 99).



Рисунок 99 – Гриппозные субъединичные вакцины. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Вопросы для контроля усвоения материала

1. Таксономическое положение вирусов гриппа.
2. Структура вируса гриппа типа А.
3. Цикл репродукции вируса гриппа типа А.
4. Эпидемиология и патогенез гриппа.

5. Клиническая картина гриппа.
6. Лабораторная диагностика гриппа.
7. Принципы лечения гриппа.
8. Профилактика гриппа.

Тренировочные тесты

1. Вирусы гриппа относятся к семейству:
 - 1.1. *Togaviridae*
 - 1.2. *Orthomyxoviridae*
 - 1.3. *Retroviridae*
 - 1.4. *Adenoviridae*
 - 1.5. *Flaviviridae*

2. Вирус гриппа содержит:
 - 2.1. ДНК
 - 2.2. РНК
 - 2.3. РНК-зависимую РНК-полимеразу
 - 2.4. суперкапсид
 - 2.5. обратную транскриптазу

3. Геном вируса гриппа типа А представлен:
 - 3.1. одной молекулой ДНК
 - 3.2. 8 сегментами минус-РНК
 - 3.3. 7 фрагментами минус-РНК
 - 3.4. одной молекулой плюс-РНК
 - 3.5. 8 фрагментами плюс-РНК

4. Жизненный цикл вируса гриппа происходит:
 - 4.1. на мембране клетки-мишени
 - 4.2. в межклеточном пространстве
 - 4.3. в цитоплазме и ядре клетки
 - 4.4. в сыворотке крови
 - 4.5. в ликворе

5. Для вируса гриппа характерно:
 - 5.1. отсутствие суперкапсида
 - 5.2. наличие суперкапсидной оболочки
 - 5.3. сегментированный геном
 - 5.4. наличие полимеразного комплекса
 - 5.5. ДНК-геном

6. Для вируса гриппа характерно:
 - 6.1. проникновение в клетку путем эндоцитоза
 - 6.2. проникновение в клетку путем слияния мембран
 - 6.3. выход из клетки почкованием

6.4. выход при лизисе клетки

6.5. сборка нуклеокапсида в ядре клетки

7. Изменчивость вируса гриппа обусловлена:

7.1. конъюгацией

7.2. антигенным дрейфом

7.3. трансформацией

7.4. антигенным шифтом

7.5. трансдукцией

8. Для вируса гриппа характерно:

8.1. алиментарный путь передачи

8.2. воздушно-капельный путь передачи

8.3. источник инфекции – человек

8.4. источник инфекции – грызуны

8.5. фекально-оральный механизм передачи

9. Для лабораторной диагностики гриппа используют:

9.1. фекалии

9.2. мочу

9.3. носоглоточный смыв

9.4. воду

9.5. ликвор

10. Клетками – мишенями для вируса гриппа являются:

10.1. эритроциты

10.2. Т-лимфоциты

10.3. эпителий верхних дыхательных путей

10.4. В-лимфоциты

10.5. альвеолярные макрофаги

11. К развитию эпидемии гриппа приводит:

11.1. антигенный шифт

11.2. антигенный дрейф

11.3. изменение белка М1

11.4. изменение белка NP

11.5. нарушение синтеза РНК

12. К развитию пандемии гриппа приводит:

12.1. антигенный дрейф

12.2. антигенный шифт

12.3. изменение белка М1

12.4. изменение белка NP

12.5. нарушение синтеза РНК

Правильные ответы: 1.2; 2.2, 2.3, 2.4; 3.2; 4.3; 5.2, 5.3, 5.4; 6.1, 6.3, 6.5; 7.2, 7.4; 8.2, 8.3; 9.3; 10.3; 11.2; 12.2.

1.6. Парамиксовирусы

Парамиксовирусы входят в состав семейства *Paramyxoviridae* (греч. *para* – около, *муха* – слизь), относящегося к порядку *Mononegavirales*. По данным Международного комитета по таксономии вирусов, семейство *Paramyxoviridae* включает 7 родов: род *Aquaparamyxovirus* (1 вид), род *Avulavirus* (19 видов), род *Ferlavirus* (1 вид), род *Henipavirus* (5 видов), род *Morbillivirus* (7 видов, в том числе *Measles morbillivirus* – вирус кори), род *Respirovirus* (5 видов, в том числе *Human respirovirus 1* и *Human respirovirus 3* – вирусы парагриппа человека 1 и 3 типов), род *Rubulavirus* (17 видов, в том числе *Human respirovirus 2* и *Human respirovirus 4* – вирусы парагриппа человека 2 и 4 типов, а также *Mumps rubulavirus* – вирус эпидемического паротита). Парамиксовирусы являются представителями группы V по Балтимору – ssРНК(-).

Парамиксовирусы обладают сродством к клеточным мукополисахаридам и гликопротеинам, в частности, к клеточным рецепторам, содержащим сиаловую кислоту.

Культивирование парамиксовирусов проводят в культурах клеток.

Резистентность. Парамиксовирусы относятся к группе вирусов, обладающих низкой устойчивостью. Они чувствительны к повышенной температуре, детергентам, дезсредствам и другим повреждающим факторам. Быстро погибают от действия солнечного света.

1.6.1. Вирусы парагриппа

Парагрипп относится к острым респираторным вирусным инфекциям. Заболевание характеризуется поражением верхних дыхательных путей и умеренной интоксикацией.

Таксономическое положение. Возбудителями парагриппа человека являются вирусы, относящиеся к семейству *Paramyxoviridae*, роду *Respirovirus* (серотипы НРIV-1 и НРIV-3) и роду *Rubulavirus* (серотипы НРIV-2 и НРIV-4). Заболевания у людей вызывают вирусы парагриппа серотипов 1, 2 и 3, причем основным патогеном для человека является вирус парагриппа серотипа 3.

Впервые вирусы парагриппа человека выделил в 1956-1957 гг. R.M. Chanock из носоглоточных смывов детей с гриппоподобными заболеваниями путем заражения клеточных культур.

Структура вируса. Вирион имеет сферическую форму диаметром 150 нм. Геном вирусов парагриппа человека представлен одноцепочечной нефрагментированной молекулой минус-РНК. Геном вирусов рода *Respirovirus* и кодируемые им структурные белки представлены на рисунке 100.



Рисунок 100 - Геном вирусов рода *Respirovirus* и кодируемые им структурные белки.

Геном вируса парагриппа покрыт нуклеопротеином, образуя нуклеокапсид спирального типа симметрии. Нуклеопротеин связан с фосфопротеином Р и белком L. Фосфопротеин Р и белок L являются составными частями РНК-зависимой РНК-полимеразы. Снаружи вирусная частица имеет наружную оболочку (липидный бислой) со встроенными гликопротеиновыми шипами, образованными гемагглютинином-нейраминидазой HN и белком слияния F. Под наружной суперкапсидной оболочкой располагается матриксный белок М. Строение вирусов парагриппа представлено на рисунке 101.

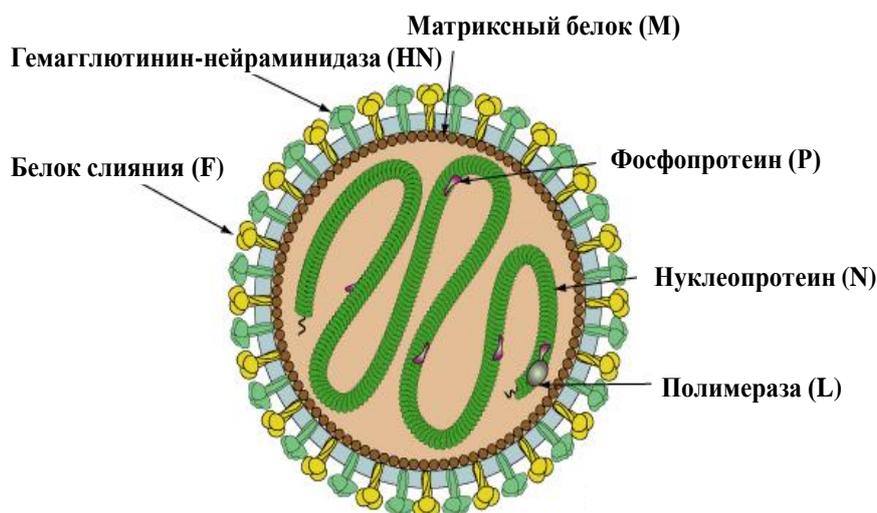


Рисунок 101 – Строение вируса рода *Respirovirus*. Заимствовано с сайта ViralZone.

Жизненный цикл вируса. Проникший в организм вирус парагриппа связывается HN-шипами с сиаловой кислотой клеточной мембраны. Затем с помощью F-белка оболочка вируса сливается с мембраной клетки, и нуклеокапсид проникает в цитоплазму клетки без образования эндосом. Транскрипция, синтез белка и репликация генома происходят непосредственно в цитоплазме клетки. Геном транскрибируется в иРНК для синтеза вирусных белков и полноценную плюс-матрицу для образования РНК дочерних вирионов. Дочерние геномы взаимодействуют с L-, Р- и NP-белками, в результате чего формируются нуклеокапсиды. Одновременно белки HN и F встраиваются в клеточную мембрану, а М-белок располагается напротив них с внутренней стороны клеточной мембраны. Затем нуклеокапсиды окружаются суперкапсидной оболочкой из предварительно модифицированной клеточной мембраны. Выход вирионов из клетки осуществляется путем почкования. Схема жизненного цикла вируса парагриппа представлена на рисунке 102.

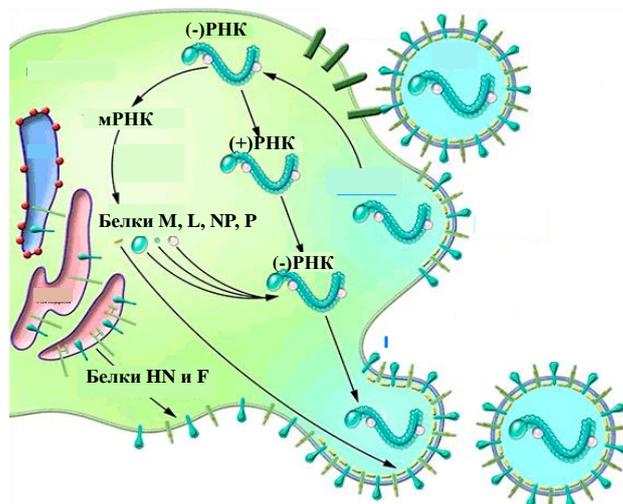


Рисунок 102 – Жизненный цикл вируса парагриппа. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Эпидемиология. **Источником инфекции** при парагриппе являются больные люди с выраженными симптомами заболевания или с бессимптомным течением инфекции. **Механизм** заражения – аэрогенный, основной **путь передачи** инфекции - воздушно-капельный. Наиболее интенсивно вирус выделяется во внешнюю среду в первые 2-3 дня болезни. Заболевание широко распространено. Чаще болеют дети до 5 лет. Сезонность отсутствует, но повышение заболеваемости отмечается весной и осенью.

Патогенез. Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей (глотки и гортани). Вирус после адсорбции проникает в эпителиальные клетки респираторного тракта, размножается в них, вызывает гибель клеток и воспаление. В течение непродолжительного времени отмечается вирусемия. Продукты распада клеток обуславливают интоксикацию организма. Заболевание может сопровождаться бактериальными осложнениями.

Клиника. Инкубационный период при парагриппе составляет от 1 до 6 дней. При парагриппе поражается гортань (ларингит, ларинготрахеит), бронхи (бронхит), слизистая оболочка носа (ринит). Заболевание сопровождается повышением температуры тела до 38°C , слабостью, насморком, першением или болью в горле, кашлем. Продолжительность болезни составляет 5-7 дней. Кашель может сохраняться до 2 недель и более.

Иммунитет. После перенесенного заболевания развивается непрочный и непродолжительный типоспецифический иммунитет. Возможны повторные заболевания.

Лабораторная диагностика. Исследуемым материалом при парагриппе служит слизь или смыв из дыхательных путей, мокрота. Для выделения вируса используют культуру клеток. Индикацию вируса проводят по цитопатическому действию и гемадсорбции. Идентификацию вируса осуществляют с помощью РТГА, РСК, РИ.

Современными методами диагностики парагриппа являются ПЦР с обратной транскрипцией и ИФА.

Лечение. Для лечения парагриппа применяют симптоматические средства (жаропонижающие и противокашлевые средства, а также витаминные препараты).

Профилактика. Средства специфической профилактики парагриппа отсутствуют.

1.6.2. Вирус эпидемического паротита

Эпидемический паротит (“свинка”, “заушница”) - острая вирусная детская инфекция, характеризующаяся поражением околоушных слюнных желез, реже - других органов. Вирусная природа болезни была установлена в 1934 г. К. Джонсоном и Э. Гудпасчером.

Таксономическое положение. Возбудитель эпидемического паротита (*Mumps rubulavirus*) относится к минус-РНК-содержащим вирусам семейства *Paramyxoviridae* рода *Rubulavirus*.

Структура вириона. Вирус эпидемического паротита имеет сферическую форму, диаметр вирионов составляет 150 нм. Вирусная частица имеет строение, аналогичное другим парамиксовирусам. Внутри вириона расположен геном (молекула одноцепочечной нефрагментированной минус-РНК). Геном вирусов рода *Rubulavirus* и кодируемые структурные белки представлены на рисунке 103.



Рисунок 103 - Геном вирусов рода *Rubulavirus* и кодируемые им структурные белки.

РНК с нуклеопротеином образует нуклеокапсид спирального типа симметрии. Нуклеопротеин связан с фосфопротеином Р и белком L, образующими РНК-зависимую РНК-полимеразу. Снаружи вирусная частица имеет липидный бислой со встроенными шипами, образованными гемагглютинином HN и белком слияния F. Между нуклеокапсидом и наружной мембраной располагается матриксный белок М. В составе наружной мембраны у вируса паротита содержится также небольшой трансмембранный белок SH (ингибитор индукции фактора некроза опухоли в инфицированных клетках). Строение вирусов рода *Rubulavirus* представлено на рисунке 104.

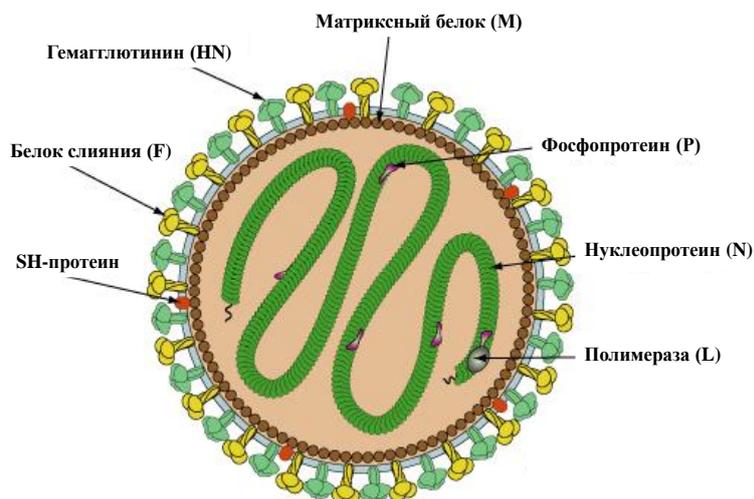


Рисунок 104 – Строение вирусов рода *Rubulavirus*. Заимствовано с сайта ViralZone.

Жизненный цикл вируса паротита протекает в цитоплазме инфицированной клетки и не отличается от цикла репродукции других парамиксовирусов (рисунок 105).

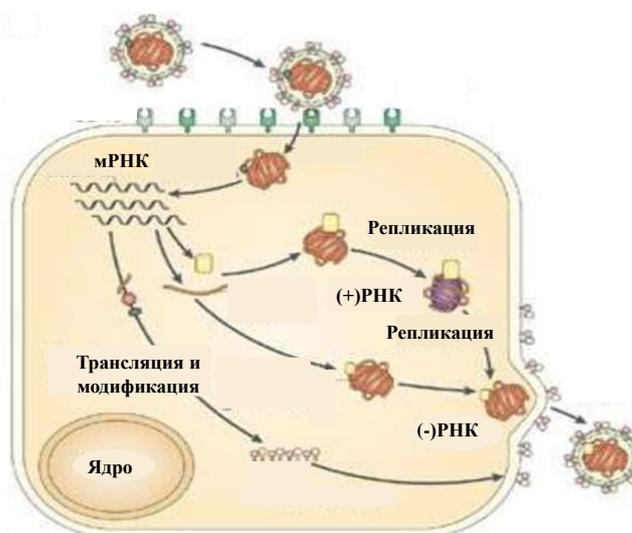


Рисунок 105 – Жизненный цикл вируса паротита (Moss, Griffin, 2006).

Эпидемиология. Эпидемический паротит является антропонозной инфекцией. **Источник инфекции** - больные люди. **Механизм передачи** инфекции – аэрогенный. **Путь передачи** возбудителя - воздушно-капельный. Иногда возможно заражение через предметы обихода (например, игрушки), загрязненные слюной больного. Наиболее восприимчивы дети от 5 до 15 лет, но могут болеть и взрослые. Заболевание встречается повсеместно. Для этого заболевания характерна определенная сезонность: максимум заболевших регистрируется в марте-апреле.

Патогенез. Входными воротами для возбудителя эпидемического паротита являются в основном слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Вирусы размножаются в эпителиальных клетках дыхательных путей. Далее вирусы направляются в региональные лимфатические узлы и слюнные железы, где происходит их размножение. Затем они проникают в кровь (вирусемия) и разносятся по организму. В результате вирусемии может возникнуть воспаление яичек,

яичников, поджелудочной и щитовидной желез, мозговых оболочек и других органов. Схема развития эпидемического паротита представлена на рисунке 106.

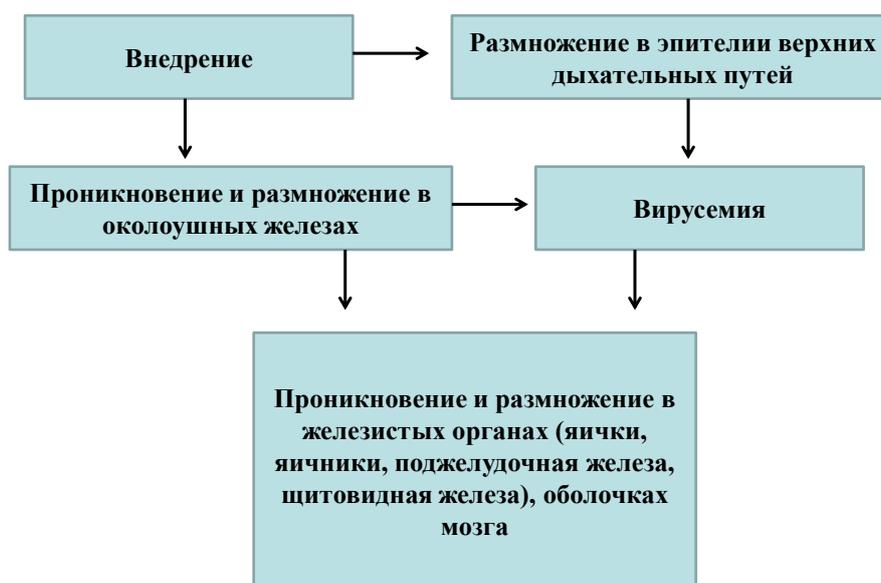


Рисунок 106 - Схема развития эпидемического паротита.

Клиника. Инкубационный период при паротите составляет 14-21 день. Болезнь начинается с повышения температуры до 39-40⁰С, головной боли, недомогания. Затем отмечается воспаление и увеличение одной или обеих околоушных желез (рисунок 107).

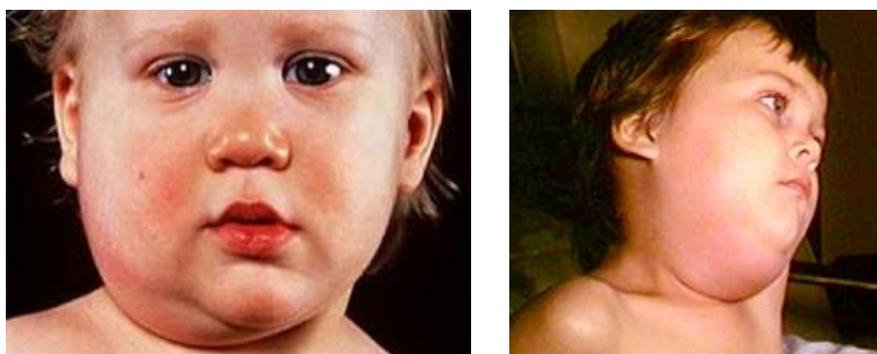


Рисунок 107 – Клиническая картина эпидемического паротита у детей.
Займствовано из Интернет-ресурсов.

В патологический процесс могут вовлекаться другие слюнные железы (подчелюстные, подъязычные). Воспаление и увеличение слюнных желез сопровождается болью. Продолжительность заболевания около недели.

Наиболее частыми осложнениями эпидемического паротита являются орхит, менингит, менингоэнцефалит, панкреатит. Следствием орхита может быть бесплодие. Возможно бессимптомное течение заболевания.

Иммунитет. После перенесенной болезни спустя 3-4 недели развивается стойкий пожизненный иммунитет.

Лабораторная диагностика осуществляется редко, так как клиническая картина заболевания очень характерная. Исследуемым материалом служат слюна, пунктаты слюнных желез, цереброспинальная жидкость, моча, сыворотка крови. Методы диагностики:

1. Вирусологический метод - заражение 5-7-суточных куриных эмбрионов, культур клеток куриных фибробластов, почек обезьян и др. Индикацию в курином эмбрионе проводят с помощью реакции гемадсорбции, а в культуре клеток – на основании ЦПД (образование симпластов, полное разрушение монослоя клеток). Идентификацию вируса осуществляют с помощью РТГА, РИФ, РН, РСК.

2. Серологический метод – определение антител в парных сыворотках крови с помощью ИФА, РСК, РТГА.

3. Молекулярно-биологический метод – ПЦР.

Лечение в основном симптоматическое. Для специфического лечения можно использовать противопаротитный донорский иммуноглобулин.

Специфическая профилактика осуществляется с помощью **живой аттенуированной культуральной паротитной вакцины (Россия), живой паротитно-корево́й культуральной вакцины (Россия), живой вакцины против кори, паротита и краснухи MMR-II (Нидерланды), живой аттенуированной вакцины против кори, паротита и краснухи Приорикс (Бельгия)**. Образцы вакцин представлены на рисунке 108.



Рисунок 108 – Вакцины против паротита. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

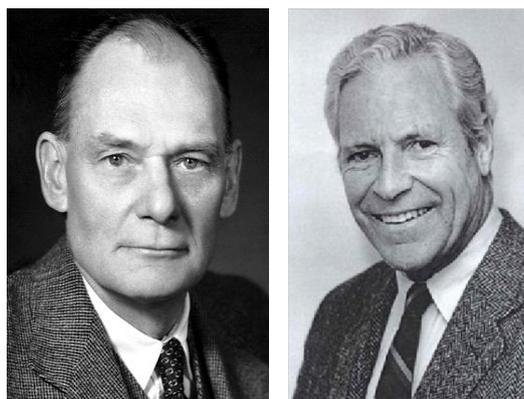
Прививка от паротита включена в качестве обязательной в Национальный календарь профилактических прививок. Вакцинацию проводят в возрасте 12 месяцев однократно подкожно в подлопаточную область. Ревакцинация – в 6 лет.

1.6.3. Вирус кори

Корь – острое вирусное заболевание, характеризующееся катаральным воспалением слизистых оболочек верхних дыхательных путей, конъюнктивитом, лихорадкой и пятнисто-папулезной кожной сыпью.

Английское название болезни *measles* происходит от латинского слова *misellus*, что означает “несчастный”. Заболевание также называют *rubeola* (от латинского слова *rubeolus* – красноватый) и *morbilli* (от латинского слова *morbis* – болезнь).

В 1954 г. американские ученые Дж. Эндерс и Т. Пиблс (рисунок 109) выделили от больного ребенка в культуре клеток вирус кори.



А

Б

Рисунок 109 - А - Джон Эндерс (John Franklin Enders, 1897-1985 гг.); Б - Томас Пиблс (Thomas Chalmers Peebles, 1921-2010 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Таксономическое положение. Возбудитель кори (*Measles morbillivirus* – MeV) относится к РНК-содержащим вирусам порядка *Mononegavirales* семейства *Paramyxoviridae* рода *Morbillivirus*. В состав этого рода включено 7 видов вирусов, из которых патогенным для человека является только возбудитель кори, остальные представители этого рода поражают животных.

Вирус кори имеет один серотип и более 20 генотипов, объединенных в 8 групп (А, В, С, D, Е, F, G, H). На территории России в разное время были изолированы штаммы – представители генотипов А, D4, D6, H1, С2. Представители генотипа А являлись эндемичными до середины 90-х годов XX века. В последующем стала отмечаться эндемичная циркуляция представителей генотипов D4 и D6. Единичные случаи выделения в России штаммов генотипов С2 и H1 связаны с завозом инфекции.

При персистенции вируса кори в ЦНС человека он вызывает развитие подострого склерозирующего панэнцефалита (ПСПЭ).

Структура вируса. Морфология вируса кори типична для парамиксовирусов: вирион сферической формы, диаметр вириона составляет 150-250 нм, снаружи вирион покрыт липопротеиновым суперкапсидом с шипами длиной до 8 нм (рисунок 110).

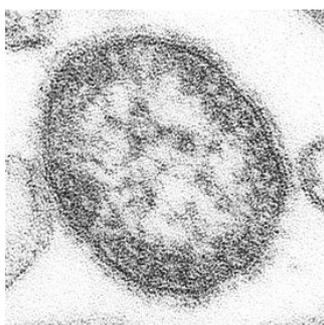


Рисунок 110- Вирус кори, электронная микроскопия. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Геном вируса кори представляет собой одноцепочечную нефрагментированную молекулу минус-РНК. В геноме вируса закодирована информация о 6 структурных белках: N, P, M, F, H и L (рисунок 111).



Рисунок 111 – Геном вируса кори и кодируемые им структурные белки.

Снаружи вирусная частица имеет суперкапсид – липидный бислой. В состав суперкапсида включены белки H (гемагглютинин) и F (белок слияния), образующие на поверхности оболочки шипы. Изнутри к суперкапсиду прилегает матриксный белок M. В центре вирусной частицы располагается нуклеокапсид спирального типа симметрии. В состав нуклеокапсида входит нуклеопротеин (белок N), фосфопротеин (P-белок) и L-белок. Белки P и L ассоциированы с РНК-зависимой РНК-полимеразой. Структура вируса кори представлена на рисунке 112.

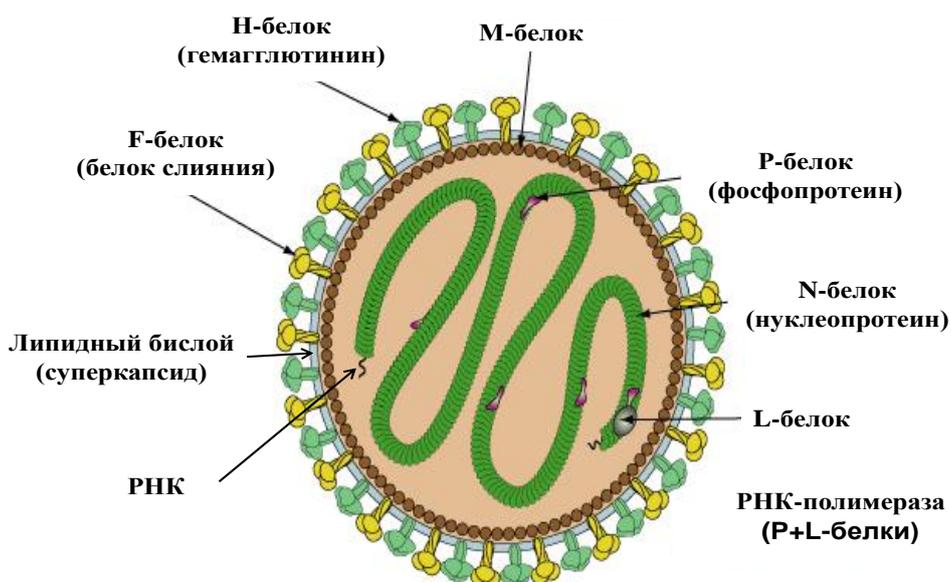
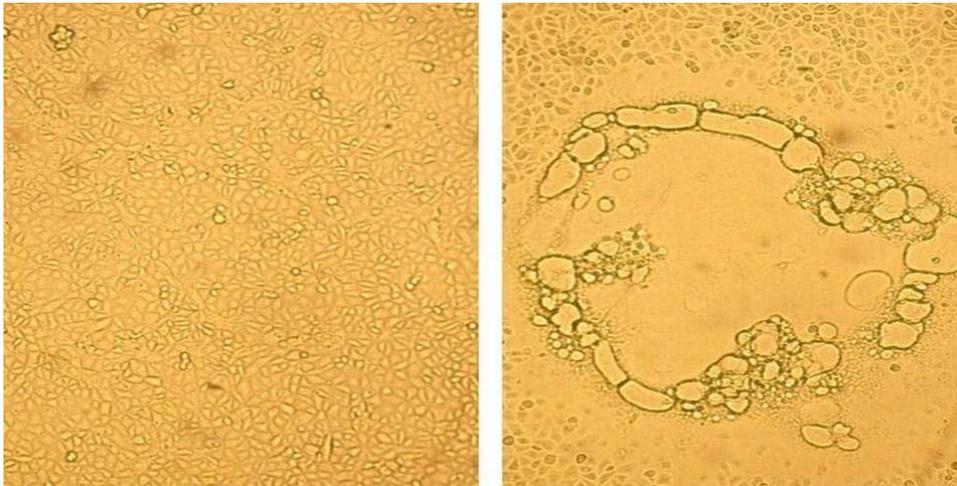


Рисунок 112 – Структура вируса кори. Заимствовано с сайта ViralZone.

Вирус кори обладает гемагглютинирующей и гемолитической активностью. Нейраминидаза отсутствует.

Культивирование. Вирус кори культивируют на первично-трипсинизированных культурах клеток почек обезьян и человека, а также на перевиваемых культурах клеток HeLa и Vero. На клеточных культурах вирус размножается с образованием гигантских многоядерных клеток (до 100 ядер) – симпластов (рисунок 113).



А

Б

Рисунок 113 – Цитопатический эффект вируса кори на культуре клеток Vero – образование гигантских многоядерных клеток – симпластов с последующей деструкцией и формированием крупных полостей типа “мыльных пузырей”. А – нормальная клеточная культура. Б – инфицированная вирусом культура. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Жизненный цикл вируса кори также протекает в цитоплазме инфицированной клетки. Вначале вирус с помощью Н-белка (гемагглютинина) взаимодействует с рецепторами на поверхности клетки. В качестве рецепторов вирус кори использует сигнальную молекулу активации лимфоцитов (Signaling lymphocyte activation molecule – SLAM/CD150) и рецептор эпителиальных клеток – нектин-4 (рисунок 114).

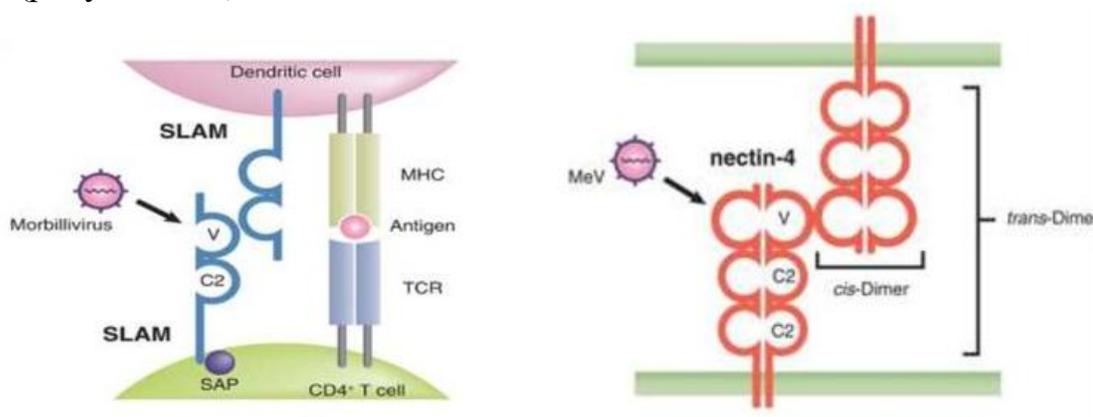


Рисунок 114 – Клеточные рецепторы для вируса кори. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

После адгезии F-белок (белок слияния) обуславливает слияние суперкапсидной оболочки вируса с клеточной мембраной. В результате этого нуклеокапсид проникает внутрь клетки. В цитоплазме клетки происходит разделение вируса и высвобождение вирусной РНК. В цитоплазме клетки на основе вирусной минус-РНК с помощью вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы синтезируется мРНК, а затем – копии плюс-РНК. Плюс-РНК выступает в качестве матрицы для синтеза минус-РНК дочерних вирионов. Одновременно на основе вирусной минус-РНК синтезируется иРНК, которая служит матрицей для синтеза

вирусных белков. Сборка дочерних вирионов происходит также в цитоплазме клетки. Вначале формируется нуклеокапсид с Р- и L-белками, который транспортируется к предварительно модифицированным участкам клеточной мембраны. В этих участках с наружной стороны встроены белки Н и F, а с внутренней стороны – белок М. Выход дочерних вирионов из клетки осуществляется путем почкования (рисунок 115).

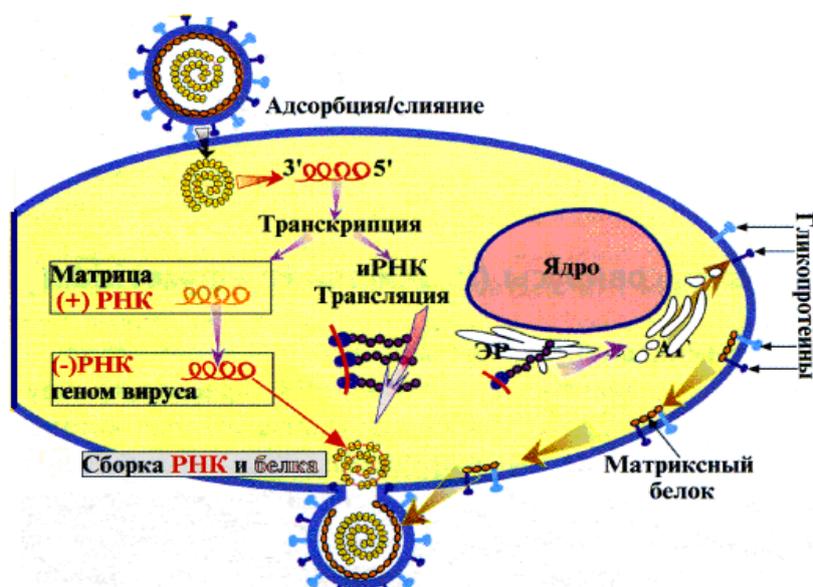


Рисунок 115 – Схема репродукции вируса кори (Воробьев А.А., Быков А.С., 2003).

При кори в организме возможно образование гигантских многоядерных клеток (клеток Уортина-Финкельдея) в результате слияния инфицированной клетки с незараженными клетками. В результате этого образуется характерный для коревой инфекции многоядерный синцитий. Схема образования многоядерных гигантских клеток представлена на рисунке 116.

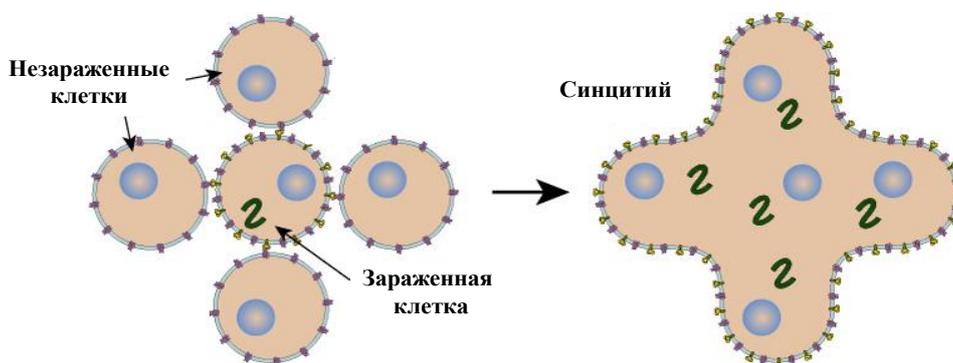


Рисунок 116 – Схема образования синцития. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Этот процесс способствует перемещению вируса из инфицированной клетки в здоровую клетку без выхода во внеклеточное пространство (рисунок 117). Такое перемещение способствует сохранению вируса на фоне высоких титров антител.

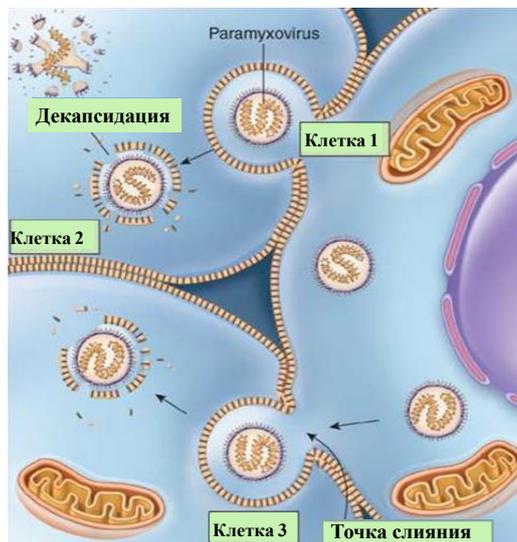


Рисунок 117 – Перемещение вируса кори из инфицированной клетки в здоровую.
Займствовано из Интернет-ресурсов.

Эпидемиология. Корь относится к антропонозным инфекциям. Заболевание распространено повсеместно. Восприимчивость человека к инфекции высокая. Чаще корью заболевают дети 4-5 лет. **Источником инфекции** при кори является больной человек, который заразен для окружающих с последних дней инкубационного периода и до 4 дня после появления сыпи. С 5 дня высыпаний больной считается незаразным. Основным **механизмом** передачи инфекции является аэрогенный, **путь инфицирования** - воздушно-капельный. Возбудитель выделяется во внешнюю среду больным человеком со слизью во время кашля, чихания. **Входными воротами** для вируса кори являются слизистые оболочки дыхательных путей и конъюнктивы.

По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется до 30 млн случаев заболевания корью, из которых более 500 тысяч заканчивается летальным исходом (в 1999 г. зарегистрировано 873000 летальных исходов, в 2003 г. – 530000 летальных исходов, в 2015 г. – 134200 случаев смерти).

Патогенез. После заражения вирус кори внедряется в клетки респираторного эпителия. Клетками-мишенями для вируса кори являются также альвеолярные макрофаги и дендритные клетки дыхательных путей, которые доставляют вирус в лимфатические узлы. В инфицированных клетках и в лимфоидных органах происходит первичная репликация и накопление вирусов. Из мест первичной локализации возбудитель проникает в кровь (**первичная вирусемия** на 2-3 день инкубационного периода). Количество вируса в крови во время первичной вирусемии невелико, поэтому может быть нейтрализовано введением гамма-глобулина. На этом основана пассивная иммунизация, проводимая в очагах коревой инфекции.

С 3 дня инкубационного периода в лимфатических узлах обнаруживаются гигантские многоядерные клетки Уортина-Финкельдея. Репродукция вируса в лимфоузлах приводит к развитию **вторичной вирусемии** на 5-7 день после инфицирования. Продолжительность вторичной вирусемии составляет 4-7 дней. В это время поражается эндотелий капилляров, в результате чего возникает кожная сыпь.

Вирус кори способен также репродуцироваться в клетках кожи, конъюнктивы, желудочно-кишечного тракта, половых органов.

Клиника. В клинической картине типичной коревой инфекции выделяют 4 периода: инкубационный, продромальный (катаральный), высыпания и пигментации. **Инкубационный период** при кори составляет 8-15 дней. Начало заболевания характеризуется кашлем, насморком, конъюнктивитом, повышением температуры тела до 38-39°C. **Катаральный период** продолжается 2-4 дня. В этот период (за сутки до появления кожной сыпи) на слизистой оболочке щек появляются мелкие пятна диаметром около 1 мм (пятна Бельского-Филатова-Коплика), окруженные красным ореолом (рисунок 118).



Рисунок 118 – Пятна Бельского-Филатова-Коплика при кори на слизистой оболочке ротовой полости. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Период высыпаний. На 3-4 день болезни на коже лица и шеи появляется пятнисто-папулезная сыпь. Через день сыпь распространяется на туловище, а еще через сутки - на руки и ноги (рисунок 119).

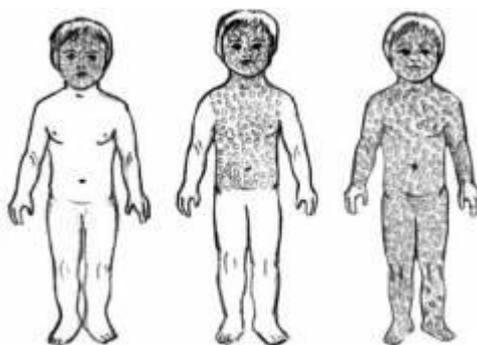


Рисунок 119 – Этапность высыпаний при кори. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В это время сыпь на лице начинает бледнеть. Наиболее густо элементы сыпи располагаются на лице, шее и верхней части туловища. Период высыпаний продолжается около 5 дней. Сыпь представляет собой мелкие папулы диаметром около 2 мм, окруженные пятном неправильной формы диаметром более 10 мм (рисунок 120).



а

б

Рисунок 120 - Вид сыпи (а) и ее распространение на коже (б) при кори.
Займствовано из Интернет-ресурсов.

Период пигментации. Заболевание продолжается 7-9 дней. После затухания процесса остаются пигментация и мелко отрубевидное шелушение (рисунок 121), которые в последующем исчезают, не оставляя следов.



Рисунок 121 – Пигментация и отрубевидное шелушение при кори. Займствовано из Интернет-ресурсов.

Типичные клинические проявления кори представлены на рисунке 122.

Осложнениями кори могут быть пневмония, отит, редко развиваются энцефалит и ПСПЭ (подострый склерозирующий панэнцефалит).

ПСПЭ - медленная вирусная инфекция со смертельным исходом в результате поражения нервной системы с гибелью нейронов и развитием двигательных и психических нарушений. Заболевание развивается через 10-12 лет после кори и обусловлено персистенцией вируса в клетках нейроглии без образования полноценных вирионов. В дефектных вирионах нарушается формирование оболочки, изменяется белок F, отсутствует белок M, поэтому в клетках нейроглии накапливается большое количество нуклеокапсидов. В крови и ликворе больных обнаруживаются противокоревые антитела в титре до 1:16000, а в клетках мозга - вирусные нуклеокапсиды.

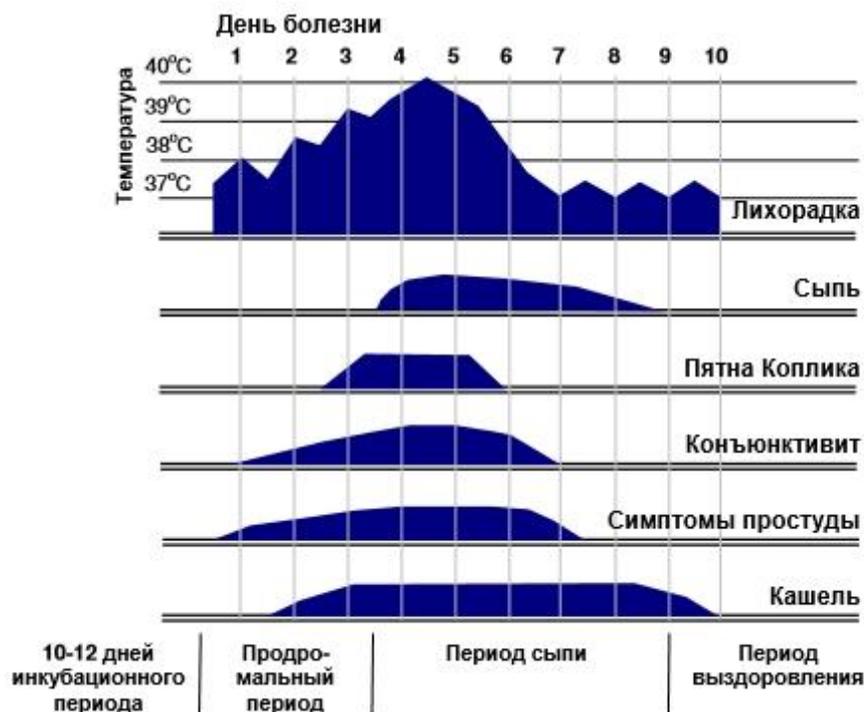


Рисунок 122 – Типичные клинические проявления кори (Руководство ВОЗ по лабораторной диагностике кори и краснухи. Вторая редакция, 2007 г.).

Иммунитет. После перенесенной кори развивается гуморальный стойкий пожизненный иммунитет. Повторные заболевания редки. Пассивный иммунитет, передаваемый плоду от матери через плаценту, защищает новорожденного в течение первых 6 месяцев после рождения. Развитие иммунного ответа при острой коревой инфекции представлено на рисунке 123.

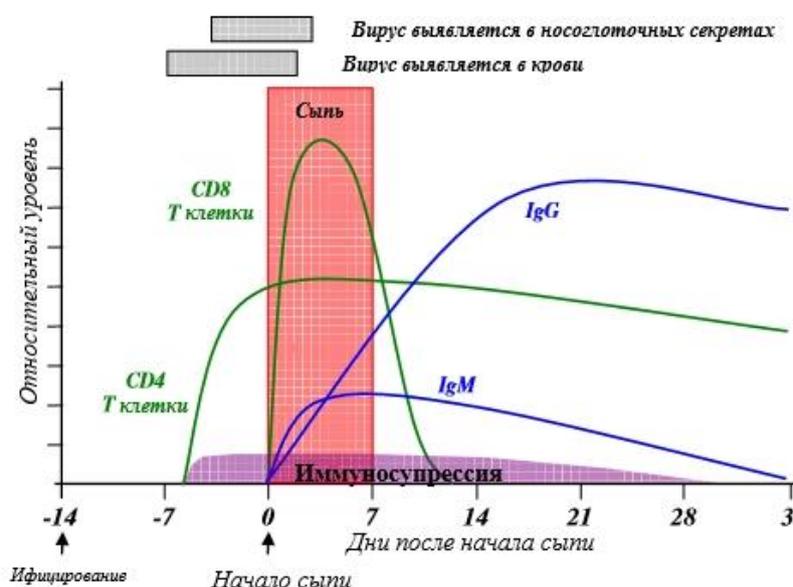


Рисунок 123 – Иммунный ответ при острой коревой инфекции (Руководство ВОЗ по лабораторной диагностике кори и краснухи. Вторая редакция, 2007 г.).

Лабораторная диагностика. При диагностике кори используют методы выделения вируса, выявление специфических антител класса IgM или нарастание титра антител IgG в сыворотке крови. **Исследуемым материалом** служат смывы с носоглотки, соскобы с элементов сыпи, кровь, моча. В исследуемом материале возбудитель можно обнаружить с помощью РИФ, РТГА и РН. Для определения антител к вирусу кори используют реакцию радиального гемолиза (РРГ), реакцию иммунофлюоресценции ((РИФ), лектин-нейраминидазный тест (ЛНТ), а наиболее широко – реакцию торможения гемагглютинации (РТГА) и реакцию нейтрализации (РН).

В настоящее время наиболее предпочтительным является метод **ИФА** для выявления в исследуемом материале антител к вирусу кори (IgM, IgG), а также **ПЦР** для выявления генома вируса в исследуемом материале.

Иммуноглобулины М появляются в крови больных в последние дни катарального периода – в первые дни периода высыпаний. Они являются показателем острой коревой инфекции. Уровень IgM достигает максимальной концентрации через 7-10 дней, сохраняется в течение 4 недель, а затем постепенно снижается.

Иммуноглобулины G появляются через 2 недели после инфицирования, то есть к началу сыпи. Затем их концентрация быстро возрастает. После перенесенного заболевания IgG сохраняются пожизненно.

IgG против вируса кори выявляются также и после вакцинации. Поэтому по наличию IgG в крови можно судить о наличии иммунитета к этому заболеванию.

Для **экспресс-диагностики** применяют метод иммунофлюоресценции для выявления вирусных антигенов (обнаружение пораженных эпителиальных клеток в отделяемом носоглотки или в соскобах элементов сыпи), а также выявление внутриклеточных вирусных включений в носоглоточной отделяемом или мазках-отпечатках, окрашенных по Романовскому-Гимзе (обнаружение симпластов, содержащих включения темно-розового цвета на фоне сиреневой цитоплазмы).

Лечение. Препаратов для специфического лечения не разработано. Для лечения кори используются симптоматические средства (противовоспалительные препараты, жаропонижающие и отхаркивающие средства). Согласно СП 3.1.2952-11 “Профилактика кори, краснухи и эпидемического паротита”, лечение кори проводят в условиях боксированного отделения инфекционного стационара.

Специфическая профилактика. Специфическую профилактику кори проводят с помощью живых коревых вакцин из аттенуированных штаммов или ассоциированных вакцин (против кори, паротита, краснухи) в соответствии с календарем профилактических прививок. Вакцинация детей проводится в возрасте 1 года, ревакцинация - в возрасте 15-18 месяцев.

В Российской Федерации разрешены к применению следующие вакцины против кори (рисунок 124):

- вакцина живая коревая культуральная сухая из штамма Л16 (Россия);
- живая вакцина против кори Rouvax (Франция);
- живая вакцина против кори, паротита и краснухи MMR-II (Нидерланды);
- живая вакцина против кори, паротита и краснухи Priorix (Бельгия).



Рисунок 124 – Живые вакцины для профилактики кори. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Согласно Приказу МЗ РФ №370н от 16 июня 2016 г. “О внесении изменений в приложения №1 и 2 к приказу МЗ РФ от 21.03.2014 г. №125н “Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям”, вакцинации против кори подлежат:

- дети от 1 года до 18 лет (включительно) и взрослые до 35 лет (включительно) не болевшие, не привитые, привитые однократно, не имеющие сведения о прививках против кори;

- взрослые от 36 до 55 лет (включительно), относящиеся к группам риска (работники медицинских и образовательных организаций, организаций торговли, транспорта, коммунальной и социальной сферы; лица, работающие вахтовым методом и сотрудники государственных контрольных органов в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации), не болевшие, не привитые, привитые однократно, не имеющие сведений о прививках против кори.

Вопросы для контроля усвоения материала

1. Таксономическое положение вируса парагриппа.
2. Структура вируса парагриппа.
3. Жизненный цикл вируса парагриппа.
4. Эпидемиология, патогенез и клиника парагриппа.
5. Лабораторная диагностика парагриппа.
6. Профилактика и лечение парагриппа.
7. Таксономическое положение вируса паротита.
8. Структура вируса паротита.
9. Жизненный цикл вируса паротита.
10. Эпидемиология, патогенез и клиника паротита.
11. Лабораторная диагностика паротита.
12. Профилактика и лечение паротита.
13. Таксономическое положение вируса кори.
14. Структура вируса кори.
15. Жизненный цикл вируса кори.
16. Эпидемиология, патогенез и клиника кори.
17. Лабораторная диагностика кори.

18. Профилактика и лечение кори.

Тренировочные тесты

1. Вирусы парагриппа относятся к роду:

- 1.1. *Avulavirus*
- 1.2. *Respirovirus*
- 1.3. *Ferivavirus*
- 1.4. *Rubulavirus*
- 1.5. *Henipavirus*

2. Для вируса парагриппа характерно:

- 2.1. нефрагментированная минус-РНК
- 2.2. плюс-РНК
- 2.3. фрагментированная минус-РНК
- 2.4. ДНК-геном
- 2.5. наличие суперкапсида

3. Для вируса парагриппа характерно:

- 3.1. отсутствие суперкапсида
- 3.2. наличие суперкапсида
- 3.3. наличие бека сияния в составе суперкапсида
- 3.4. наличие РНК-зависимой РНК-полимеразы
- 3.5. отсутствие М-белка

4. Вирус паротита относится к семейству:

- 4.1. *Coronaviridae*
- 4.2. *Paramyxoviridae*
- 4.3. *Orthomyxoviridae*
- 4.4. *Rhabdoviridae*
- 4.5. *Flaviviridae*

5. Вирус паротита относится к роду:

- 5.1. *Avulavirus*
- 5.2. *Respirovirus*
- 5.3. *Ferivavirus*
- 5.4. *Rubulavirus*
- 5.5. *Henipavirus*

6. Для вируса паротита характерно:

- 6.1. содержит минус-РНК
- 6.2. содержит ДНК
- 6.3. просто устроенный вирус
- 6.4. сложно устроенный вирус
- 6.5. содержит обратную транскриптазу

7. Для вируса паротита характерно:

- 7.1. нефрагментированная минус-РНК
- 7.2. плюс-РНК
- 7.3. фрагментированная минус-РНК
- 7.4. ДНК-геном
- 7.5. наличие суперкапсида

8. Источник инфекции при эпидемическом паротите:

- 8.1. предметы обихода
- 8.2. медицинский инструментарий
- 8.3. вирусоноситель
- 8.4. больной человек
- 8.5. больное животное

9. Основной путь передачи инфекции при эпидемическом паротите:

- 9.1. водный
- 9.2. воздушно-капельный
- 9.3. контактный
- 9.4. трансплацентарный
- 9.5. алиментарный

10. Для специфической профилактики эпидемического паротита используется:

- 10.1. живая вакцина
- 10.2. убитая вакцина
- 10.3. субвирионная вакцина
- 10.4. инактивированная вакцина
- 10.5. антибиотики

11. Вирус кори:

- 11.1. содержит РНК
- 11.2. содержит ДНК
- 11.3. просто устроенный вирус
- 11.4. сложно устроенный вирус
- 11.5. содержит М-белок

12. Для кори характерно:

- 12.1. оставляет прочный пожизненный иммунитет
- 12.2. водный путь передачи
- 12.3. трансмиссивная передача
- 12.4. поражение кишечника
- 12.5. источник инфекции – больной человек

13. Пятна Филатова-Коплика характерны для:

- 13.1. герпеса
- 13.2. кори
- 13.3. краснухи

- 13.4. паротита
- 13.5. парагриппа

14. Высыпания на коже и слизистых характерны для:

- 14.1. клещевого энцефалита
- 14.2. кори
- 14.3. парагриппа
- 14.4. полиомиелита
- 14.5. бешенства

15. Вирус кори относится к роду:

- 15.1. *Pneumovirus*
- 15.2. *Morbillivirus*
- 15.3. *Flavivirus*
- 15.4. *Rubulavirus*
- 15.5. *Paramyxovirus*

16. Источник инфекции при кори:

- 16.1. больной человек
- 16.2. вирусоноситель
- 16.3. дикие животные
- 16.4. домашние животные
- 16.5. птицы

17. Путь передачи при кори:

- 17.1. пищевой
- 17.2. алиментарный
- 17.3. водный
- 17.4. воздушно-капельный
- 17.5. трансмиссивный

Правильные ответы: 1.2, 1.4; 2.1, 2.5; 3.2, 3.3, 3.4; 4.2; 5.4; 6.1, 6.4; 7.1, 7.5; 8.4; 9.2; 10.1; 11.1, 11.4, 11.5; 12.1, 12.5; 13.2; 14.2; 15.2; 16.1; 17.4.

1.7. Рабдовирусы

Рабдовирусы относятся к порядку *Mononegavirales* семейству *Rhabdoviridae*. Они включены в V группу вирусов по Балтимору: (-)оцРНК-вирусы. Рабдовирусы способны инфицировать позвоночных, беспозвоночных и растения. Семейство *Rhabdoviridae* включает 18 родов. Патогенными для человека являются представители рода *Lyssavirus* (*Rabies lyssavirus* или *Rabies virus* – вирус бешенства) и рода *Vesiculovirus* (возбудитель везикулярного стоматита).

1.7.1. Вирус бешенства

Бешенство (*rhabies* - водобоязнь, гидрофобия) – вирусная зоонозная природно-очаговая инфекционная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя. Заболевание протекает по типу энцефаломиелита, сопровождается дегенерацией нейронов головного и спинного мозга и всегда заканчивается летально в результате паралича дыхательной и глотательной мускулатуры.

Бешенство известно с глубокой древности. Аристотель связывал заболевание человека с укусами животных. Первое описание клинической картины бешенства у человека принадлежит римскому философу и врачу А.К. Цельсу (рисунок 125), который назвал его водобоязнью (*hydrophobia*) и рекомендовал промывать укушенные раны уксусом или вином.



Рисунок 125 – Авл Корнелий Цельс (ок. 25 до н. э. – ок. 50 н. э.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Штаммы вируса бешенства, циркулирующие в природе у животных, называются **уличными**. Эти штаммы вызывают заболевания с длительным инкубационным периодом и обычно образуют специфические тельца-включения в цитоплазме инфицированных клеток. Путем длительных пассажей возбудителя бешенства в организме животных Л. Пастер получил так называемый **фиксированный вирус** (*virus fixe*), способный размножаться только в нервных клетках. Инкубационный период, характерный для бешенства, вызванного фиксированным вирусом, составлял 5 дней. Фиксированный вирус был патогенным только для кроликов.

В 1880 г. Л. Пастер совместно с Э. Ру и Ш. Шамберланом начали работу по получению вакцины против бешенства. Суспензию головного мозга погибшей от бешенства собаки они ввели интрацеребрально кролику. От павшего животного они вновь готовили суспензию тканей мозга и вводили следующему кролику. В результате многочисленных пассажей в 1885 г. они получили вакцину против бешенства.

В это время к Л. Пастеру обратились женщины, у которых бешеные собаки укусили детей. Это были Иосиф Мейстер (9 лет) и Жан-Батист Жюпиль (14 лет). Благодаря вакцинации оба мальчика были спасены (рисунок 126).

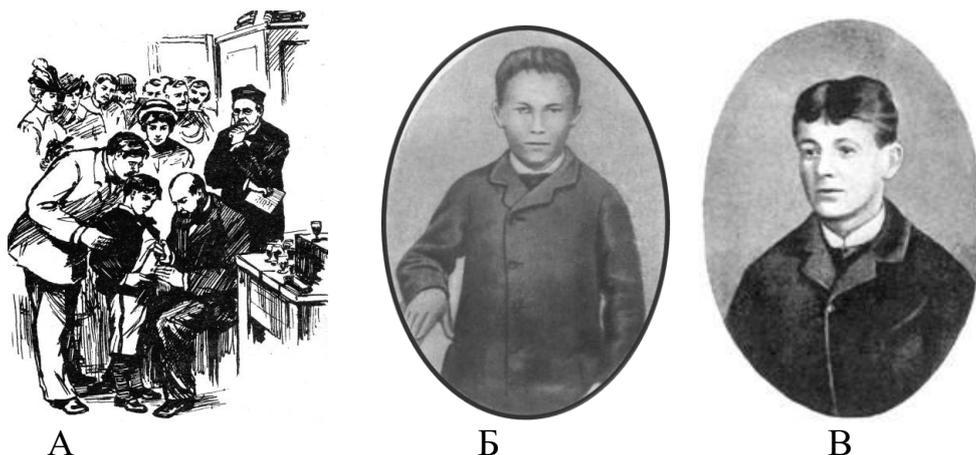


Рисунок 126 – А - Первые прививки против бешенства, проведенные в лаборатории Л. Пастера. Б - Жозеф Мейстер (Joseph Meister, 1876-1940 гг.). В – Жан-Батист Жюпиль (Jean-Baptiste Jupille, 1869-1923 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

И. Мейстер до конца жизни проработал в Институте Пастера швейцаром. Ж.Б. Жюпилю на территории Института Пастера в Париже поставлен памятник, изображающий мальчика, сражающегося с бешеной собакой (рисунок 127).

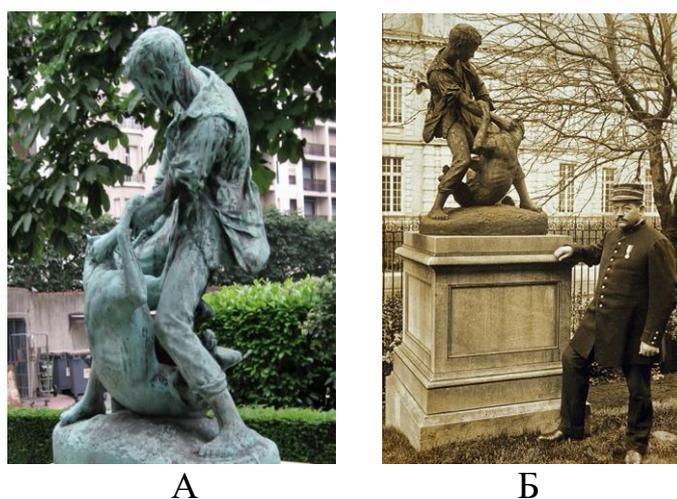


Рисунок 127 – А - Памятник в Институте Пастера. Б - Ж.Б. Жюпиль перед памятником, показывающим, как он в детстве боролся с бешеной собакой, защищая своих товарищей. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

После этих случаев спасения от смерти к Л. Пастеру стали обращаться за помощью люди, пострадавшие от укусов бешеных животных. Обращались не только из Франции, но и из других стран, в том числе из России. Например, 1 марта 1886 г. Л. Пастер получил телеграмму из города Белый Смоленской губернии о том, что 20 человек укушены бешеным волком. Л. Пастер пригласил их в Париж. Семнадцать человек удалось спасти. Затем из Орловской губернии прибыла группа из семи человек, укушенных бешеным волком. Все прибывшие в этот раз пострадавшие были спасены.

Пастеровские прививки против бешенства были признаны во всем мире и с 1888 г. во многих странах стали создаваться пастеровские станции для проведения прививок. В России первая пастеровская станция была создана в 1906 г. в Одессе И.И. Мечниковым и Н.Ф. Гамалея.

В 1887 г. румынский бактериолог В. Бабеш выявил распространение возбудителя в зараженном организме по нервным стволам. В 1892 г. В. Бабеш и в 1903 г. итальянский микробиолог А. Негри (рисунок 128) описали специфические включения в нейронах головного мозга погибших от бешенства животных (тельца Бабеша-Негри).



А

Б

Рисунок 128 – А – Виктор Бабеш (Victor Babes, 1854-1926 гг.); Б – Адельки Негри (Adelchi Negri, 1876-1912гг.).

В 1903 году французский врач Пьер Ремленже доказал вирусную природу бешенства. Он воспроизвел заболевание путем внутримозгового введения мышам фильтрата суспензии головного мозга павших от бешенства животных.

Таксономическое положение. Возбудитель бешенства относится к порядку *Mononegavirales*, семейству *Rhabdoviridae*, роду *Lyssavirus* (*Rabies lyssavirus* или *Rabies virus* – вирус бешенства). Название рода происходит от имени древнегреческой богини Лисса, олицетворяющей безумие. В пределах рода *Lyssavirus* выделяют 12 видов или генотипов. К ним относятся вирус классического бешенства *Rabies virus* (RABV), выделенные на Африканском континенте вирусы Лагос-бат - *Lagos bat virus* (LBV), Мокола - *Mokola virus* (MOKV) и Дувенхаге - *Duvenhage virus* (DUVV), Европейские лиссавирусы летучих мышей - *European bat lyssavirus* типа 1 (EBLV-1) и типа 2 (EBLV-2), Австралийский лиссавирус летучих мышей - *Australian bat lyssavirus* (ABLV), вирусы Центральной Азии - *Aravan virus* (ARAV) и *Khujand virus* (KHUV), вирус Восточной Сибири - *Irkut virus* (IRKV),

вирус летучих мышей Западного Кавказа - *West Caucasian bat virus* (WCBV), выделенный от летучей мыши в Кении вирус - *Shimoni bat virus* (SHIBV).

Наибольшее эпидемиологическое значение имеет вирус классического бешенства (RABV), так как он является этиологическим агентом большинства случаев бешенства, зарегистрированных у человека и животных.

Различают два вируса бешенства:

- **дикий (уличный) вирус**, циркулирующий среди животных, патогенный для человека;

- **фиксированный вирус бешенства**, полученный Л. Пастером путем многократного пассирования дикого вируса через мозг кроликов. Фиксированный вирус утратил вирулентность для других видов животных и человека, не образует телец включений и не выделяется со слюной от больных животных.

Морфология. Вирионы вируса бешенства имеют пулевидную или конусообразную форму (один конец закруглен, другой – плоский). Размер вирусной частицы составляет в среднем 75x180 нм. Электронная микрофотография вируса бешенства представлена на рисунке 129.

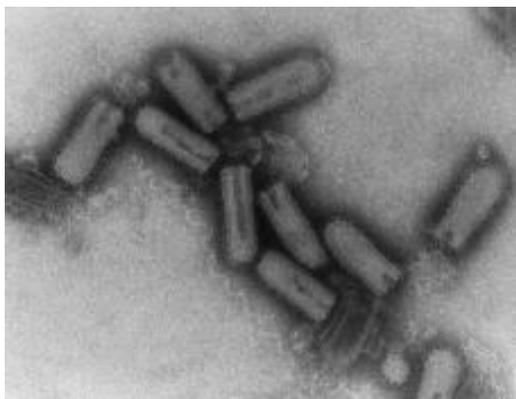


Рисунок 129 – Электронная микрофотография вируса бешенства. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В центре вириона располагается геном. **Геном** вируса бешенства представлен одноцепочечной несегментированной молекулой минус-РНК. Схема строения генома и кодируемые им белки представлена на рисунке 130.



Рисунок 130 – Геном вируса бешенства и кодируемые им белки.

Снаружи РНК покрыта нуклеопротеином, в результате чего формируется рибонуклеопротеин (нуклеокапсид). Рибонуклеопротеин (RNP) состоит из геномной РНК, N-белка, P-белка и L-белка (РНК-зависимой РНК-полимеразы). Нуклеокапсид имеет спиральный тип симметрии, то есть симметрично закручен вдоль продольной оси вириона.

В составе вириона вируса бешенства имеется **5 структурных белков**, которые подразделяются на внутренние и поверхностные. Внутренними структурными белками рабдовирусов являются полипептиды L (РНК-зависимая РНК-полимераза), Р (фосфопротеин), N (нуклеопротеин) и М (матриксный белок).

L-белок является РНК-зависимой РНК-полимеразой. Совместно с **Р-белком** он обеспечивает транскрипцию и репликацию генома.

N-белок в виде чехла покрывает вирусную РНК и защищает ее от действия клеточной протеазы.

Белок М (матриксный белок) располагается с внутренней стороны суперкапсидной оболочки. Он участвует в заключительной стадии сборки дочерних вирионов и обеспечивает стягивание рибонуклеопротеина в цилиндр.

Гликопротеин G входит в состав суперкапсидной оболочки вириона и образует на его поверхности шипы длиной 5-10 нм и диаметром 3 нм. Он участвует в адсорбции вириона на клеточной поверхности и проникновении вируса в клетку путем эндоцитоза. Схема строения вируса бешенства представлена на рисунке 131.

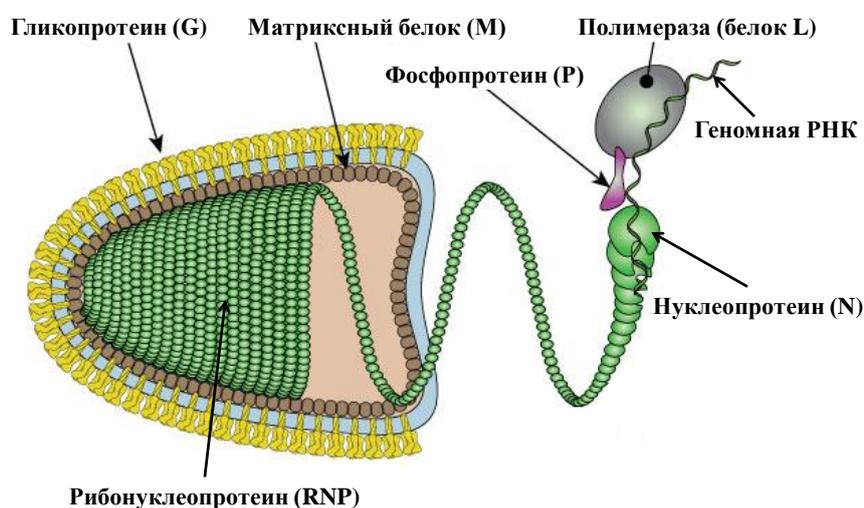


Рисунок 131 – Строение вируса бешенства. Заимствовано с сайта ViralZone.

Жизненный цикл вируса бешенства начинается с адсорбции вириона на поверхности клетки-мишени за счет связывания вирусного G-белка со специфическими клеточными рецепторами. В качестве рецепторов выступают никотиновый ацетилхолиновый рецептор (н-холинорецептор), молекула адгезии клеток нервной ткани (NCAM), клатрин и рецептор фактора роста нервов (NGER). После связывания вируса с клеточным рецептором вирионы проникают в клетки посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза, то есть в результате образования покрытых оболочкой крупных эндосом (цитоплазматических везикул), содержащих вирусные частицы. Внутри везикул происходит снижение рН среды и конформационное изменение гликопротеина G, что приводит к слиянию оболочки вириона с мембраной везикулы и высвобождению рибонуклеопротеина вириона в цитоплазму клетки. Репродукция вируса происходит в цитоплазме инфицированной клетки. После высвобождения в цитоплазму клетки рибонуклеопротеиновый комплекс переходит из скрученной формы в релаксированную и становится способным к транскрипции. Затем с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы

происходит транскрипция вирусной РНК с образованием иРНК, которая обеспечивает синтез белков дочерних вирионов.

Синтез вирусной РНК протекает путем образования вначале на основе вирионной минус-РНК молекулы плюс-РНК, которая служит матрицей для синтеза дочерних геномных минус-РНК.

Сердцевина вируса, состоящая из РНК, N-, Р- и L-белков, собирается в виде отдельной структуры в цитоплазме. Одновременно происходит модификация клеточной мембраны: с внутренней стороны клеточной мембраны располагается белок М, а снаружи в клеточную мембрану встраивается белок G. Через модифицированную клеточную мембрану происходит почкование дочерних вирионов. Схема жизненного цикла вируса бешенства представлена на рисунке 132.

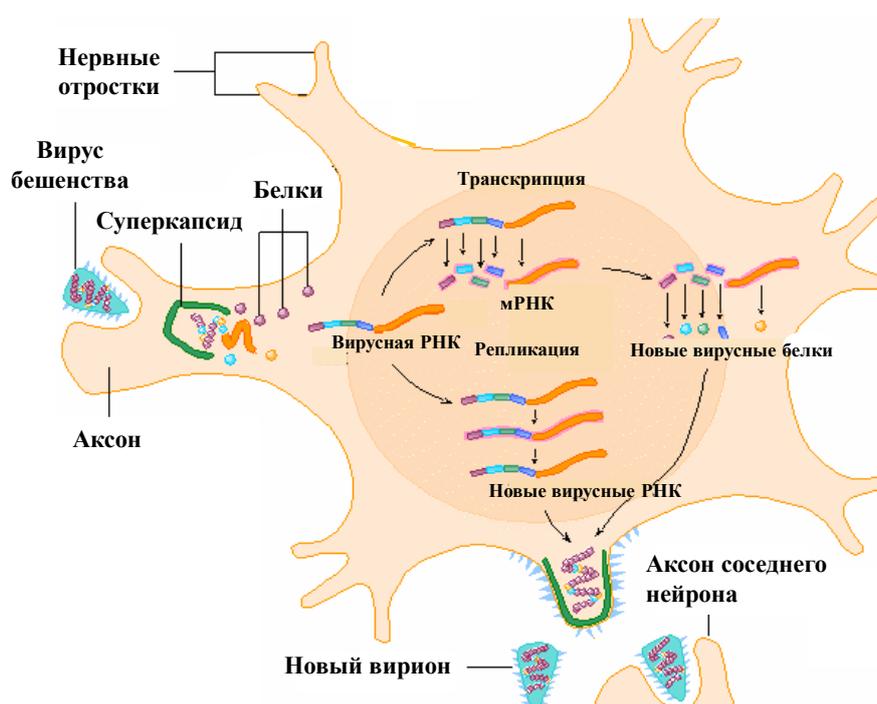


Рисунок 132 – Схема жизненного цикла вируса бешенства. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Резистентность. Вирус бешенства во внешней среде быстро инактивируется под действием солнечного света, УФ-лучей и высокой температуры. Например, при температуре 56°C вирус инактивируется через 15 минут, при 60°C - через 5 минут, при $80-100^{\circ}\text{C}$ – за 1-2 минуты. При 0°C вирус сохраняется в течение нескольких недель. В трупах животных при низких температурах вирус сохраняется до 4 месяцев.

Вирус бешенства чувствителен к действию различных дезинфектантов: формальдегида, едкого натра, хлорной извести, лизола, хлорамина, фенола, калия перманганата, карболовой кислоты. Вирус чувствителен также к эфиру, ацетону, метиловому спирту, трипсину.

Эпидемиология. Заболевание распространено практически во всех странах. По данным ВОЗ, ежегодно в мире от бешенства умирает более 55 тысяч человек. Основное число смертельных исходов приходится на страны Азии и Африки. В Российской Федерации за период с 2008 по 2011 гг. зарегистрировано 57 летальных

случаев бешенства среди людей, в 2011 г. – 14 случаев, за период с 2012 по 2017 гг. – 26 летальных случаев. В Белоярской районе Свердловской области в мае 2013 г. был зарегистрирован первый за 40 лет случай смерти от бешенства, подтвержденный лабораторно.

Бешенство относится к типичным зоонозным инфекциям. Резервуаром возбудителя в природе являются плотоядные животные и летучие мыши, а в населенных пунктах – домашние плотоядные (собаки, кошки) и сельскохозяйственные животные. В связи с этим различают два типа бешенства - природное бешенство (дикое, лесное) и городское бешенство (антропургическое). Источником инфекции в очагах природного бешенства являются лисы, волки, енотовидные собаки, песцы, шакалы, барсуки, грызуны, летучие мыши. В Европе основными источниками инфекции являются лисы (48% случаев) и енотовидные собаки (24% случаев). В США основными источниками являются еноты (38% случаев) и скунсы (28% случаев). Источником инфекции в очагах городского бешенства являются собаки и кошки, чаще других передающие возбудителя. Из домашних животных бешенством болеют также лошади, свиньи, мелкий и крупный рогатый скот. Наибольшую эпидемическую опасность представляют больные собаки (до 90% всех случаев). Источником инфекции для человека являются животные, находящиеся в инкубационном периоде заболевания, или животные с выраженной клинической картиной болезни.

У больного животного возбудитель накапливается в слюнных железах и выделяется со слюной. Животное становится заразным в последние дни инкубационного периода за 2-10 дней до клинических проявлений заболевания. Больные животные приближаются к человеческому жилью и нападают на домашний скот, собак, кошек (рисунок 133).



Рисунок 133 – Больные бешенством животные. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Механизм передачи возбудителя – контактный (при укусе или обильном ослонении), аэрогенный (в пещерах, где живут летучие мыши), при трансплантации инфицированных тканей. Основной путь передачи - через укус больного животного. Возможно проникновение возбудителя в организм через повреждённую кожу (рану, царапину) при обильном ослонении раны больным животным.

Патогенез. При укусе со слюной больного животного вирус попадает в поврежденные ткани. В течение некоторого времени (от нескольких часов до месяца) вирус находится в месте входных ворот инфекции. В клетках поперечно-полосатой мускулатуры или в клетках эпидермиса происходит первичное

размножение вируса. Затем вирус связывается с рецепторами нервно-мышечных синапсов и проникает в нервные окончания. После этого вирус мигрирует центростремительно по аксоплазме периферических нервов в центральную нервную систему, где размножается в нейронах дорсальных ганглиев спинного, а затем и головного мозга. От клетки к клетке вирус передается через синаптические соединения. В результате размножения вируса в цитоплазме нейронов образуются тельца Бабеша-Негри. В центральной нервной системе вирус накапливается в нейронах гиппокампа, ядер моста, мозжечка, лимбической системы и обонятельных луковиц. Пораженные клетки подвергаются дистрофическим, воспалительным и дегенеративным изменениям. Из центральной нервной системы вирус центробежно или гематогенным путем распространяется по всему организму и проникает в различные ткани, в том числе в слюнные железы и роговицу (рисунок 134).

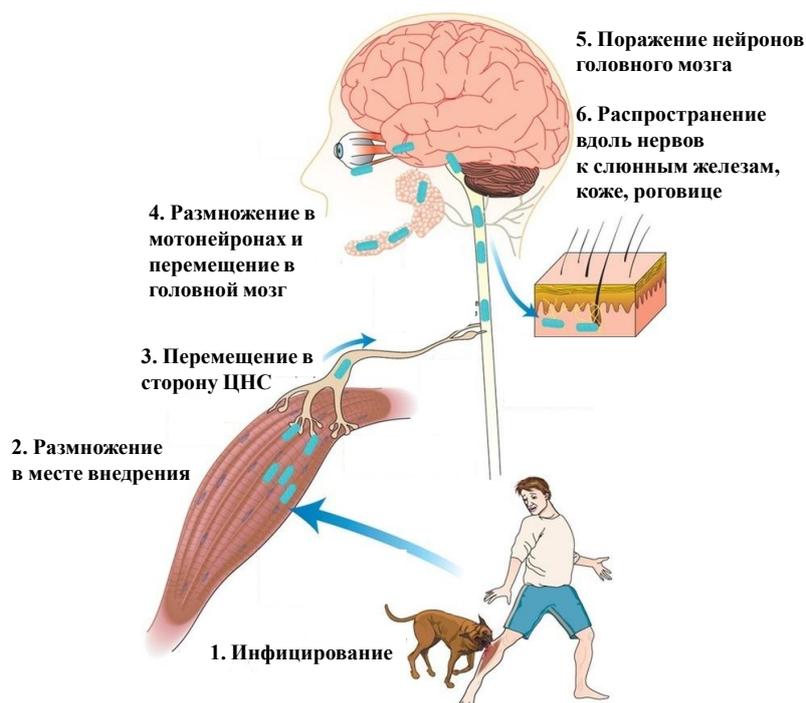


Рисунок 134 – Схема патогенеза бешенства. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

Наличие вируса в высоком титре в слюнных железах обусловлено их богатой иннервацией. В крови вирус не обнаруживается.

Клиническая картина. У людей выделяют следующие периоды (стадии) заболевания:

- инкубационный период;
- продромальный период (стадия предвестников);
- стадия возбуждения;
- стадия параличей.

Инкубационный период у человека при бешенстве составляет от 6 дней до 3 месяцев, иногда до года и более. Длительность инкубационного периода зависит от локализации раны (удаленности раны от головного мозга). Короткий инкубационный период наблюдается при множественных укусах в лицо, голову,

шею. Длительный инкубационный период наблюдается при укусах в конечности. Продолжительность инкубационного периода зависит также от заражающей дозы (количества вируса, попавшего в рану), степени поражения ткани, возраста пострадавшего (короче - у детей). Инкубационный период при передаче вируса летучими мышами составляет 3-4 недели.

Продромальный период (стадия предвестников) длится 1-4 дня. В этот период отмечаются раздражительность, бессонница, нарушения чувствительности в области раны, недомогание, страх, беспокойство, тревога. В месте укуса появляются ноющие боли, зуд, боли по ходу нервов. Отмечаются субфебрильная температура, головная боль. Развивается чувство дискомфорта, раздражительность, бессонница, беспричинный страх, тревога.

Стадия возбуждения продолжается 4-7 дней. В этот период отмечаются судороги, затруднение глотания, спазмы мышц глотки и гортани, шумное дыхание, слуховые и зрительные галлюцинации. Судороги усиливаются при попытке пить, при виде льющейся воды (гидрофобия), от дуновения воздуха (аэрофобия), яркого света (фотофобия), шума (акустофобия), громкого звука (фонофобия) и других воздействий.

Первый клинически выраженный приступ болезни (“пароксизм бешенства”) чаще развивается внезапно под влиянием какого-либо раздражителя. Приступ характеризуется вздрагиванием всего тела, вытягиванием рук вперед, отклонением головы назад. Приступ длится несколько секунд и сопровождается болезненными судорогами мышц глотки, приводящими к одышке. Во время приступа отмечается цианоз лица, выражение страха и страдания. Больные становятся агрессивными, мечутся в постели. Часто наблюдаются икота, рвота, обильное слюно- и потоотделение. Приступы следуют один за другим. После окончания приступа больные приходят в состояние покоя. Если смерть не наступает во время очередного приступа, болезнь переходит в паралитический период.

Период параличей. В этот период приступы гидрофобии и аэрофобии прекращаются. Больные начинают пить и есть. Исчезают страх и возбуждение. Появляется надежда на выздоровление. Такое улучшение продолжается в течение 1-3 дней. Однако затем развиваются вялость, апатия, нарушается сердечно-сосудистая деятельность, появляются параличи глазных мышц, мышц конечностей, наблюдается дисфункция тазовых органов. Смерть наступает через 5-7 дней от начала болезни от паралича дыхательного и сосудистого центров.

Внешний вид больных с бешенством представлен на рисунке 135.



Рисунок 135 – Внешний вид больных бешенством. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Продолжительность болезни составляет 5-8 дней, иногда - до 10-12 дней. Прогноз заболевания неблагоприятный, летальность достигает 100%.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования служат слюна, кровь, секционный материал (ткани мозга и подчелюстных слюнных желёз).

Вирусоскопическое (гистологическое) исследование проводится с целью выявления в клетках коры полушарий, аммонова рога и мозжечка телц Бабеша-Негри, образованных скоплениями нуклеокапсидов вируса и располагающихся около ядер (рисунок 136). Для этого используют специальные методы окрашивания (по Романовскому-Гимзе, Морозову, Манну, Муромцеву, Туревичу) или иммунофлюоресцентный метод.

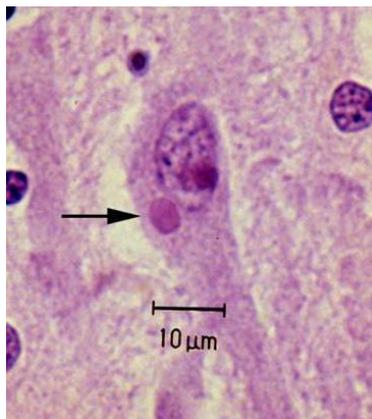


Рисунок 136 – Тельца Бабеша-Негри в нервных клетках. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Вирусологическое исследование предусматривает выделение вируса из слюны или слезной жидкости больного или ткани мозга умершего человека. Оно проводится путем внутримозгового введения исследуемого материала белым мышам-сосункам или кроликам. Вирусологический метод используется очень редко. В положительном случае у животных развиваются параличи с летальным исходом, а в тканях мозга с помощью РИФ обнаруживаются тельца включений и антигены вируса. Однако срок биологического исследования составляет от 2 до 28 дней.

Метод флуоресцирующих антител (МФА) позволяет выявлять до 98% инфицированных образцов. МФА позволяет прижизненно выявлять антигены возбудителя в отпечатках роговицы или посмертно в головном мозге и слюнных железах. МФА основан на микроскопическом исследовании в ультрафиолетовых лучах препаратов, обработанных антирабическим глобулином, конъюгированным с красителем (флуоресцеин изотиоционат).

В последнее время разработана **полимеразная цепная реакция (ПЦР)** с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Этот метод позволяет выявлять вирусную РНК в слюне, слезной жидкости, кожных биоптатах, цереброспинальной жидкости.

ИФА позволяет обнаруживать антигены и антитела к вирусу бешенства в сыворотке крови, СМЖ, тканях мозга.

Лечение бешенства. Специфических средств лечения бешенства не разработано. Больного бешенством обязательно помещают в отдельную палату и

защищают от любых внешних раздражителей. Раны обрабатывают антисептиками. Назначают симптоматические и патогенетические средства: седативные, противосудорожные, детоксикационные, витамины. При появлении клинических симптомов заболевания спасти больных не удаётся. Прогноз при развившейся болезни неблагоприятный, достоверных случаев выздоровления нет.

Основой лечения является **создание искусственного активного иммунитета** во время длительного инкубационного периода. Иммунизация, проведенная в ближайшие часы после контакта с больным животным, предотвращает, как правило, развитие заболевания и летальный исход. В случае же короткого инкубационного периода напряженный активный иммунитет сформироваться не успевает. Поэтому при тяжелых укусах опасной локализации с целью создания пассивного иммунитета пострадавшему вводят также антирабический иммуноглобулин.

Профилактика бешенства среди людей регламентируется Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.7.2627-10. Она включает в себя мероприятия по недопущению возникновения случаев бешенства среди людей, профилактическую вакцинацию по эпидпоказаниям и специфическое антирабическое лечение (постэкспозиционную профилактику).

К мероприятиям по недопущению возникновения случаев бешенства среди людей относятся:

- регулирование численности безнадзорных животных и их иммунизация против бешенства;
- соблюдение правил содержания и выгула домашних животных и их иммунизация против бешенства;
- иммунизация против бешенства сельскохозяйственных животных на неблагополучных по бешенству территориях;
- регулирование численности синантропных грызунов;
- санитарно-просветительная работа с населением.

Профилактическая вакцинация против бешенства по эпидпоказаниям проводится следующим категориям работников:

- работники служб, проводящих отлов диких и бродячих домашних животных;
- работники ветеринарных станций по борьбе с болезнями животных, имеющие контакт с животными (ветврачи, фельдшера, лаборанты, младший персонал);
- работники научно-исследовательских институтов и диагностических лабораторий, проводящих исследования на бешенство;
- работники вивариев и других учреждений, работающих с животными.

Специфическое антирабическое лечение (постэкспозиционная профилактика, лечебно-профилактическая иммунизация) осуществляется лицам, пострадавшим от укусов подозрительных на бешенство животных. Постэкспозиционная профилактика начинается до получения результатов лабораторных исследований животных. Для ее проведения используют зарегистрированные иммунобиологические препараты. При положительном результате лабораторного исследования подозрительного животного начатый курс специфического лечения продолжают. Если животное, находившееся под

наблюдением, не заболевает (не погибает) в течение 10 дней с момента нанесения повреждений (ослужения) человеку, то курс антирабического лечения прекращается после третьей инъекции.

Антирабическое лечение включает в себя местную обработку раны и введение антирабической вакцины. Лицам, получившим множественные укусы или повреждения опасной локализации (лицо, шея), предварительно вводят антирабический иммуноглобулин, а затем проводят курс вакцинации (комбинированный курс лечения). При ранениях неопасной локализации проводят только вакцинацию.

В нашей стране для профилактики бешенства у людей разрешены следующие вакцины (рисунок 137):

- вакцина антирабическая культуральная инактивированная сухая (Рабивак-Внуково) российского производства;
- вакцина антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная сухая (КОКАВ) российского производства;
- вакцина Рабипур (Германия).



Рисунок 137 – Антирабические вакцины для людей. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Вакцины отечественного производства изготавливают на основе штамма Внуково-32. Инактивация вируса достигается УФ-облучением и формальдегидом. Очистка и концентрирование вакцины проводится ультрафильтрацией, ультрацентрифугированием и ионообменной хроматографией.

Антирабическую вакцину вводят внутримышечно в дельтовидную мышцу плеча или в переднебоковую поверхность бедра.

Профилактическая иммунизация включает в себя первичную вакцинацию и последующие ревакцинации. Первичная иммунизация состоит из 3 инъекций (1, 7 и 30 дни). Первая ревакцинация осуществляется через 1 год, а последующие ревакцинации – каждые 3 года.

Лечебно-профилактическая иммунизация осуществляется по схеме: 1-3-7-14-30-90 дни. В необходимых случаях ее дополняют внутримышечным введением антирабического иммуноглобулина. **Антирабический иммуноглобулин** изготавливается из сыворотки крови доноров, иммунизированных антирабической вакциной, или из сыворотки крови вакцинированных лошадей (рисунок 138).



Рисунок 138 – Иммуноглобулин антирабический лошадиный. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Перед введением пациенту лошадиного иммуноглобулина проводят внутрикожную пробу с разведенным (1:100) иммуноглобулином для определения чувствительности к чужеродному белку.

Профилактика бешенства включает также антирабическую **вакцинацию животных**. Для вакцинации домашних животных выпускаются соответствующие инъекционные препараты (рисунок 139).



Рисунок 139 – Антирабическая вакцина для иммунизации домашних животных. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Для оральной иммунизации диких плотоядных животных выпускаются вакцины в форме приманок (рисунок 140).



Рисунок 140 – Антирабическая вакцина для оральной иммунизации животных. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Вопросы для контроля усвоения материала

1. Таксономическое положение вируса бешенства.
2. Структура вируса бешенства.
3. Жизненный цикл вируса бешенства.
4. Эпидемиология, патогенез и клиника бешенства.
5. Лабораторная диагностика бешенства.
6. Профилактика и лечение бешенства.

Тренировочные тесты

1. К природно-очаговым инфекциям относится:
 - 1.1. корь
 - 1.2. краснуха
 - 1.3. гепатит С
 - 1.4. паротит
 - 1.5. бешенство
2. Вирус бешенства:
 - 2.1. содержит РНК
 - 2.2. содержит ДНК
 - 2.3. имеет суперкапсид
 - 2.4. не имеет суперкапсида
 - 2.5. имеет сферическую форму
3. Вирус бешенства:
 - 3.1. имеет сферическую форму
 - 3.2. имеет пулевидную форму
 - 3.3. содержит ДНК
 - 3.4. просто устроенный
 - 3.5. передается половым путем
4. Бешенство:
 - 4.1. источником инфекции является человек
 - 4.2. развивается при попадании в рану зараженной слюны плотоядных
 - 4.3. резервуаром инфекции являются клещи рода *Ixodes*
 - 4.4. перенесенное заболевание оставляет прочный иммунитет
 - 4.5. относится к сапронозам
5. Вирус бешенства:
 - 5.1. относится к ДНК-содержащим вирусам
 - 5.2. передается через воду
 - 5.3. вызывает у человека смертельный энцефалит
 - 5.4. передается с помощью переносчика
 - 5.5. не имеет суперкапсида

6. Вирус бешенства:

- 6.1. имеет сферическую форму
- 6.2. содержит ДНК
- 6.3. содержит РНК
- 6.4. не имеет суперкапсида
- 6.5. имеет форму пули

7. Вирус бешенства содержит:

- 7.1. ДНК с дефектом одной цепи
- 7.2. плюс-РНК
- 7.3. минус-РНК
- 7.4. кольцевую ДНК
- 7.5. фрагментированную РНК

8. Вирус бешенства относится к семейству:

- 8.1. *Orthomyxoviridae*
- 8.2. *Paramyxoviridae*
- 8.3. *Togaviridae*
- 8.4. *Rhabdoviridae*
- 8.5. *Flaviviridae*

9. Бешенство относится к инфекциям:

- 9.1. антропонозным
- 9.2. зоонозным
- 9.3. сапронозным
- 9.4. госпитальным
- 9.5. природно-очаговым

10. Классификация вируса бешенства:

- 10.1. сем. *Rhabdoviridae* род *Vesiculovirus*
- 10.2. сем. *Flaviviridae* род *Filovirus*
- 10.3. сем. *Flaviviridae* род *Flavivirus*
- 10.4. сем. *Rhabdoviridae* род *Lyssavirus*
- 10.5. сем. *Arenaviridae* род *Arenavirus*

11. Для вируса бешенства характерно:

- 11.1. онкогенность
- 11.2. нейротропность
- 11.3. патогенность для теплокровных животных
- 11.4. эпителиотропность
- 11.5. образование внутриклеточных включений

12. Тельца Бабеша-Негри:

- 12.1. образуются в эпителиальных клетках
- 12.2. выявляются при натуральной оспе
- 12.3. образуются в нервных клетках

- 12.4. выявляются при бешенстве
- 12.5. относятся к внутриядерным включениям

13. Путь передачи при бешенстве:

- 13.1. алиментарный
- 13.2. трансмиссивный
- 13.3. при укусе больным животным
- 13.4. воздушно-капельный
- 13.5. трансплацентарный

14. Инкубационный период при бешенстве:

- 14.1. зависит от локализации укуса
- 14.2. не зависит от места локализации укуса
- 14.3. короче при укусе головы, шеи
- 14.4. может быть до 12 месяцев
- 14.5. 1-2 дня

15. Впервые вакцину для профилактики бешенства создал:

- 15.1. Р.Кох
- 15.2. В. Бабеш
- 15.3. А. Негри
- 15.4. Л. Пастер
- 15.5. И. Майстер

16. Бешенство:

- 16.1. природно-очаговая инфекция
- 16.2. зоонозная инфекция
- 16.3. антропонозная инфекция
- 16.4. передается контактным путем
- 16.5. передается трансмиссивным путем

Правильные ответы: 1.5; 2.1, 2.3; 3.2; 4.2; 5.3; 6.3, 6.5; 7.3; 8.4; 9.2, 9.5; 10.4; 11.2, 11.3, 11.5; 12.3, 12.4; 13.3; 14.1, 14.3, 14.4; 15.4; 16.1, 16.2, 16.4.

1.8. Ретровирусы

Ретровирусы входят в семейство *Retroviridae*, представленное двумя подсемействами: *Orthoretrovirinae* и *Spumaretrovirinae*. Семейство *Retroviridae* объединяет 7 родов: *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Lentivirus* и *Simiispumavirus*. Патогенные для человека ретровирусы относятся к роду *Lentivirus*. Род *Lentivirus* объединяет 10 видов, в том числе вирусы иммунодефицита человека 1 и 2 (*Human immunodeficiency virus 1*, HIV-1 и *Human immunodeficiency virus 2*, HIV-2).

К роду *Lentivirus* относятся также возбудители вирусных заболеваний животных: *Bovine immunodeficiency virus* (вирус иммунодефицита крупного рогатого скота), *Caprine arthritis encephalitis virus* (вирус артрита-энцефалита коз и овец), *Equine infectious anemia virus* (вирус инфекционной анемии лошадей), *Feline immunodeficiency virus* (вирус иммунодефицита кошек), *Jembrana disease virus* (вирус болезни Джембрана крупного рогатого скота), *Puma lentivirus* (лентивирус пум), *Simian immunodeficiency virus* (вирус иммунодефицита обезьян), *Visna-maedi virus* (вирус болезни Висна-меди овец).

1.8.1. Вирус иммунодефицита человека

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает у человека ВИЧ-инфекцию, которая заканчивается развитием синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД, AIDS - Acquired Immunodeficiency Syndrome). ВИЧ-инфекция относится к группе антропонозных вирусных болезней.

В 1981 г. впервые было описано прогрессирующее поражение иммунной системы на фоне саркомы Капоши или пневмоцистной пневмонии у мужчин-гомосексуалистов. Со временем было отмечено широкое распространение этого заболевания. В 1982 году оно получило название Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) - синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД).

В 1983 г. из организма больных людей был выделен ранее неизвестный вирус. Возбудитель был выделен одновременно французским вирусологом Л. Монтанье из Института Пастера в Париже и американским ученым Р. Галло из Национального Института рака в США (рисунок 141).



А

Б

Рисунок 141 – А – Люк Антуан Монтанье (Luc Antoine Montagnier, род. в 1932 г.); Б – Роберт Чарльз Галло (Robert Charles Gallo, род. в 1937 г.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Первоначально выделенный вирус назвали лимфотропным вирусом или вирусом, ассоциированным с лимфаденопатией. В 1986 году решением Международного Комитета экспертов по таксономии вирусов этот агент получил название *Human Immunodeficiency Virus (HIV)* – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

В бывшем Советском Союзе первый случай ВИЧ-инфекции был зарегистрирован в 1985 г. у иностранного гражданина.

В 2008 г. Л. Монтанье и его коллега вирусолог Ф. Барре-Синусси (рисунок 142) за открытие вируса иммунодефицита человека были удостоены Нобелевской премии в области медицины и физиологии.



Рисунок 142 – Л. Монтанье и Франсуаза Барре-Синусси (Françoise Barre-Sinoussi, род. в 1947 г.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В последующие годы это заболевание охватило все страны практически на всех континентах. Причинами быстрого и широкого распространения ВИЧ-инфекции являются высокая восприимчивость людей к вирусу иммунодефицита, разнообразие путей передачи инфекции, отсутствие эффективных средств специфической профилактики и лечения заболевания.

В 1988 г. ООН объявила 1 декабря Всемирным днем борьбы с ВИЧ-инфекцией.

Таксономическое положение. Вирус иммунодефицита человека относится к порядку *Ortervirales* семейству *Retroviridae* подсемейству *Orthoretrovirinae* роду *Lentivirus*. Название *Retroviridae* связано с наличием в структуре вириона фермента обратной транскриптазы (англ. *retro* - обратно), которая обеспечивает образование двуцепочечной ДНК на основе информации, закодированной в одноцепочечной РНК вируса. Название же рода *Lentivirus* (лат. *lente* – медленный) обусловлено длительным инкубационным периодом и медленным развитием инфекционного процесса. Род *Lentivirus* объединяет 10 видов, в том числе вирусы иммунодефицита человека 1 и 2 (*Human immunodeficiency virus 1*, HIV-1 и *Human immunodeficiency virus 2*, HIV-2). HIV-1 подразделяются на несколько групп: М, N, О и Р. Причиной более 90% случаев заболевания у человека являются представители группы М. Внутри группы М (англ. *main* – основная) выделяют 11 подтипов (А, В, С, D, Е, F, G, H, I, J, К). Вирус подтипа А, например, широко распространен в России и Западной Африке.

Предполагают, что HIV-1 возник в результате передачи человеку вируса иммунодефицита шимпанзе, а HIV-2 – вируса красноголовых мангобеев (рисунок 143).



А

Б

Рисунок 143 – А – шимпанзе; Б – красноголовый мангобей. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Филогенез и происхождение ВИЧ представлены на рисунке 144.

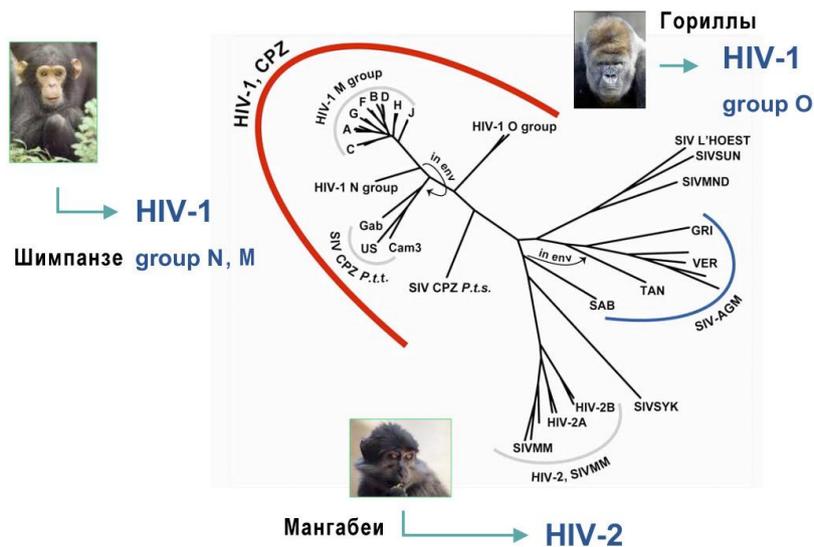


Рисунок 144 – Филогенез и происхождение ВИЧ. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Структура ВИЧ. Вирус иммунодефицита человека является РНК-содержащим вирусом. Характерной особенностью ВИЧ является наличие фермента обратной транскриптазы или ревертазы (РНК-зависимой ДНК-полимеразы), обеспечивающей синтез двуцепочечной ДНК на матрице одноцепочечной РНК с последующей интеграцией ДНК в геном хозяйской клетки. Вирусная частица имеет сферическую форму диаметром 100-120 нм (рисунок 145).

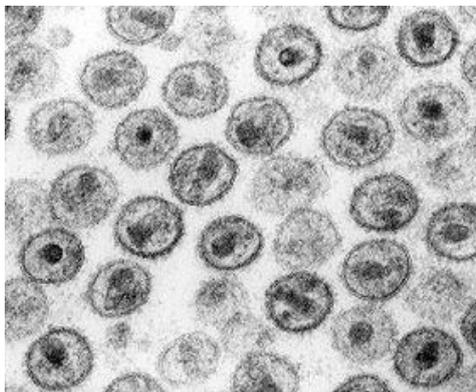


Рисунок 145 – Изображение ВИЧ, полученное с помощью трансмиссионного электронного микроскопа. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Снаружи ВИЧ имеет **суперкапсидную** двухслойную липидную **оболочку**, пронизанную гликопротеиновыми комплексами (шипами). Всего в суперкапсиде вириона 72 шипа, напоминающих по форме гриб. Каждый грибоподобный гликопротеиновый комплекс состоит из трех молекул гликопротеина gp 120 (молекулярная масса 120 кДа) и трех молекул трансмембранного гликопротеина gp 41 (молекулярная масса 41 кДа). Гликопротеин gp 120 (белок “шляпки”) расположен на поверхности вириона и связан с гликопротеином gp 41 (белком “ножки”), который пронизывает липидную оболочку. Гликопротеин gp 120 служит для прикрепления вириона к рецептору CD4 и корецепторам или помощникам на поверхности инфицируемой клетки (например, CCR5 и CXCR-4). Вирусы, имеющие сродство к рецепторам макрофагов, называются М-тропными. Вирусы, имеющие сродство к рецепторам Т-клеток, называются Т-тропными. Гликопротеин gp 41 способствует слиянию суперкапсида с клеточной мембраной. В липидной мембране ВИЧ также находятся мембранные белки клеток-хозяев (в частности, ICAM-1, HLA-DR1, CD55 и др.), захваченные при формировании суперкапсидной оболочки вируса при выходе вирионов из инфицированной клетки.

Под суперкапсидной оболочкой располагается **слой матриксного белка p17** толщиной 5-7 нм. Матриксный белок окружает нуклеокапсид.

Капсид имеет форму усеченного конуса и состоит из белка p24 молекулярной массы 24 кДа. Внутри капсида находится **белково-нуклеиновый комплекс**, состоящий из вирусного генома, ферментов (обратной транскриптазы, протеазы и интегразы) и белка p7. Геном ВИЧ представлен двумя молекулами однонитевой плюс-РНК. Ферменты участвуют в процессах репродукции ВИЧ внутри инфицированной клетки. В частности, **обратная транскриптаза** (РНК-зависимая ДНК-полимераза) участвует в синтезе ДНК на матрице РНК; **интеграз** катализирует встраивание образованной ДНК в хромосому клетки-хозяина; **протеаза** расщепляет синтезируемые полипротеины на структурные белки. Справа и слева РНК-геном имеет **длинные концевые повторы** (LTR - long terminal repeat), которые управляют продукцией дочерних вирионов и активируются как белками вируса, так и белками инфицированной клетки. Нуклеокапсидный белок p7 служит для связи капсида с геномом. В капсиде находится также молекула затравочной РНК (тРНК lys).

Матриксный белок p17 окружает внутреннюю структуру вириона – **нуклеокапсид** или сердцевину (англ. – core), которая объединяет капсидный белок p24, две молекулы геномной РНК и ферменты (обратная транскриптаза, интеграна и протеаза). Внутри нуклеокапсида находится геном вируса в виде двух цепочек РНК, связанных белками **p7** и **p9**, а также ферменты и затраточная тРНК.

С капсидом ВИЧ-1 (белком p24) связано 200 копий **циклофилина А** (СурА), заимствованного вирусом у зараженной клетки. Циклофилин А является белком (пептидолпролилизомеразой), участвующим в прикреплении белка p17 и проведении сигналов в Т-лимфоцитах.

Внутри капсида вириона находится также **белок Vhr**, участвующий в процессах размножения и сборки вирионов и препятствующий действию противовирусных систем.

Строение ВИЧ представлено на рисунке 146.

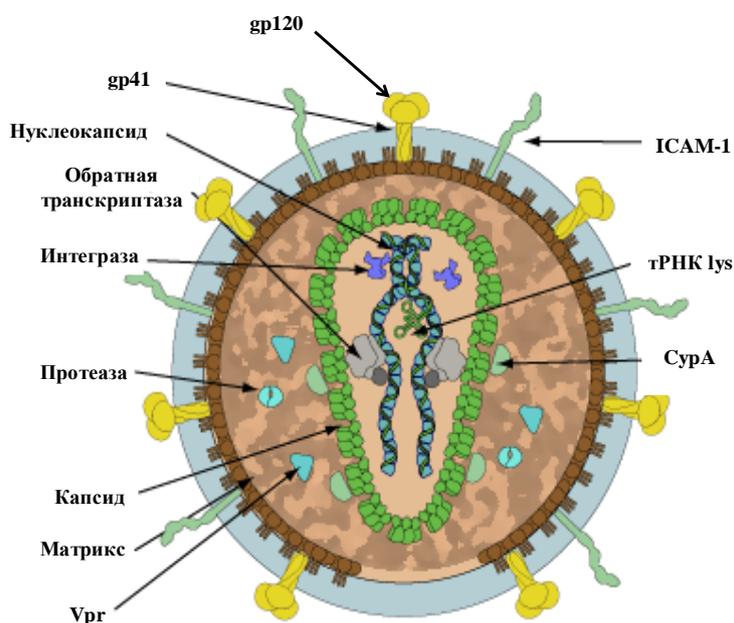


Рисунок 146 – Строение вируса иммунодефицита человека. Заимствовано и адаптировано с сайта ViralZone.

Геном ВИЧ представлен двумя молекулами одноцепочечной плюс-РНК. Своими 5'-концами молекулы РНК связаны с нуклеокапсидным белком p7. Этот белок имеет два аминокислотных остатка, богатых цистеином и гистидином и содержащих атом цинка (“цинковые пальцы”). В геноме ВИЧ выделяют 3 структурных гена (*gag*, *pol*, *env*) и 6 регуляторных генов (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*). Геном вируса кодирует 9 структурных и 6 регуляторных белков.

Ген gag (англ. **group antigen** - групповой антиген) кодирует полипротеин-предшественник p55, который расщепляется вирусной протеазой до структурных белков p17, p24, p2, p7, p1 и p6. Матриксный белок p17 формирует сердцевину вирусной частицы. Капсидный белок p24 образует конусообразный капсид вириона. Белки p1 и p2 являются соединительными пептидами. Белок p7 формирует нуклеокапсид вириона (оболочку, покрывающую РНК). Коровый белок p6 участвует

в конечных этапах образования вируса, связывая суженную часть капсида с суперкапсидной оболочкой вириона.

Ген pol (англ. **polymerase** - полимеразы) кодирует ферменты: обратную транскриптазу и РНК-азу Н (p66/51), интегразу (p32) и протеазу (p10). Обратная транскриптаза (ревертаза или РНК-зависимая ДНК-полимераза) обладает активностью обратной транскриптазы, РНК-азы и ДНК-полимеразы.

Ген env (англ. **envelope** - оболочка) кодирует белок gp160, который расщепляется клеточной эндопротеазой фурином в эндоплазматическом ретикулуме на поверхностный гликопротеин gp120 и трансмембранный гликопротеин gp41.

Ген tat (транс-активатор) детерминирует синтез активатора транскрипции (p14), который усиливает опосредованную РНК-полимеразой II элонгацию интегрированной вирусной ДНК, стимулирует транскрипцию провирусной ДНК и транспорт РНК из ядра в цитоплазму клетки.

Ген rev определяет синтез регулятора экспрессии вирусных генов (p19), который ускоряет выход вирусных РНК из ядра в цитоплазму клетки и переключение синтеза регуляторных белков на синтез структурных протеинов.

Ген nef отвечает за синтез белкового эффектора (p27/25), усиливающего инфекционные свойства вирионов. В частности, этот белок подавляет экспрессию молекул CD4 и HLA на поверхности инфицированных клеток

Ген vif детерминирует синтез вирусного инфекционного фактора (p23), способствующего репликации вируса. Штаммы, лишённые гена vif, проникают в клетки-мишени, но не реплицируются в них, так как синтез вирусной ДНК остается незавершённым.

Ген vpr определяет синтез вирусного белка R (p15), повышающего репликацию вируса. Этот белок участвует в переносе вирусной ДНК в ядро инфицированной клетки.

Ген vpru у ВИЧ-1 (или vpx у ВИЧ-2) кодирует синтез вирусного белка U (p16), способствующего деградации CD4 и повышающего высвобождение вирионов из клетки.

Схема строения генома ВИЧ и кодируемые им белки представлена на рисунке 147.

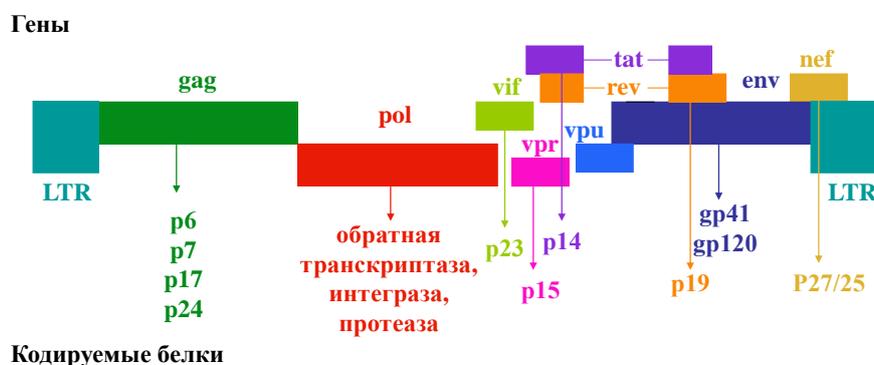


Рисунок 147 – Строение генома вируса иммунодефицита человека и кодируемые белки.

Антигенная структура ВИЧ. У ВИЧ главными антигенами являются группоспецифические и видоспецифические антигены (сердцевинный или ядерный антиген р24), а также типоспецифические антигены (оболочечные антигены gp41 и gp120). Для ВИЧ характерна высокая антигенная изменчивость. В результате сбоя обратной транскриптазы из организма больного можно выделить серологически различные клоны вируса.

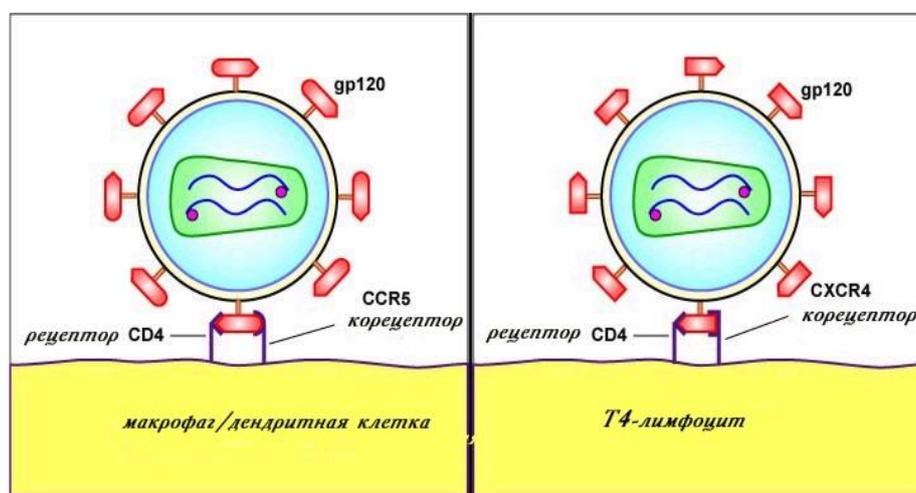
Жизненный цикл вируса иммунодефицита человека состоит из следующих стадий:

- адсорбция и проникновение вируса в клетку путем эндоцитоза;
- высвобождение вирусной РНК;
- синтез ДНК-провируса и его интеграция в геном клетки хозяина;
- синтез РНК дочерних вирионов;
- синтез белков дочерних вирионов;
- сборка и высвобождение вновь образованных дочерних вирионов из клетки путем почкования.

Полный жизненный цикл вируса протекает в течение 1-2 суток.

Проникший в организм вирус вначале связывается гликопротеином gp120 с помощью специального кармана с рецептором CD4 Т-лимфоцитов и клеток макрофагального происхождения (макрофаги, дендритные и микроглиальные клетки).

Затем происходит дополнительное связывание вируса с еще одним вспомогательным трансмембранным белком (коррецептором), в качестве которого выступает рецептор CCR5 на макрофагах (М-тропные вирусы) или CXCR4 на Т-клетках (Т-тропные вирусы). На рисунке 148 представлены рецепторы и коррецепторы М-тропного и Т-тропного ВИЧ.



А

Б

Рисунок 148 – А – М-тропный ВИЧ; Б – Т-тропный ВИЧ. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

После этого сердцевина вируса входит в клетку путем слияния суперкапсидной оболочки вируса с плазматической мембраной клетки (рисунок 149).

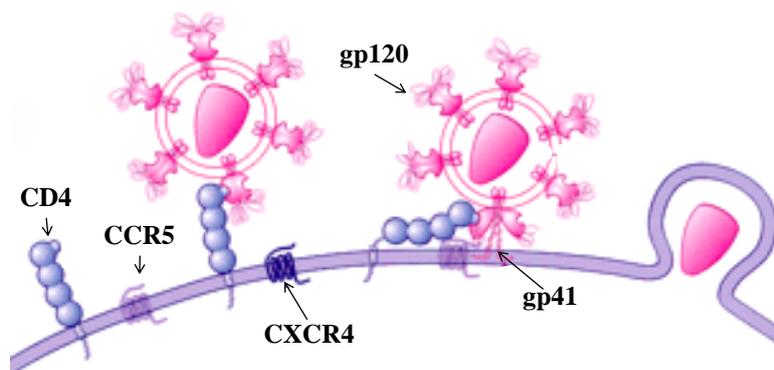


Рисунок 149 – Процесс проникновения сердцевины ВИЧ в клетку. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

Проникшая в цитоплазму клетки сердцевина вириона на пути к ядру подвергается депротеинизации, в результате чего высвобождается геномная РНК и связанные с ней компоненты сердцевины. После этого с помощью вирусной обратной транскриптазы на матрице одноцепочечной вирусной РНК происходит синтез комплементарной двухцепочечной ДНК. Этот процесс происходит в цитоплазме лимфоцита и требует наличия следующих компонентов: вирусной РНК, транспортной РНК – праймера, обратной транскриптазы и нуклеозидов цитоплазмы клетки. Нуклеозиды в избытке содержатся именно в лимфоцитах. В результате обратной транскрипции образуется провирус (вирусная ДНК), который транспортируется в ядро клетки и встраивается в ядерную ДНК с помощью вирусного фермента интегразы. В дальнейшем провирус является матрицей для синтеза геномной РНК дочерних вирионов и иРНК, обеспечивающей синтез белков дочерних вирионов. Синтезированные в ядре иРНК транспортируются в цитоплазму клетки, где на рибосомах синтезируются вирусные структурные и регуляторные белки. После этого молекулы геномной РНК и вирусные белки транспортируются к местам сборки дочерних вирионов. Вначале формируется сердцевина вирионов, которая переносится к модифицированной клеточной плазматической мембране, в которую предварительно встроились гликопротеиновые шипы. Вирионы выходят из клетки путем почкования, при этом сердцевина вируса “одевается” в измененную плазматическую мембрану клетки (рисунок 150).

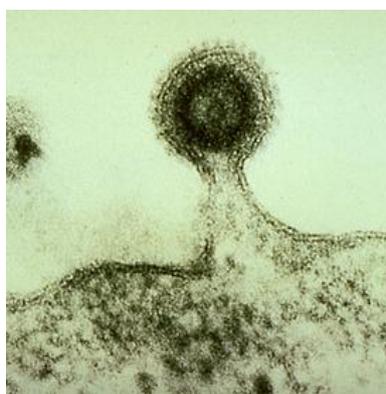


Рисунок 150 – Выход вириона путем почкования. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

После выхода дочерних вирионов клетка погибает. Полный жизненный цикл вируса иммунодефицита человека представлен на рисунке 151.

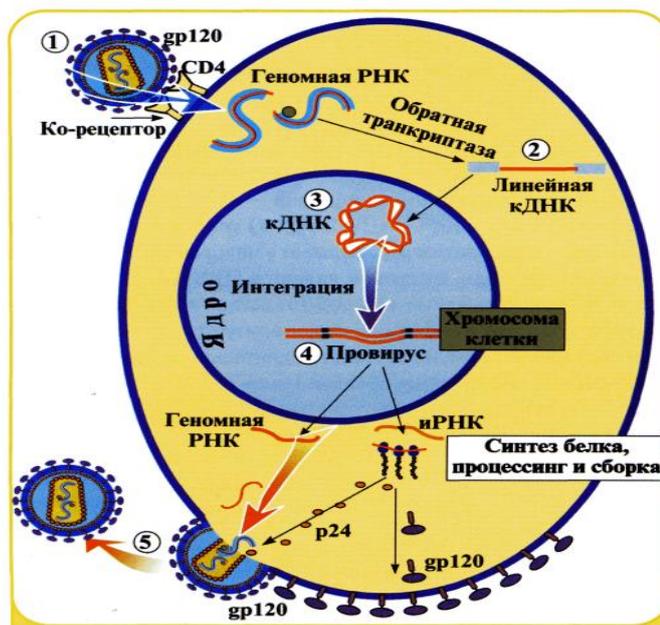


Рисунок 151 – Схема жизненного цикла ВИЧ: 1 – связывание гликопротеина gp120 с рецептором CD4 и корецептором; 2 – синтез комплементарной ДНК с помощью обратной транскриптазы; 3 – проникновение ДНК в ядро; 4 – встраивание ДНК в ядерную ДНК (образование провируса); 5 – выход вирионов из клетки путем почкования (Воробьев А.А., Быков А.С., 2003).

ДНК-провирус может длительно находиться в ядре клетки в неактивном состоянии (персистентное инфицирование). В этот период вирус можно выявить только с помощью ПЦР. Активация провируса приводит к развитию продуктивной фазы, при которой происходит активное размножение ВИЧ.

Резистентность. ВИЧ чувствителен к физическим и химическим факторам, гибнет в течение 30 минут при нагревании до 56°C, в течение 10 минут – при нагревании до 70-80°C, через 5-10 минут гибнет под действием таких дезинфектантов как спирт и эфир. В течение 1-10 минут ВИЧ инактивируется при действии 0,2% формальдегида, 0,3% перекиси водорода, 0,5% лизола. Вирус чувствителен к солнечной радиации, УФ-излучению, ионизирующей радиации.

Однако вирус длительно (до 2 недель) сохраняется в высушенном состоянии, в высохшей крови, а в крови доноров может сохраняться годами. В биологических материалах при комнатной температуре вирус сохраняет жизнеспособность в течение нескольких суток. ВИЧ вне организма быстро погибает, поэтому бытовым путём заражения не происходит.

Эпидемиология. ВИЧ-инфекция относится к антропонозным инфекциям, у животных это заболевание не воспроизводится. **Источник инфекции** - больной человек. **Механизм передачи** – парентеральный. Основные **пути передачи вируса** – половой (гомосексуальный и гетеросексуальный контакт), гемотрансфузионный, инъекционный (использование загрязненных шприцев, игл), инструментальный (применение загрязненных катетеров). Возможна передача ВИЧ трансплацентарным

путем от матери плоду, трансплантационным путем при пересадке инфицированных органов, заражение ребенка инфицированным молоком матери.

Половой путь передачи является основным, он возможен при анальном, вагинальном и оральном сексе, независимо от сексуальной ориентации. При инъекционном пути вирус передается при использовании одних и тех же игл и шприцев, особенно потребителями наркотиков. ВИЧ может содержаться практически во всех биологических жидкостях больного человека. Однако достаточное для заражения количество вируса содержится в крови, сперме, влагалищном секрете, предсеменной жидкости, лимфе и грудном молоке. Грудное молоко представляет особую опасность для младенцев, у которых ещё не выработался желудочный сок, губительно действующий на ВИЧ. В связи с этим ВИЧ-положительным матерям не рекомендуется кормить детей грудью.

Основными группами риска являются гомосексуалисты, наркоманы, проститутки, реципиенты крови, медицинские работники. Группу повышенного риска составляют лица, практикующие незащищенный анальный секс; наркоманы, употребляющие инъекционные наркотики, а также их половые партнёры.

ВИЧ не передается через укусы насекомых, через воду и пищу, через воздух при кашле и чихании, с потом и слезной жидкостью, при рукопожатии, при поцелуях, через посуду, одежду, при пользовании ванной, туалетом, плавательным бассейном.

В настоящее время в мире зарегистрировано более 40 млн. ВИЧ-инфицированных. Большинство ВИЧ-инфицированных зарегистрировано в странах Африки. В 2006-2007 гг. больше всего носителей ВИЧ было зарегистрировано в Индии (6,5 млн.), ЮАР (5,5 млн.), Эфиопии ((4,1 млн.), Нигерии (3,6 млн.), Мозамбике (1,8 млн.), Кении (1,7 млн.), Зимбабве (1,7 млн.), США (1,3 млн.), России (1 млн.), Китае (1 млн.). Эпидемия ВИЧ-инфекции началась в конце 1970-х – начале 1980-х гг. За это время ВИЧ заразилось почти 60 млн. человек, 25 млн. человек умерло от заболеваний, связанных с ВИЧ-инфекцией.

В России первый случай ВИЧ-инфекции был зарегистрирован в 1985 г., а в 2000 г. количество инфицированных уже превысило 10000 человек. В декабре 2016 г. в России с диагнозом ВИЧ-инфекции проживало 870952 человека. На 1 июля 2017 г. число ВИЧ-инфицированных в России составило 1167581 человек, на 1.11.2017 г. – почти 1924600 человек.

Патогенез. Вирус иммунодефицита человека с помощью гликопротеина gp120 присоединяется к CD4-рецептору и одному из корецепторов (CXCR4 или CCR5) на поверхности клеток (Т-лимфоциты, тканевые макрофаги, моноциты, дендритные клетки, клетки нейроглии, клетки Лангерганса, эпителиальные клетки кишечника и шейки матки). Затем вирус проникает внутрь клеток и размножается в них. В результате этого клетки разрушаются или теряют свои функциональные свойства, происходит накопление вируса в органах и тканях.

При ВИЧ-инфекции снижается число CD4-лимфоцитов, нарушается функция В-лимфоцитов, подавляется функция естественных киллеров, нарушается синтез комплемента, лимфокинов и других факторов, регулирующих иммунные реакции организма. В результате этого развивается иммунодефицит и присоединяются вторичные заболевания инфекционной и неинфекционной природы, в том числе злокачественные опухоли.

Прогрессирующее уменьшение количества CD4-клеток обусловлено различными механизмами (апоптоз, образование синцития, аутоиммунные реакции, инфицирование клеток-предшественников).

Апоптоз. Инфицированные Т-клетки экспрессируют на своей мембране вирусный гликопротеин gp120. Экспрессированный гликопротеин взаимодействует с молекулами CD4 на других инфицированных или неинфицированных Т-клетках. В результате этого стимулируется “запрограммированная” гибель клеток.

Образование синцития. Экспрессия гликопротеина gp120 на мембранах инфицированных Т-клеток вызывает слияние мембран нескольких клеток, несущих на своей поверхности молекулы CD4. В результате этого образуется синцитий. Образование синцития характерно для поздней стадии развития ВИЧ-инфекции.

Аутоиммунные реакции. Экспрессия гликопротеина gp120 на мембране инфицированных Т-клеток обуславливает активацию цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) и реакцию антителозависимой цитотоксичности. В результате этого инфицированные CD4-клетки погибают.

Инфицирование клеток-предшественников. ВИЧ инфицирует не только зрелые Т-клетки, но и клетки-предшественники Т-лимфоцитов в вилочковой железе и костном мозге. В результате этого нарушаются процессы пролиферации и дифференцировки CD4-клеток.

После того как число CD4+ Т-лимфоцитов становится ниже 200 в 1 мкл крови, система клеточного иммунитета перестает защищать организм.

Клиника. ВИЧ-инфекция характеризуется специфической клинической картиной. Эта особенность обусловлена тропностью возбудителя к определенным клеткам организма и поражением различных систем организма. ВОЗ в 1990 г. предложила клиническую классификацию этого заболевания, которая в последующем дополнялась и обновлялась.

В Российской Федерации в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 г. №166 выделяют следующие клинические стадии ВИЧ-инфекции:

1. Стадия инкубации.

2. Стадия первичных проявлений. Варианты течения:

- бессимптомное течение;
- острая инфекция без вторичных заболеваний;
- острая инфекция с вторичными заболеваниями.

3. Субклиническая стадия.

4. Стадия вторичных заболеваний:

4А. Потеря массы тела менее 10%, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых, повторные фарингиты, синуситы, опоясывающий лишай.

4Б. Потеря массы тела более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более месяца, повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай.

4В. Кахексия. Генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том

числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких, пневмоцистная пневмония; злокачественные опухоли; поражения центральной нервной системы.

5. Терминальная стадия.

В практической работе выделяют следующие периоды ВИЧ-инфекции:

Инкубационный период (период сероконверсии, период от инфицирования до появления детектируемых антител к ВИЧ) продолжается от 2-4 недель до 3 месяцев.

Продромальный период (стадия первичных проявлений). Эта стадия характеризуется субфебрильной температурой, крапивницей, стоматитом, диареей, увеличением и болезненностью лимфатических узлов (рисунок 152).



Рисунок 152 – Лимфаденопатия. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Стадия первичных проявлений продолжается в течение 1-2 месяцев. К концу продромального периода в сыворотке крови пациентов появляются антигены ВИЧ и противовирусные антитела.

Латентный период (стадия вторичных проявлений) продолжается от нескольких месяцев до 5-10 лет. Одним из симптомов этого периода является генерализованная лимфаденопатия (лимфатические узлы увеличенные, плотные, безболезненные). Возможны поражения дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, ЦНС. В крови определяются антитела к ВИЧ. Количество CD4-клеток в крови снижено.

Стадия пре-СПИД (поздняя ВИЧ-инфекция). Эта стадия продолжается 1-2 года и характеризуется угнетением клеточного звена иммунитета. Часто отмечаются инфекции, развивающиеся в результате прогрессирующего снижения количества CD4-клеток: пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз, криптококкоз, гистоплазмоз, атипичные микобактериозы, генерализованные герпес-вирусные инфекции, кандидоз (рисунок 153).



Рисунок 153 – Кандидоз полости рта. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Терминальная стадия – СПИД. Продолжительность этой стадии составляет 1-2 года. В этот период у больного отмечаются неоплазии (в частности, саркома Капоши, лимфомы – рисунок 154), психические расстройства, прогрессирующее истощение.

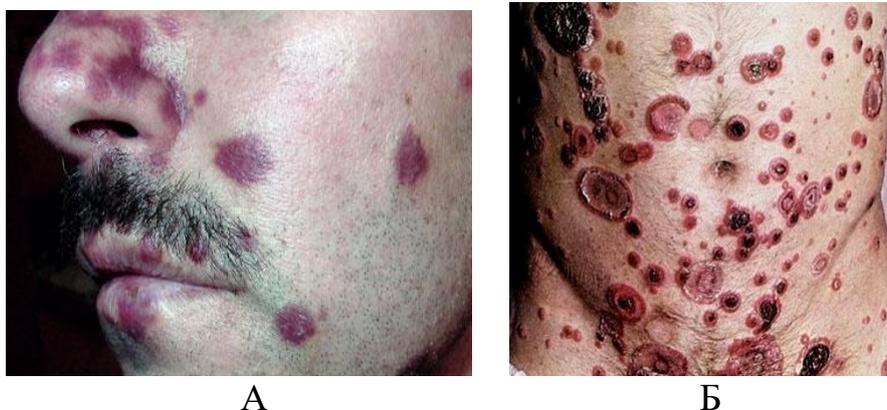


Рисунок 154 – А – саркома Капоши; Б - Т-клеточная лимфома. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

При отсутствии противовирусной терапии средняя продолжительность жизни с ВИЧ-инфекцией составляет 9-10 лет, при этом средняя продолжительность жизни на стадии СПИД составляет около 9 месяцев. По мере прогрессирования заболевания концентрация вируса увеличивается, а количество CD4-клеток уменьшается (рисунок 155).

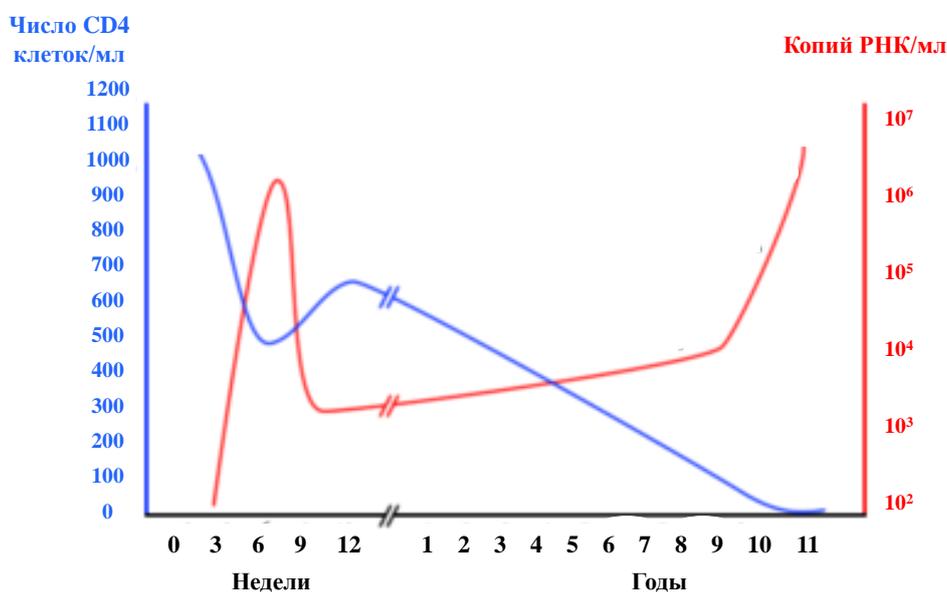


Рисунок 155 - Количество CD4-клеток и копий РНК вируса в крови больного по мере развития заболевания. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

Динамика ВИЧ-маркеров (концентрация вируса, антитела к ВИЧ, количество CD4-клеток) по стадиям заболевания представлена на рисунке 156.

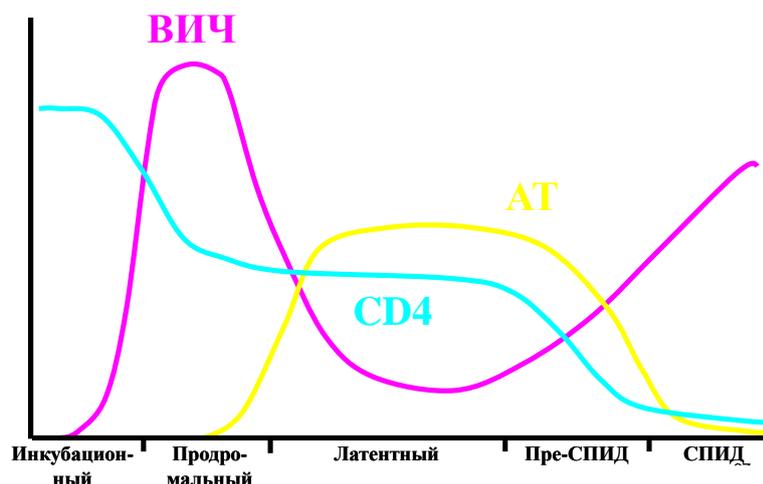


Рисунок 156 – Динамика ВИЧ-маркеров по стадиям заболевания. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Выделяют СПИД-векторные (индикаторные, сопутствующие, ассоциированные, оппортунистические) заболевания. По этиологическому фактору они подразделяются на следующие группы:

1. Бактериальные инфекции (внелегочный туберкулез, тяжелые пневмонии, инфекции, вызванные атипичными микобактериями и др.).

2. Грибковые инфекции (кандидоз, криптококкоз, гистоплазмоз, пневмоцистная пневмония, кокцидиоидомикоз).

3. Вирусные инфекции (герпесвирусные, цитомегаловирусная, папилломавирусная и др.).

4. Протозойные инфекции (токсоплазмоз, криптоспоридиоз, микроспоридиоз и др.).

5. Другие заболевания (саркома Капоши, лимфомы, ВИЧ-энцефалопатия, ВИЧ-истощающий синдром и др.).

Диагностика. Основой лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции является выявление возбудителя, вирусной РНК, антигенов вируса, антител к ВИЧ и установление изменений в иммунном статусе организма с целью определения не только факта инфицирования, но и стадии заболевания. В качестве исследуемого материала в основном используют кровь, но возможно применять семенную жидкость, мочу и слюну. Результаты диагностики могут быть положительными (присутствие вируса), отрицательными (отсутствие вируса) и сомнительными (наличие только части вирусных маркеров). Для диагностики ВИЧ-инфекции используют вирусологический, серологический, иммунологический и клинические методы диагностики.

Вирусологический метод предусматривает выделение ВИЧ в культуре клеток путем совместного культивирования (со-культивирования) лимфоцитов пациента с чувствительными клетками Н9 или СЕМ. Однако вирусологический метод отличается трудоемкостью и низкой чувствительностью, поэтому **не находит широкого применения.**

Серологический метод направлен на обнаружение антигенов ВИЧ в зараженных клетках крови или антител в сыворотке крови. Стандартным методом

лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции является одновременное определение антител к ВИЧ и антигена р24 с помощью иммуноферментного (ИФА) и иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА).

Антитела к структурным белкам ВИЧ определяются с помощью скрининговых и подтверждающих методов.

Скрининговые методы выявления антител к белкам ВИЧ используются для проведения массовых исследований. Наиболее широко применяется **ИФА**, позволяющий выявлять суммарный спектр антител против антигенов ВИЧ. Чувствительность этого метода составляет 95%, специфичность – также 95%. ИФА проводят с помощью нескольких тест-систем, различающихся по составу антигенов, антител и формату тестов.

Подтверждающие методы используются при положительной реакции ИФА. В этом случае применяют метод **ИБ** (иммуноблоттинг), при котором выявляют антитела к отдельным антигенам ВИЧ с помощью специальных тест-систем (рисунки 157 и 158).

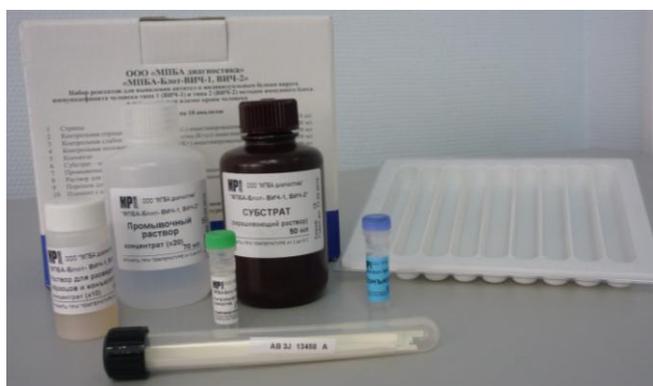


Рисунок 157 – Тест-система для выявления антител к антигенам ВИЧ методом иммуноблоттинга. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

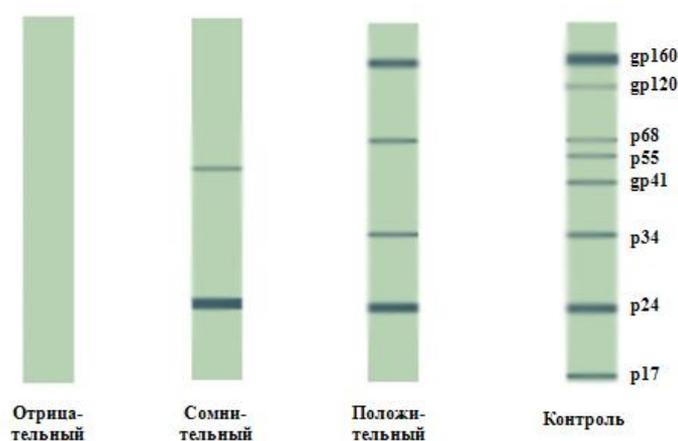


Рисунок 158 – Результаты тестирования ВИЧ-инфекции с помощью иммуноблоттинга.

Диагноз ВИЧ-инфекции ставится лишь при наличии одновременно двух положительных результатов: ИФА и иммуноблоттинга. Пациент с положительным результатом исследования направляется к врачу-инфекционисту для сбора анамнеза,

клинического осмотра, проведения диагностических, лечебных, профилактических и противоэпидемических процедур. Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции представлен на рисунке 159.



Рисунок 159 - Алгоритм диагностики ВИЧ-инфекции. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

К чувствительным методам выявления ВИЧ относится также **ПЦР**. С помощью этого метода не только выявляют наличие вируса, но и определяют количество копий вируса в единице объема плазмы крови, то есть **вирусную нагрузку**.

Выявление антигенов и нуклеиновых кислот ВИЧ относится к прямым методам диагностики, а обнаружение специфических антител к ВИЧ - к косвенным методам диагностики ВИЧ-инфекции.

Иммунологические методы диагностики ВИЧ-инфекции включают в себя определение количества клеток $CD4^+$ и $CD8^+$, их соотношения, концентрации гамма-глобулина в сыворотке крови.

Клинические методы диагностики основаны на выявлении симптомов сопутствующих болезней (**ВИЧ-индикаторных заболеваний**).

При постановке диагноза ВИЧ-инфекции пациента необходимо поставить на учет для диспансерного наблюдения. Один раз в полгода рекомендуется определять иммунный статус и вирусную нагрузку. При значительном ухудшении этих показателей назначают антиретровирусные препараты.

В диагностике ВИЧ-инфекции широко используют иммунохроматографические экспресс-тесты (Determine HIV 1/2, ИХА-ВИЧ 1/2, Ретро-чеки, Ora Quick Advance). В частности, тест Детермин ВИЧ способен выявлять не только антитела, но и антигены ВИЧ в период “серонегативного окна” (комбинированные тесты Антиген/Антитело или АГАТ). Эта тест-система предназначена для одновременного выявления свободного антигена p24 и антител к ВИЧ в крови (сыворотке) инфицированных лиц с визуальной оценкой результатов (рисунок 160).



Рисунок 160 – Нанесение образца и визуализация результатов при использовании тест-системы Детермин ВИЧ. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В тест-системах Ora Quick Advance положительные результаты проявляются в виде полосок в соответствующей зоне (рисунок 161).



Рисунок 161 – Тест-система Ora Quick Advance. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Аналогичную картину наблюдают и при использовании тест-системы Ретрочек ВИЧ (рисунок 162).



Рисунок 162 – Тест-система Ретрочек ВИЧ для иммунохроматографического выявления специфических антител. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Как и после тестов ИФА, результаты экспресс-тестов должны быть подтверждены иммуноблоттингом.

Для выявления ВИЧ-инфицированных на ранней стадии заболевания необходимо использовать весь арсенал анализов: на антитела, на антигены и на РНК.

Принципы лечения ВИЧ-инфекции. Для лечения ВИЧ-инфекции используют специфические противовирусные химиопрепараты. Однако все антиретровирусные препараты оказывают временный терапевтический эффект. В результате мутаций у вируса иммунодефицита часто возникает устойчивость к противовирусным препаратам.

Современный способ лечения ВИЧ-инфекции называется **ВАРТ (ВААРТ)** – высокоактивная антиретровирусная терапия. Высокоактивная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции заключается в одновременном приеме трех или четырех препаратов, направленных на подавление различных стадий репродукции вируса.

По принципу действия все антиретровирусные препараты, используемые при ВИЧ-инфекции, делятся на группы:

- ингибиторы обратной транскриптазы (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы);
- ингибиторы протеазы;
- ингибиторы проникновения.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) по своей структуре являются аналогами природных нуклеозидов. Они встраиваются в ДНК вируса, изменяют ее и блокируют дальнейшую репликацию вирусной ДНК. К ним относятся такие препараты как абакавир, диданозин, зальцитабин, зидовудин, ламивудин, ставудин и др.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) связываются с обратной транскриптазой и блокируют синтез ДНК на матрице вирусной РНК, тем самым ингибируют ранние этапы жизненного цикла вируса. К этой группе препаратов относятся делавирдин, невирапин, эфавиренц.

Ингибиторы протеазы блокируют протеазу ВИЧ, расщепляющую полипротеиновые предшественники на отдельные вирусные белки. В результате этого нарушается сборка вирусных частиц, формируются незрелые вирусные частицы, неспособные инфицировать другие клетки. К ингибиторам протеазы относятся, в частности, ампренавир, индинавир, нелфинавир, ритовир и другие препараты.

Ингибиторы проникновения препятствуют прикреплению вируса к рецептору CD4 (ингибиторы прикрепления), взаимодействию вирусной частицы с ко-рецепторами (блокаторы корецепторов) и слиянию оболочки вириона с мембраной клетки (ингибиторы слияния). Ингибиторами проникновения являются энфувиртид, маравирок, фузеон.

Мишени для действия антиретровирусных препаратов представлены на рисунке 163.

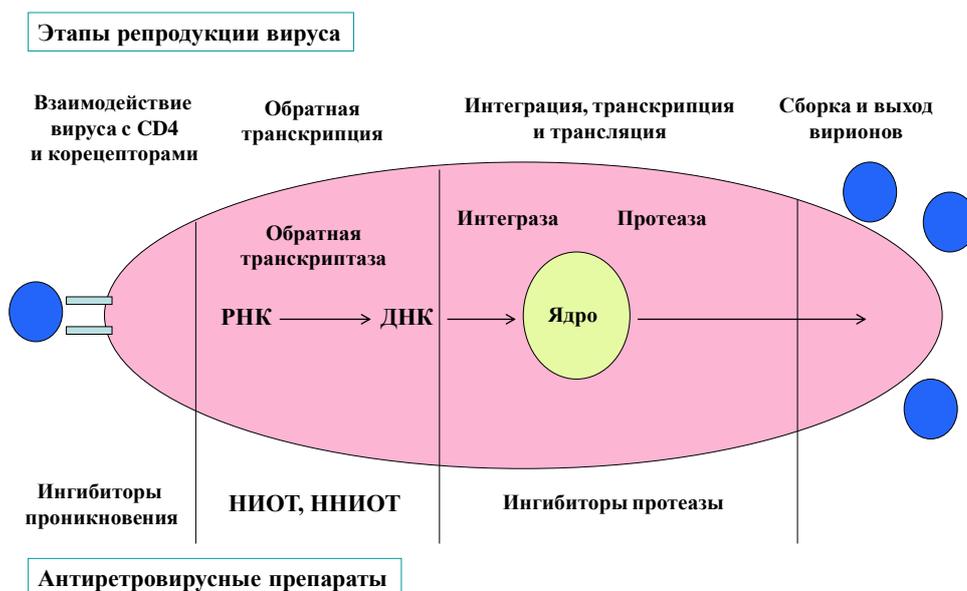


Рисунок 163 – Мишени для действия антиретровирусных препаратов.

Для оценки эффективности антиретровирусной терапии используют количественное определение копий РНК ВИЧ в крови (так называемую вирусную нагрузку).

Профилактика. Специфическая профилактика ВИЧ-инфекции не разработана. Основное внимание в профилактике ВИЧ-инфекции в настоящее время отводится противоэпидемическим мероприятиям, направленным на исключение инфицирования: использование презервативов, одноразовых шприцев, игл, медицинских инструментов, систем для переливания крови, стерилизация инструментов, материалов и обеззараживание препаратов из крови, использование персоналом лечебных учреждений индивидуальных средств защиты (в частности, перчаток). Большое значение имеет своевременное обследование и выявление ВИЧ-инфицированных людей, борьба с проституцией, наркоманией, гомосексуализмом, безнравственностью, половое воспитание молодежи, просветительская работа среди населения. В России действует закон, предусматривающий уголовное наказание за умышленное заражение ВИЧ (ст. 122 УК РФ).

Вопросы для контроля усвоения материала

1. Таксономическое положение ВИЧ.
2. Структура ВИЧ.
3. Жизненный цикл ВИЧ.
4. Эпидемиология ВИЧ-инфекции.
5. Клиническая картина ВИЧ-инфекции.
6. Принципы лечения ВИЧ-инфекции.
7. Профилактика ВИЧ-инфекции.

Тренировочные тесты

1. ВИЧ относится к семейству:

- 1.1. *Rhabdoviridae*
- 1.2. *Retroviridae*
- 1.3. *Reoviridae*
- 1.4. *Picornaviridae*
- 1.5. *Togaviridae*

2. ВИЧ относится к роду:

- 2.1. *Flavivirus*
- 2.2. *Hepacivirus*
- 2.3. *Lentivirus*
- 2.4. *Hantavirus*
- 2.5. *Coronavirus*

3. ВИЧ относится к:

- 3.1. флавивирусам
- 3.2. герпесвирусам
- 3.3. рабдовирусам
- 3.4. ретровирусам
- 3.5. пикорнавирусам

4. Для ВИЧ характерно:

- 4.1. отсутствие суперкапсида
- 4.2. наличие суперкапсида
- 4.3. отсутствие в суперкапсиде шипов
- 4.4. наличие в суперкапсиде шипов
- 4.5. ДНК-геном

5. Геном ВИЧ представлен:

- 5.1. ДНК
- 5.2. двумя молекулами плюс-РНК
- 5.3. двумя молекулами минус-РНК
- 5.4. одной молекулой минус-РНК
- 5.5. одной молекулой плюс-РНК

6. Структурными генами ВИЧ являются:

- 6.1. tat
- 6.2. gag
- 6.3. pol
- 6.4. rev
- 6.5. env

7. Регуляторными генами ВИЧ являются:

- 7.1. nef
- 7.2. tat
- 7.3. gag

7.4. pol

7.5. rev

8. Синтез структурных белков ВИЧ детерминируют гены:

8.1. gag

8.2. pol

8.3. env

8.4. tat

8.5. rev

9. ВИЧ содержит ферменты:

9.1. гиалуронидазу

9.2. интегразу

9.3. протеазу

9.4. коагулазу

9.5. обратную транскриптазу

10. Интеграза ВИЧ обеспечивает:

10.1. передачу информации от РНК к ДНК

10.2. передачу информации от ДНК к РНК

10.3. адсорбцию вириона на поверхности клетки

10.4. встраивание провируса в геном клетки

10.5. сборку вирионов

11. ВИЧ содержит:

11.1. ДНК

11.2. две молекулы РНК

11.3. обратную транскриптазу

11.4. гемагглютинин

11.5. гиалуронидазу

12. Ферментами ВИЧ являются:

12.1. протеаза

12.2. нейраминидаза

12.3. интеграза

12.4. обратная транскриптаза

12.5. гиалуронидаза

13. Для ВИЧ характерно:

13.1. устойчивость к дезинфектантам

13.2. устойчивость к высокой температуре

13.3. наличие обратной транскриптазы

13.4. наличие гемагглютинина

13.5. передача воздушно-капельным путем

14. Образование поверхностных белков ВИЧ gp120 и gp41 кодируется геном:

- 14.1. env
- 14.2. tat
- 14.3. pol
- 14.4. gag
- 14.5. reg

15. Внутренние белки ВИЧ кодируются геном:

- 15.1. tat
- 15.2. gag
- 15.3. pol
- 15.4. env
- 15.5. reg

16. ВИЧ содержит геном в виде:

- 16.1. одной молекулы РНК
- 16.2. двух молекул РНК
- 16.3. кольцевой ДНК
- 16.4. дефектной ДНК
- 16.5. кольцевой РНК

17. Синтез ферментов ВИЧ кодируется геном:

- 17.1. gag
- 17.2. env
- 17.3. pol
- 17.4. tat
- 17.5. nef

18. Неструктурные белки ВИЧ детерминированы генами:

- 18.1. gag
- 18.2. pol
- 18.3. env
- 18.4. tat
- 18.5. nef

19. Синтез регуляторных белков ВИЧ детерминируют гены:

- 19.1. nef
- 19.2. vif
- 19.3. vpr
- 19.4. vpu
- 19.5. gag

20. Рецепторами для ВИЧ являются:

- 20.1. CD8
- 20.2. CD16
- 20.3. CD4
- 20.4. CD56

20.5. CD72

21. Слияние суперкапсида ВИЧ с мембраной клетки осуществляется с помощью:

- 21.1. gp120
- 21.2. gp41
- 21.3. p24
- 21.4. p17
- 21.5. p7-9

22. Коррецепторами для ВИЧ являются:

- 22.1. CD16
- 22.2. CCR5
- 22.3. CXCR4
- 22.4. CD8
- 22.5. CD56

23. ВИЧ взаимодействует с рецепторами чувствительных клеток с помощью белка:

- 23.1. p7-9
- 23.2. p17
- 23.3. gp41
- 23.4. gp120
- 23.5. p24

24. Умеренная репродукция ВИЧ происходит в:

- 24.1. В-лимфоцитах
- 24.2. Т8-лимфоцитах
- 24.3. макрофагах
- 24.4. моноцитах
- 24.5. нейтрофилах

25. У ВИЧ-инфицированных людей вирус в наибольшей концентрации обнаруживается в:

- 25.1. моче
- 25.2. крови
- 25.3. слезной жидкости
- 25.4. слюне
- 25.5. сперме

26. Встроенная в ДНК клетки нуклеиновая кислота ВИЧ называется:

- 26.1. профагом
- 26.2. вирионом
- 26.3. провирусом
- 26.4. дефектным вирусом
- 26.5. капсидом

27. Источник ВИЧ-инфекции:

- 27.1. больное животное
- 27.2. животное-вирусоноситель
- 27.3. больной человек
- 27.4. вирусоноситель
- 27.5. вода

28. Механизм заражения при ВИЧ-инфекции:

- 28.1. фекально-оральный
- 28.2. ингаляционный
- 28.3. аэрогенный
- 28.4. парентеральный
- 28.5. вертикальный

29. Пути заражения при ВИЧ-инфекции:

- 29.1. водный
- 29.2. алиментарный
- 29.3. воздушно-капельный
- 29.4. половой
- 29.5. инъекционный

30. Пути передачи при ВИЧ-инфекции:

- 30.1. половой
- 30.2. воздушно-капельный
- 30.3. воздушно-пылевой
- 30.4. внутривенное введение наркотиков
- 30.5. через укусы насекомых

31. ВИЧ специфически связывается с клеточным рецептором:

- 31.1. CD4
- 31.2. CD8
- 31.3. CD11
- 31.4. CD19
- 31.5. CD23

32. Основной мишенью для ВИЧ являются;

- 32.1. В-лимфоциты
- 32.2. Т-лимфоциты – киллеры
- 32.3. Т-лимфоциты – хелперы
- 32.4. НК-клетки
- 32.5. эритроциты

33. Инкубационный период при ВИЧ-инфекции составляет:

- 33.1. от 3 до 5 часов
- 33.2. 2-4 недели
- 33.3. от 6 месяцев до 1,5 лет
- 33.4. от 3 до 15 лет

33.5. 10 лет

34. При ВИЧ-инфекции на всех стадиях инфекционного процесса наблюдается:

- 34.1. лихорадка
- 34.2. кандидоз
- 34.3. герпес
- 34.4. лимфаденопатия
- 34.5. саркома Капоши

35. Максимальная концентрация антител к ВИЧ наблюдается в течение:

- 35.1. инкубационного периода
- 35.2. первичной ВИЧ-инфекции
- 35.3. латентного периода
- 35.4. стадии пре-СПИД
- 35.5. стадии СПИД

36. In vitro ВИЧ культивируется:

- 36.1. в куриных эмбрионах
- 36.2. в организме белых мышей
- 36.3. в клеточных культурах CD8⁺-клеток
- 36.4. в клеточных культурах CD4⁺-клеток
- 36.5. на питательных средах

37. Достоверно подтверждает диагноз ВИЧ-инфекции:

- 37.1. общий анализ крови
- 37.2. ИФА
- 37.3. соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров
- 37.4. иммуноблоттинг
- 37.5. количество лейкоцитов

38. Иммуноблоттинг позволяет определить:

- 38.1. поверхностные антигены вируса
- 38.2. антитела к поверхностным и сердцевинным антигенам вируса
- 38.3. РНК вируса
- 38.4. обратную транскриптазу вируса
- 38.5. наличие провируса

39. Для ВИЧ-инфекции характерно:

- 39.1. множественные бубоны
- 39.2. постепенное снижение CD4-клеток
- 39.3. увеличение количества CD16-клеток
- 39.4. присоединение оппортунистических инфекций
- 39.5. повышение уровня сахара в крови

40. СПИД-индикаторными болезнями являются:

- 40.1. пневмоцистная пневмония

- 40.2. гепатит А
- 40.3. кокцидиомикоз
- 40.4. грипп
- 40.5. гепатит В

41. Для профилактики ВИЧ-инфекции используют:

- 41.1. инактивированную вакцину
- 41.2. ослабленную живую вакцину
- 41.3. средства, предупреждающие инфицирование
- 41.4. субъединичную вакцину
- 41.5. сплит-вакцину

42. Для специфического лечения ВИЧ-инфекции применяют:

- 42.1. антибиотики
- 42.2. сульфаниламидные препараты
- 42.3. ингибиторы обратной транскриптазы
- 42.4. ингибиторы протеазы
- 42.5. ингибиторы проникновения вируса

43. Для антиретровирусной терапии используют:

- 43.1. нуклеозидные ингибиторы ОТ
- 43.2. ненуклеозидные ингибиторы ОТ
- 43.3. антибиотики
- 43.4. ингибиторы протеазы
- 43.5. арбидол

Правильные ответы: 1.2; 2.3; 3.4; 4.2, 4.4; 5.2; 6.2, 6.3, 6.5; 7.1, 7.2, 7.5; 8.1, 8.2, 8.3; 9.2, 9.3, 9.5; 10.4; 11.2, 11.3; 12.1, 12.3, 12.4; 13.3; 14.1; 15.2; 16.2; 17.3; 18.4, 18.5; 19.1, 19.2, 19.3, 19.4; 20.3; 21.2; 22.2, 22.3; 23.4; 24.3, 24.4; 25.2, 25.5; 26.3; 27.3; 28.4, 28.5; 29.4, 29.5; 30.1, 30.4; 31.1; 32.3; 33.2; 34.4; 35.3; 36.4; 37.4; 38.2; 39.2, 39.4; 40.1, 40.3; 41.3; 42.3, 42.4, 42.5; 43.1, 43.2, 43.4.

2. ДНК-содержащие вирусы

2.1. Гепаднавирусы

Гепаднавирусы относятся к семейству *Hepadnaviridae*. По классификации Балтимора гепаднавирусы включены в группу VII: дцДНК-ОТ-вирусы. Семейство *Hepadnaviridae* объединяет 2 рода: *Avihepadnavirus* и *Orthohepadnavirus*. Виды, входящие в состав рода *Avihepadnavirus*, поражают птиц. В состав рода *Orthohepadnavirus* включены виды, вызывающие заболевания у человека и животных (суслики, летучие мыши, сурки, обезьяны).

2.1.1. Вирус гепатита В

Изучение вируса гепатита В началось с исследований американского ученого Б.С. Бламберга (рисунок 164), который в 1964 г. в крови австралийских аборигенов с желтухой обнаружил необычные белковые вирусоподобные сферические и филаментозные (палочковидные) частицы, названные им **австралийским антигеном**.

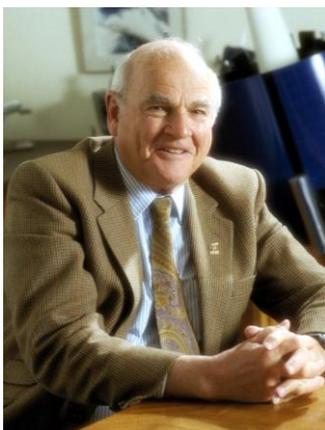


Рисунок 164 – Барух Самуэль Бламберг (Baruch Samuel Blumberg, 1925 – 2011 гг.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Наиболее часто в таких случаях обнаруживаются сферические частицы около 20 нм в диаметре, реже – филаментозные формы около 20 нм в диаметре и 50-230 нм в длину. Эти вирусоподобные частицы не проявляют инфекционных свойств. В ходе дальнейших исследований было установлено, что австралийский антиген представляет собой поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg – Hepatitis B surface antigen), образующийся в избытке во время репродукции вируса в виде незаконченных (неполных) частиц. Вирусоподобные структуры встречаются одновременно с вирусными частицами (рисунок 165).

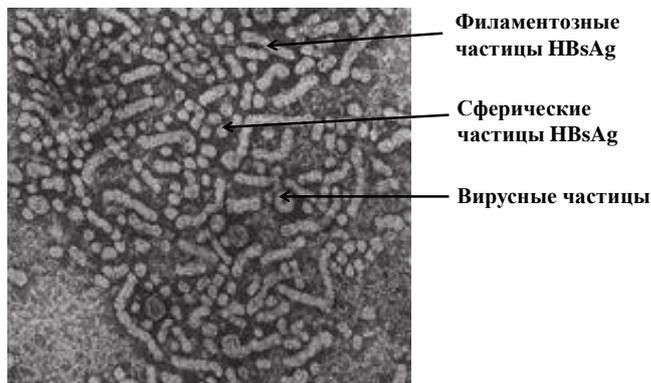


Рисунок 165 – Вирусоподобные и вирусные частицы при гепатите В. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

В 1970 г. в сыворотке крови больных с пост-трансфузионным гепатитом британский ученый Д. Дейн (David Maurice Surrey Dane, 1923-1998 гг.) с сотрудниками при электронной микроскопии обнаружили крупные частицы (42 нм), названные “частицами Дейна” (рисунок 166).

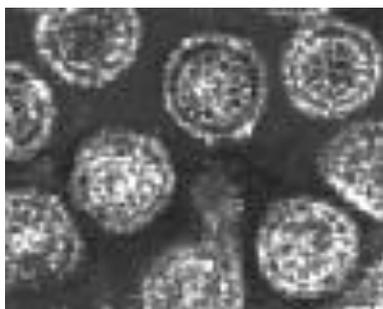


Рисунок 166 – Частицы Дейна. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Частицы Дейна проявляют выраженную инфекционность. Последующее изучение показало, что эти частицы представляют собой не что иное, как полноценные вирионы вируса гепатита В.

В 1979 г. Ф. Галиберт (рисунок 167) с сотрудниками секвенировали полный геном вируса гепатита В.



Рисунок 167 – Ф. Галиберт (Francis Lucien Galibert, род. в 1934 г.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

В 1986 г. чилийский биохимик П. Валенсуэла (рисунок 168) создал генно-модифицированную (рекомбинантную) вакцину против гепатита В.



Рисунок 168 – Пабло Валенсуэла (Pablo Valenzuela, род в 1941 г.). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Рекомбинантная вакцина против гепатита В создана путем встраивания S-гена вируса гепатита В, отвечающего за синтез поверхностного HBs-антигена, в геном дрожжевой клетки. В процессе размножения на питательных средах таких генно-модифицированных дрожжей производится необходимый для приготовления вакцины белок – HBs-антиген вируса гепатита В (рисунок 169).

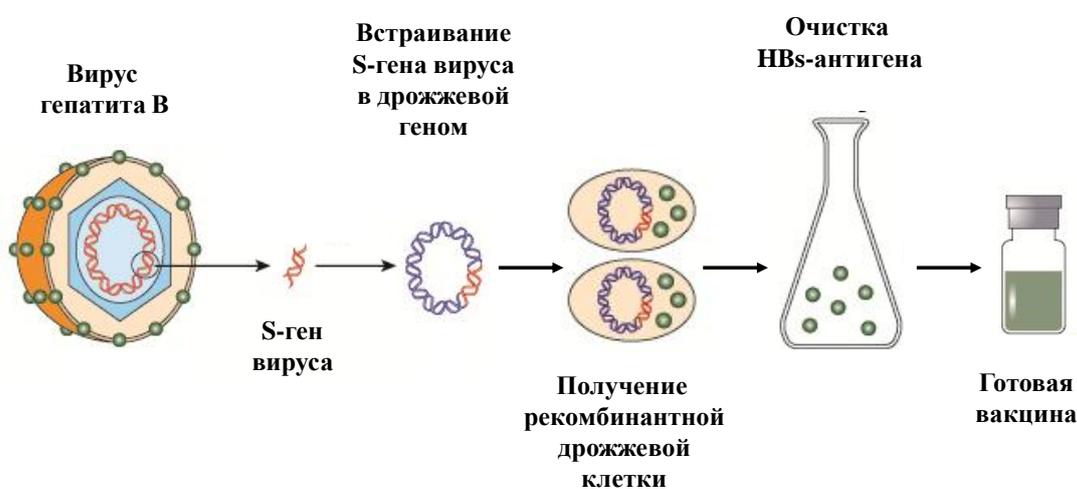


Рисунок 169 – Схема приготовления рекомбинантной вакцины против гепатита В. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

Таксономическое положение. Вирус гепатита В входит в состав семейства *Hepadnaviridae* рода *Orthohepadnavirus* (греч. *ortos* – правильный, *hepar* – печень, *dna* – ДНК). В состав рода *Orthohepadnavirus* входит 8 видов, в том числе вид *Hepatitis B virus* (HBV) - вирус гепатита В. Для вируса гепатита В в настоящее время известно 10 генотипов: HBV-A, HBV-B, HBV-C, HBV-D, HBV-E, HBV-F, HBV-G, HBV-H, HBV-I и HBV-J. В Российской Федерации в основном распространены генотипы А, С и D.

Морфология. Вирус гепатита В имеет сферическую форму размером 42-47 нм. Снаружи вирус гепатита В имеет **суперкапсид** - фосфолипидную мембрану со встроенными молекулами **поверхностного HBs-антигена (HBsAg)**. Под суперкапсидом располагается **сердцевина** (ядро, core) размером 27 нм. В состав сердцевинки входит **сердцевинный HBc-антиген (HBcAg)**. Внутри сердцевинки находится **геном** (ДНК, связанная с ДНК-полимеразой) и белок капсида - **HBe-антиген (HBeAg)**, образуя **нуклеокапсид** (рисунок 170).

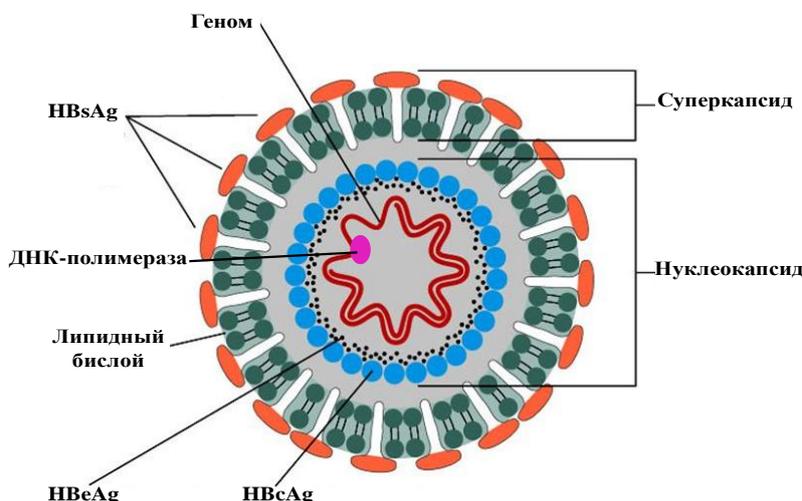


Рисунок 170 – Строение вируса гепатита В. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

В суперкапсидной оболочке различают 3 типа HBs-антигена: S-HBsAg или S-гликопротеин (англ. small - маленький), M-HBsAg или M-гликопротеин (англ. middle – средний) и L-HBsAg или L-гликопротеин (англ. large - большой). S-HBsAg является главным антигеном оболочки вируса, составляет 70% от общего количества поверхностных гликопротеинов. L-HBsAg включает в себя полный S-HBsAg и дополнительную аминокислотную последовательность на N-конце. L-HBs-антиген отвечает за связывание вириона с клеточным рецептором.

HBsAg обнаруживается в крови через 1,5 месяца после инфицирования. Наличие HBs-антигена свидетельствует об инфицированности организма вирусом гепатита В. Наличие антител к HBs-антигену связано с невосприимчивостью к гепатиту В в результате формирования постинфекционного или поствакцинального иммунитета.

HBcAg в кровеносном русле в свободном виде не обнаруживается. Он может быть обнаружен только при морфологическом исследовании биоптатов печени (маркёр репликации вируса в гепатоцитах).

HBeAg обнаруживается в крови больного в активной фазе болезни и свидетельствует о высокой заразительности больного. Обнаружение HBeAg у пациентов с хроническим гепатитом указывает на активацию инфекционного процесса.

Нуклеокапсид имеет кубический тип симметрии. Капсид состоит из 180 белковых субъединиц (капсомеров). **Геном** вируса образован двунитевой молекулой ДНК с дефектом одной нити (одна нить короче другой на 1/3). Короткая нить ДНК

является неполной плюс-нитью. Длинная нить ДНК является минус-нитью. Длинная нить связана с ДНК-полимеразой, которая достраивает плюс-нить до полноценной структуры. ДНК-полимераза способствует синтезу новых нитей ДНК на матрице как ДНК, так и РНК.

В составе генома присутствует 4 гена (S, C, P и X). Открытые рамки считывания определенных генов частично перекрывают друг друга. Ген S кодирует синтез HBs-антигена. Гену S предшествуют 2 участка: pre-S1 и pre-S2. Ген S и указанные 2 участка кодируют 3 белка: белок S-HBsAg кодируется S-геном, белок М-HBsAg кодируется pre-S2 и S-геном, а белок L-HBsAg кодируется pre-S1, pre-S2 и S-геном. Ген C кодирует белок нуклеокапсида HBcAg. Перед геном C расположен участок pre-Core, детерминирующий синтез регуляторного белка. Ген P кодирует РНК-зависимую ДНК-полимеразу. Ген X определяет синтез белка, ответственного за регуляцию синтеза матричных РНК, являющихся основой для всех вирусных протеинов. Схема строения генома вируса гепатита В представлена на рисунке 171.

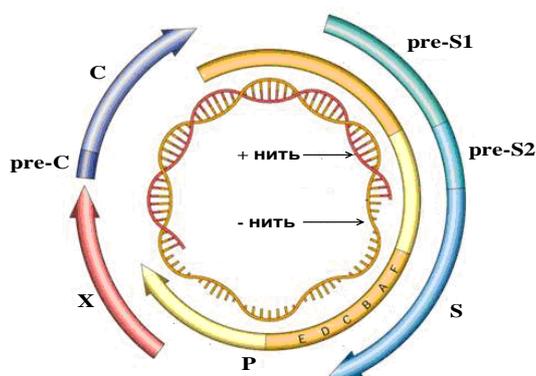


Рисунок 171 – Схема строения генома вируса гепатита В. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

Строение вируса гепатита В представлено на рисунке 172.

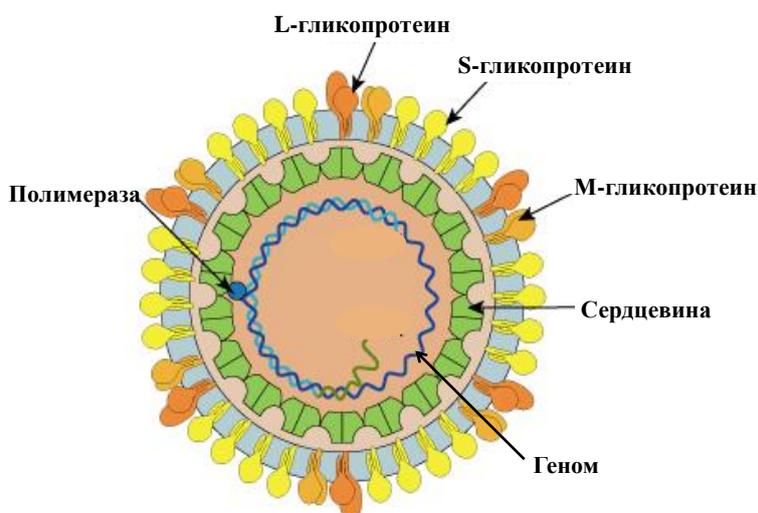


Рисунок 172 – Строение вируса гепатита В. Заимствовано с сайта ViralZone.

Жизненный цикл вируса гепатита В. Репродукция вируса гепатита В начинается со специфического связывания L-гликопротеина с клеточными рецепторами и проникновения сердцевины вируса путем эндоцитоза внутрь клетки. После этого происходит слияние суперкапсидной оболочки с мембраной эндосомы и высвобождение нуклеокапсида в цитоплазму клетки. Освободившийся нуклеокапсид транспортируется к ядру клетки. В нуклеоплазму проникает вирусная геномная ДНК. В ядре клетки с участием клеточной РНК-полимеразы образуется шесть видов иРНК. Одна иРНК (прегеномная РНК) является матрицей для синтеза ДНК дочерних вирионов (прегенома). При этом синтез минус-нити ДНК протекает под действием РНК-зависимой ДНК-полимеразы вируса на матрице прегенома, а образование плюс-нити ДНК происходит затем на основе минус-нити ДНК.

Остальные пять разновидностей иРНК служат матрицей для синтеза вирусных белков. Белки сердцевины вируса собираются вокруг ДНК-прегенома. Синтез вирусных белков несбалансирован: в огромном количестве синтезируется HBs-антиген, который выходит в кровь (антигенемия) одновременно с выходом дочерних вирионов.

Сборка суперкапсидных оболочек дочерних вирионов происходит на HBs-содержащих мембранах эндоплазматической сети. Выход вирионов из клетки проходит путем экзоцитоза.

В некоторых случаях вирусная ДНК встраивается в клеточный геном в виде провируса. В таком случае развивается **интегративная инфекция**, при которой встроенная вирусная ДНК подавляет апоптоз клетки и способствует хронизации процесса. В других случаях в клетке формируются полноценные дочерние вирусные частицы, покидающие клетку. В таком случае развивается **продуктивная инфекция**.

Схема жизненного цикла вируса гепатита В представлена на рисунке 173.

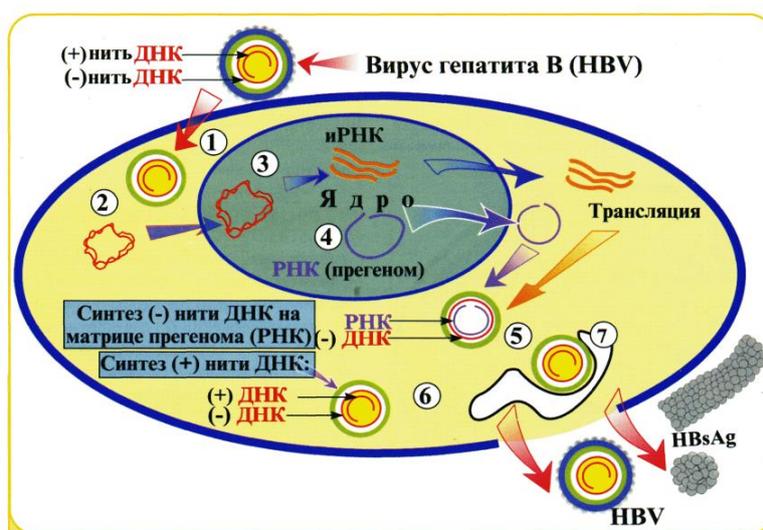


Рисунок 173 – Схема жизненного цикла вируса гепатита В (Воробьев А.А., Быков А.С., 2003): 1 – проникновение сердцевинки вируса в клетку; 2 – достаивание неполной нити ДНК и формирование полной двунитевой кольцевой ДНК; 3 – проникновение вирусного генома в ядро клетки; 4 – синтез в ядре клетки с помощью клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразы разных иРНК (для синтеза вирусных

белков) и РНК-прегенама - матрицу для репликации вирусного генома; 5 – перемещение иРНК из ядра в цитоплазму клетки и образование белков дочерних вирионов; 6 – перемещение прегенама из ядра в цитоплазму клетки и синтез под действием вирусной ДНК-полимеразы минус-нити ДНК, на которой образуется плюс-нить ДНК, сборка сердцевинки вокруг прегенама; 7 – формирование суперкапсидной оболочки на НВs-содержащих мембранах эндоплазматической сети, выход вирионов из клетки путем экзоцитоза.

Резистентность. Вирус гепатита В отличается высокой устойчивостью во внешней среде. Вирус годами сохраняется в крови и препаратах крови. При комнатной температуре сохраняется в течение 3 месяцев, при температуре минус 20°С выживает до 15 лет, в замороженном виде - до 15-20 лет. При кипячении вирус инактивируется в течение 30 минут, при температуре 60°С - в течение 10 часов. При 100°С вирус сохраняет жизнеспособность в течение 5 минут. Вирус в 1,5% растворе формалина погибает через 7 дней, активный хлор вызывает гибель вируса через 5-10 часов. Инактивируется автоклавированием при 121°С в течение 30 минут. Вирус устойчив к длительному воздействию кислой среды, УФ-излучению.

Эпидемиология. Гепатит В является антропонозной инфекцией. **Источником инфекции** при гепатите В является инфицированный человек (больные и вирусоносители). **Механизмы передачи** – парентеральный, контактный. **Пути передачи** – трансфузионный (переливание крови или ее компонентов), инъекционный, шприцевой (опосредованный контакт с кровью больного), половой (гомо- и гетеросексуальные контакты), возможна передача инфекции от матери к плоду (вертикальная передача). У инфицированных лиц вирус находится во всех биологических жидкостях (кровь, слюна, моча, сперма, вагинальный секрет, синовиальная жидкость, цереброспинальная жидкость, грудное молоко), но в разных количествах. **Основной фактор передачи** – кровь. Зараженными могут быть взятые для пересадки ткани и органы. В крови вирус появляется за 2-3 месяца до наступления симптомов поражения печени и сохраняется до 5 лет после клинического выздоровления. В группе риска находятся медицинские работники, лица, получающие гемотрансфузии, наркоманы, больные гемофилией, доноры.

Гепатит В протекает в острой, хронической форме и в виде вирусоносительства (малоактивного хронического гепатита). Именно лица с хроническими формами гепатита В и носители вируса являются основными источниками этой инфекции.

Патогенез. Вирус гепатита В гематогенно заносится непосредственно в печень и размножается в гепатоцитах. При этом возможно развитие двух типов инфекции (интегративной и продуктивной), в зависимости от того, в какой форме будет существовать вирус в организме – интегрированной в геном клетки в виде провируса или в свободном состоянии.

Интегративная инфекция сопровождается встраиванием вирусной ДНК в хромосому гепатоцита с образованием провируса. При этом синтезируется НВs-антиген, который обнаруживается в крови. Клинически интегративная инфекция проявляется вирусоносительством, развитием первичного рака печени.

Продуктивная инфекция сопровождается формированием новых дочерних вирионов и их выходом из клетки. Клинически продуктивная инфекция проявляется

активным инфекционным процессом в виде острого или хронического гепатита. Маркёром этого является появление в крови HBs-антител.

Репликация вирусов в гепатоцитах приводит к экспрессии вирусных антигенов на мембране гепатоцитов. В результате этого наблюдается иммуноопосредованный цитолиз гепатоцитов. Разрушение гепатоцитов опосредуется CD8 Т-лимфоцитами. Гепатоциты погибают в результате развивающегося аутоиммунного процесса под влиянием Т-киллеров, распознающих гепатоциты с экспонированными на клеточной мембране вирусными антигенами. Антигенемия (избыток HBs-антигена в крови) приводит к образованию большого количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). ЦИК состоят из HBs-антигенов и антител к ним. Иммунные комплексы оседают в стенках сосудов, почечных клубочках и суставах, в результате чего происходит иммунокомплексное повреждение тканей. При этом возникают симптомы “болезни иммунных комплексов” - васкулит, гломерулонефрит, артриты.

Клиника. Инкубационный период зависит от количества попавшего в организм вируса и может длиться от 1,5 месяцев до года.

Преджелтушный (продромальный) период длится от 7 дней до 3 месяцев. Заболевание начинается постепенно с недомогания, слабости, быстрой утомляемости, чувства разбитости, головной боли, нарушения сна. В 25-30% случаев наблюдаются боли в суставах, главным образом в ночные и утренние часы. У 10% больных отмечается зуд кожи. У больных появляются диспепсия - снижение аппетита, тошнота, чувство тяжести, иногда тупые боли в правом подреберье. Этот период заканчивается симптомами холестаза: в конце преджелтушного периода темнеет моча, обесцвечивается кал (рисунок 174).



А



Б

Рисунок 174 – Симптомы гепатита: А – темная моча; Б – обесцвеченный кал.

Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Желтушный период характеризуется ухудшением состояния больного, появлением желтухи (рисунок 175).



Рисунок 175 – Желтуха склер при гепатите. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Отмечается спленомегалия. Наблюдается увеличение уровня прямого и непрямого билирубина в сыворотке крови и моче, повышение концентрации печеночных ферментов в крови (аланинаминотрансферазы). Общая продолжительность этого периода составляет 1-3 недели.

Период выздоровления (реконвалесценции) может длиться от 3 месяцев до 1 года и более. Наблюдается медленное исчезновение симптомов болезни, длительно сохраняется слабость и чувство дискомфорта в правом подреберье. Полное выздоровление наступает в 70%.

При гепатите В возможно развитие следующих форм:

Стертая желтушная форма, для которой характерно удовлетворительное самочувствие больных и слабо выраженная желтуха.

Безжелтушная форма, которая проявляется слабостью, недомоганием, быстрой утомляемостью, ухудшением аппетита, ощущением горечи во рту, чувством тяжести в правом подреберье. При осмотре определяется увеличение печени.

Бессимптомная форма характеризуется полным отсутствием видимых симптомов болезни при наличии в крови антигенов вируса гепатита В.

Молниеносный гепатит, часто заканчивающийся летальным исходом.

Острый гепатит В только у 20-30% больных протекает с желтухой. В остальных случаях гепатит В протекает в безжелтушной и бессимптомной формах, в связи с чем не диагностируется.

Исходы гепатита В:

- полное выздоровление;
- носительство HBs-антигена (здоровое носительство), при котором функция печени восстанавливается полностью, но в крови сохраняется HBs-антиген;
- хронический персистирующий гепатит (ХПГ), при котором клинические симптомы отсутствуют, в крови HBs-антиген, на биопсии - вялотекущий гепатит;
- хронический активный гепатит (ХАГ), при котором отмечается клиника гепатита, в крови присутствуют HBs-антиген, HBe-антиген, антитела к HBc-антигену. Может развиваться как обострение ХПГ или сразу после острого гепатита;
- цирроз печени;
- первичный рак печени - гепатоцеллюлярная карцинома (рисунок 176).

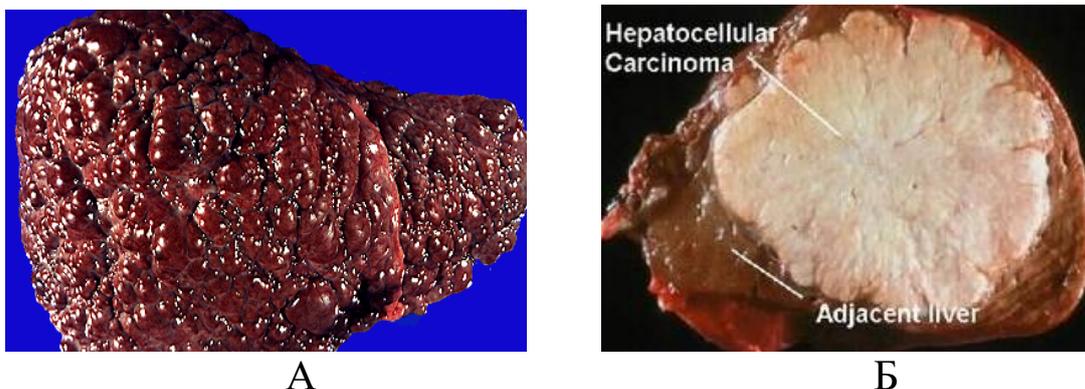


Рисунок 176 – Печень при циррозе (А) и гепатоцеллюлярной карциноме (Б).
Займствовано из Интернет-ресурсов.

После заболевания развивается длительный иммунитет, который может быть пожизненным. Он обусловлен вируснейтрализующими антителами к HBs-антигену.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования при гепатите В является сыворотка крови. **Маркерами гепатита В** являются антигены вируса и антитела к ним, обнаруживаемые в сыворотке крови. Для выявления маркёров гепатита В применяют ИФА. По сочетанию маркеров возможно установить стадию болезни и осуществить прогноз заболевания.

Антигенные маркеры гепатита В (рисунок 177):

- HBs-антиген является маркером как острой, так и хронической инфекции. Он обнаруживается в инкубационном периоде заболевания (спустя 6 недель после инфицирования) и присутствует в крови в течение длительного времени (на протяжении многих лет). Длительное выявление HBsAg в сыворотке крови (свыше 6 месяцев после появления клинических симптомов заболевания) свидетельствует о формировании хронической инфекции;

- HBe-антиген обнаруживается в остром периоде заболевания или в период обострения хронического процесса (“маркер инфекционности”) и свидетельствует об активной репликации вируса. При острой инфекции он появляется в сыворотке крови вслед за HBs-антигеном;

- HBc-антиген в сыворотке крови не определяется, его можно обнаружить только в составе вирусных частиц.

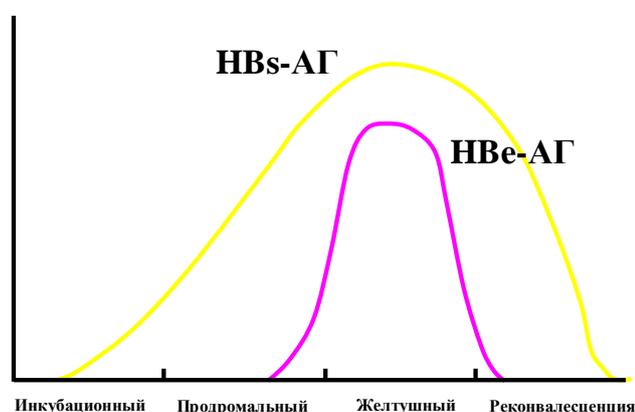


Рисунок 177 – Антигенные маркеры гепатита В.

Антительные маркеры гепатита В (рисунок 178):

- Антитела против HBsAg свидетельствуют о выздоровлении пациента. Эти антитела циркулируют в организме в течение длительного времени (в течение всей жизни). Наличие антител против HBsAg у вакцинированных лиц в концентрации 10 МЕ/л свидетельствует об успешной иммунизации.

- Антитела против HBeAg персистируют в организме многие годы и означают реконвалесценцию или ремиссию.

- Антитела класса IgM против HBcAg отмечаются в остром периоде заболевания или в стадии обострения.

- Антитела класса IgG против HBcAg обнаруживаются как у больных острой формой, так и у лиц с хронической формой заболевания, а также у лиц, перенесших гепатит В и выздоровевших, то есть эти антитела свидетельствуют об имеющемся или перенесенном гепатите В.

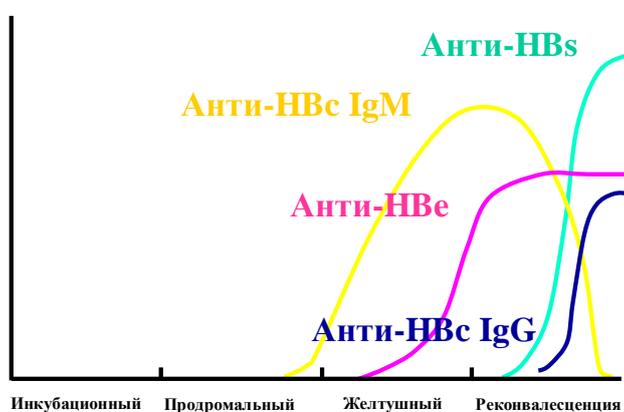


Рисунок 178 – Антительные маркеры гепатита В.

Таким образом, у выздоровевших пациентов отмечаются только антитела к HBs-антигену, у носителей - HBs-антиген и антитела к HBs-антигену, у больных - HBe-антиген, в остром периоде болезни определяются антитела к HBc-антигену (сам HBc-антиген в сыворотке крови не определяется, он выявляется только в клетках печени).

Выявление антигенов и антител возбудителя проводится методом иммуноферментного анализа (ИФА) или хемилюминесцентного анализа (ХЛА).

Для диагностики гепатита В используют также молекулярно-генетический метод - ПЦР. ДНК вируса гепатита В обнаруживается при любых формах инфекции. Определение концентрации вирусной ДНК в крови (вирусной нагрузки) с помощью ПЦР применяется для контроля эффективности лечения заболевания.

В диагностике гепатита В широко используются биохимические показатели – определение в крови уровня АЛТ, АСТ, билирубина.

Для одноэтапного качественного определения антигенов и антител вирусов гепатита В и С разработана иммунохроматографическая тест-система iSCREEN-Нер (рисунок 179).



Рисунок 179 – Тест-система для выявления маркеров к вирусам гепатита В и С.
Займствовано из Интернет-ресурсов.

Профилактика гепатита В. Неспецифическая профилактика гепатита В заключается в проведении комплекса мероприятий, направленных на предупреждение парентерального распространенного вируса (применение одноразовых инструментов, надежная стерилизация медицинских инструментов, контроль препаратов крови, органов и тканей, учет вирусоносителей, использование персоналом перчаток).

Специфическая профилактика гепатита В включает использование **рекомбинантных генно-инженерных вакцин**, содержащих HBs-антиген. Для приготовления вакцины применяют культуру дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, в геном которых встроен ген, детерминирующий синтез HBs-антигена. Обязательной иммунизации подлежит медицинский персонал, пациенты, которые по роду заболевания являются постоянными реципиентами крови и ее продуктов.

Вакцина против гепатита В входит в календарь обязательных прививок, в соответствии с которым дети вакцинируются в течение 24 часов после рождения, затем - через 1 месяц и в 5-6 месяцев. Продолжительность иммунитета против вакцинации составляет 5-7 лет. Вакцинация не привитых ранее взрослых проводится трехкратно: две дозы вводятся в течение месяца, а третья доза - через 6 месяцев.

В настоящее время в России разрешены к применению несколько рекомбинантных вакцин против гепатита В: Энджерикс-В (Бельгия), HB-VAX II (США), Комбиотех (Россия), Эбер-Биовак (совместная разработка России и Кубы) и другие (рисунок 180).



Рисунок 180 – Вакцины против гепатита В. Займствовано из Интернет-ресурсов.

Кроме того, рекомбинантный HBs-антиген входит в состав комбинированных препаратов. Например, вакцина Бубо-Кок содержит АКДС и HBs-антиген, а вакцина Бубо-М – АДС-М и HBs-антиген.

Лицам, контактировавшим с инфицированным материалом и носителями HBsAg, включая половых партнёров и детей, родившихся от HBsAg-положительных матерей, проводят пассивную иммунизацию специфическим иммуноглобулином (рисунок 181).



Рисунок 181 – Иммуноглобулин человека против гепатита В. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Лечение гепатита В. Для лечения острого гепатита В в основном используют симптоматические средства: строгий постельный режим, щадящая диета, витамины, дезинтоксикационные и ферментные препараты. Для противовирусной терапии хронического гепатита В применяют α -интерферон, пегилированные интерфероны, (пегинтерферон и пегасис), синтетические аналоги нуклеотидов (ламивудин, рибавирин, адефовир, энтекавир, тенофовир).

Вопросы для контроля усвоения материала

1. Таксономическое положение вируса гепатита В.
2. Структура вируса гепатита В.
3. Жизненный цикл вируса гепатита В.
4. Патогенез гепатита В.
5. Эпидемиология гепатита В.
6. Клиника гепатита В.
7. Диагностика гепатита В.
8. Профилактика гепатита В.
9. Принципы лечения гепатита В.

Тренировочные тесты

1. Вирус гепатита В относится к семейству:
 - 1.1. *Picornaviridae*
 - 1.2. *Hepadnaviridae*
 - 1.3. *Reoviridae*

1.4. *Caliciviridae*

1.5. *Togaviridae*

2. Вирус гепатита В относится к роду:

2.1. *Enterovirus*

2.2. *Orthohepadnavirus*

2.3. *Hepatovirus*

2.4. *Hepacivirus*

2.5. *Deltavirus*

3. Источники инфекции при гепатите В:

3.1. кровь

3.2. сперма

3.3. сыворотка крови

3.4. вирусоносители

3.5. слюна

4. Источники инфекции при гепатите В:

4.1. кровь

4.2. сперма

4.3. сыворотка крови

4.4. больные

4.5. слюна

5. Для вируса гепатита В характерно:

5.1. наличие РНК-генома

5.2. репродукция на питательных средах

5.3. наличие двунитевой ДНК с дефектом одной цепи

5.4. аэрогенный механизм передачи

5.5. отсутствие суперкапсида

6. Для вируса гепатита В характерно:

6.1. наличие плюс-РНК

6.2. наличие минус-РНК

6.3. передача через укусы членистоногих

6.4. аэрогенная передача

6.5. наличие суперкапсида

7. Пути передачи вируса гепатита В:

7.1. водный

7.2. трансфузионный

7.3. воздушно-капельный

7.4. половой

7.5. через укус членистоногих

8. Пути передачи вируса гепатита В:

- 8.1. алиментарный
- 8.2. воздушно-пылевой
- 8.3. трансплацентарный
- 8.4. инъекционный
- 8.5. трансмиссивный

9. Лабораторная диагностика гепатита В предусматривает:

- 9.1. выделение вируса из фекалий
- 9.2. выделение вируса из мочи
- 9.3. обнаружение HBsAg в сыворотке крови больного
- 9.4. выделение вируса из слюны больного
- 9.5. выделение вируса из крови

10. Для гепатита В характерно:

- 10.1. сезонность заболеваний
- 10.2. острое и хроническое течение
- 10.3. воздушно-капельный путь инфицирования
- 10.4. выявление HBs-антигена в сыворотке крови
- 10.5. использование аттенуированной вакцины

11. Для профилактики гепатита В используют:

- 11.1. антибиотики
- 11.2. аттенуированную вакцину
- 11.3. инактивированную вакцину
- 11.4. бактериофаги
- 11.5. генно-инженерную вакцину

12. Вакцина против гепатита В:

- 12.1. живая культуральная
- 12.2. инактивированная
- 12.3. сплит-вакцина
- 12.4. генно-инженерная дрожжевая
- 12.5. субъединичная

13. В состав вакцины против гепатита В входит:

- 13.1. HBs-антиген
- 13.2. HBe-антиген
- 13.3. HBc-антиген
- 13.4. гемагглютинин
- 13.5. нейраминидаза

Правильные ответы: 1.2; 2.2; 3.4; 4.4; 5.3; 6.5; 7.2, 7.4; 8.3, 8.4; 9.3; 10.2, 10.4; 11.5; 12.4; 13.1.

2.2. Герпесвирусы

Герпесвирусы представляют собой большую группу крупных вирусов, вызывающих у человека герпесвирусную инфекцию. Герпесвирусная инфекция является самой распространенной вирусной инфекцией человека. Проявления герпесвирусной инфекции многообразны - от локального лабиального герпеса (губной лихорадки) до генерализованных форм, врожденных уродств и злокачественных опухолей; от острых заболеваний до латентных инфекций. Герпесвирусная инфекция протекает как в виде спорадических случаев, так и в виде эпидемических вспышек. В организме человека отмечается длительная, часто пожизненная персистенция герпесвирусов, создающая постоянную угрозу рецидивов. Получив герпесвирусы в детстве или даже в утробе матери, почти каждый человек остается носителем этих вирусов на всю жизнь.

Таксономическое положение. Герпесвирусы относятся к порядку *Herpesvirales* семейству *Herpesviridae*. Семейство *Herpesviridae* включает более 80 вирусов, поражающих человека и животных. Название семейства происходит от греческого слова *herpes* – опоясывающий, ползучий. Это связано с тем, что при герпетических поражениях слизистых оболочек и кожи формируются везикулы, которые лопаются с образованием расползающихся эрозий. Семейство *Herpesviridae* объединяет 3 подсемейства.

Подсемейство *Alphaherpesvirinae* включает следующие рода патогенных для человека вирусов:

- род *Simplexvirus* включает **вирус простого герпеса типа 1** (*Human alphaherpesvirus 1* или *Herpes simplex virus 1*, HHV-1) и **вирус простого герпеса типа 2** (*Human alphaherpesvirus 2* или *Herpes simplex virus 2*, HHV-2);

- род *Varicellovirus* включает **вирус ветряной оспы - опоясывающего герпеса** (опоясывающего лишая) или герпесвирус человека типа 3 (*Human alphaherpesvirus 3*, или *Human herpesvirus 3*, или *Varicella-zoster virus*, HHV-3).

Вирусы этого подсемейства характеризуются быстрой репликацией и цитопатическим действием на культуры клеток. Репродукция альфагерпесвирусов возможна в различных типах клеток (в эпителиальных клетках, фибробластах человека и животных). Альфагерпесвирусы способны к персистенции в нервных ганглиях, обуславливая латентную инфекцию.

Подсемейство *Betaherpesvirinae* включает следующие рода патогенных для человека герпесвирусов:

- род *Cytomegalovirus* включает **цитомегаловирус** или **герпесвирус человека типа 5** (*Human betaherpesvirus 5* или *Human cytomegalovirus*, HHV-5);

- род *Roseolovirus*, представителями которого являются **герпесвирусы человека 6 и 7** (*Human betaherpesvirus 6A*, *Human betaherpesvirus 6B* и *Human betaherpesvirus 7*, HHV-6, HHV-7).

Вирусы подсемейства *Betaherpesvirinae* характеризуются медленным ростом в различных видах клеток (клетках эпителия слюнных желез, почек, лимфоцитах), которые при этом увеличиваются в размерах (цитомегалия). Вызванная ими инфекция может принимать генерализованную или латентную форму.

Подсемейство *Gammaherpesvirinae* включает следующие рода патогенных для человека герпесвирусов:

- род *Lymphocryptovirus*, включающий вирус Эпштейна-Барр или герпесвирус человека типа 4 (*Human gammaherpesvirus 4* или Epstein-Barr virus, HHV-4);

- род *Rhadinovirus*, включающий герпесвирус человека типа 8 (*Human gammaherpesvirus 8* или герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши, HHV-8).

Вирусы этого подсемейства характеризуются тропностью к лимфоидным клеткам (Т- и В-лимфоцитам), в которых они способны длительно персистировать, вызывая лимфопролиферативное действие и развитие лимфом и сарком.

Морфология. Герпесвирусы представляют собой крупные сферические оболочечные ДНК-содержащие вирусы диаметром 150-200 нм. Вирион герпесвирусов состоит из генома, капсида, тегумента и суперкапсида.

Геном герпесвирусов представлен двухнитевой линейной молекулой ДНК, содержащей два ковалентно связанных между собой фрагмента (короткий S-фрагмент и длинный L-фрагмент). Геном герпесвирусов детерминирует синтез большого количества белков (свыше 200), причем часть из них является неструктурными (участвуют в репродукции вируса), а другая часть входит в состав вирионов (структурные белки). Геном герпесвирусов имеет вид **тороида**: молекула ДНК закручена вокруг волокнистого ядра, имеющего форму обруча.

Геном покрыт **капсидом**, образуя **нуклеокапсид** (ядро, кор) кубической симметрии. Капсид представляет собой икосаэдрическую (двадцатигранную) структуру. Капсид содержит 162 капсомера, в том числе 150 шестиугольных капсомеров (гексамеров) и 12 пятиугольных капсомеров (пентамеров), сформированных из основного капсидного белка (major capsid protein). Каждый капсомер имеет форму удлиненной полой призмы. Капсомеры связаны с гетеротримерами, называемыми триплексами. Эти триплексы образованы одной молекулой триплексного протеина 1 (TRX1) и двумя молекулами триплексного протеина 2 (TRX2). Триплексные белки участвуют в транспорте ДНК в ядро клетки.

Вершинный переход (портал) представляет собой белковую структуру, предназначенную для входа вирусной ДНК в капсид и выхода из него.

Структура капсида герпесвирусов представлена на рисунке 182.

Снаружи вирион покрыт наружной оболочкой (**суперкапсидом**). Суперкапсидная оболочка герпесвирусов представляет собой липидный бислой с гликопротеиновыми шипами. Суперкапсид образован фрагментами ядерной и цитоплазматической мембран инфицированной клетки. Количество интегрированных в суперкапсид гликопротеинов у разных видов герпесвирусов различное.

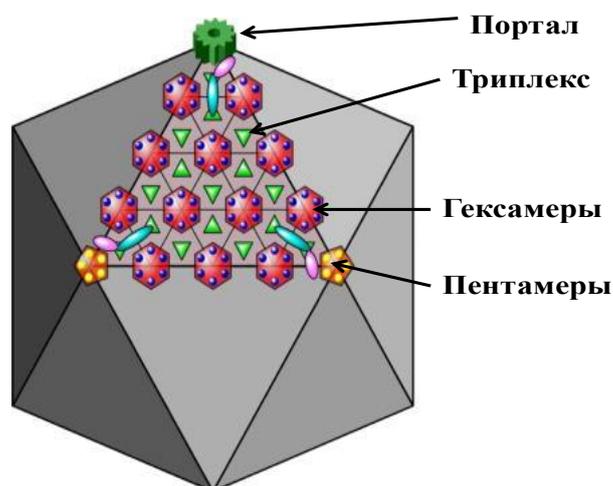


Рисунок 182 – Структура капсида герпесвирусов. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Между капсидом и суперкапсидом располагается покровная оболочка или **тегумент** (лат. *tegumentum* - покрытие). Тегумент содержит белки и ферменты, необходимые для репликации вирусного генома в инфицированной клетке. Выделяют два слоя тегумента: внутренний и внешний.

Строение вириона герпесвирусов представлено на рисунке 183.

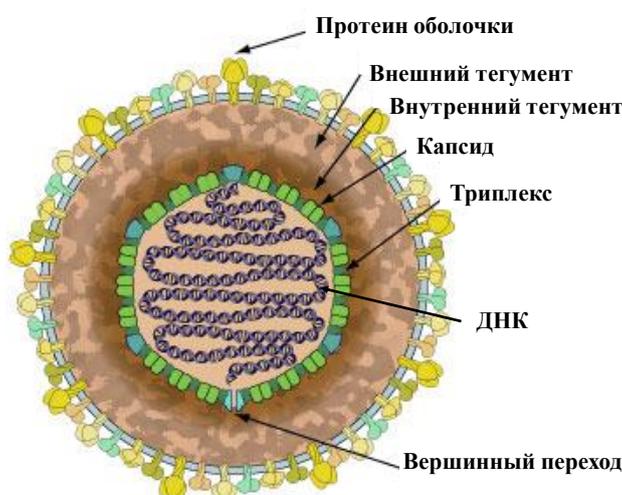


Рисунок 183 – Строение вириона герпесвирусов. Заимствовано и адаптировано с сайта ViralZone.

Жизненный цикл герпесвирусов. Проникновение герпесвируса внутрь клетки начинается с прикрепления вирусных суперкапсидных шипов (гликопротеинов) к клеточным рецепторам. Затем происходит слияние суперкапсида с клеточной мембраной. В цитоплазму клетки попадает нуклеокапсид, покрытый тегументом. В последующем нуклеокапсид освобождается от тегумента, и вирусная ДНК доставляется в ядро клетки. В ядре зараженной клетки происходит синтез ДНК дочерних вирионов с участием вирусной ДНК-зависимой ДНК-полимеразы и иРНК с помощью клеточной полимеразы. Образовавшаяся иРНК

выходит в цитоплазму клетки, где синтезируются вирусные белки, часть из которых (капсидные белки) затем мигрирует в ядро. Внутри ядра незрелые капсиды заполняются дочерними молекулами ДНК, формируя нуклеокапсиды. Сборка вирусных частиц осуществляется на внутренней поверхности ядерной мембраны. Новое поколение вирионов (до 10^5 вирусных частиц) появляется в ядре клетки уже через 6 часов после заражения. Дочерние вирионы выходят из ядра клетки путем почкования через модифицированные мембраны ядерной оболочки и транспортируются к плазматической мембране клетки, в которую предварительно включаются белки суперкапсида. Таким образом, суперкапсид образуется из модифицированных фрагментов ядерной и цитоплазматической мембран. Выход дочерних вирионов из клетки происходит путем лизиса зараженной клетки или экзоцитоза. Жизненный цикл герпесвирусов представлен на рисунке 184.

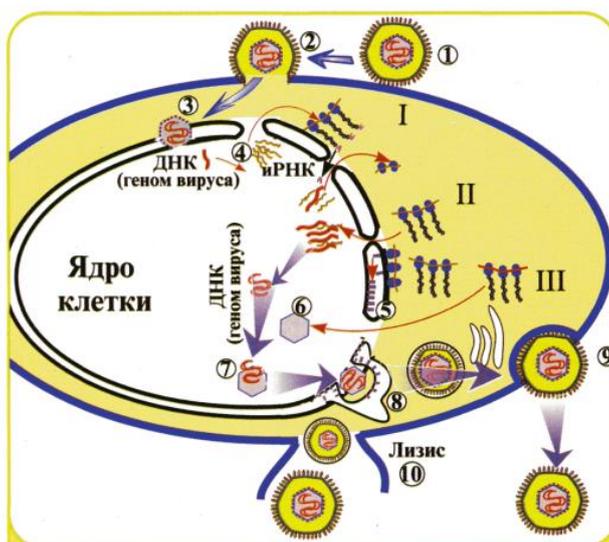


Рисунок 184 – Схема репродукции герпесвируса (Воробьев А.А., Быков А.С., 2003).

1 – прикрепление вириона к рецепторам клетки; 2 – слияние оболочки вириона с клеточной мембраной; 3 – освобождение нуклеокапсида и его транспортировка в ядро клетки; 4 – транскрипция части вирусного генома с помощью клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразы, образование иРНК, ее проникновение в цитоплазму клетки и синтез белков (I – ранние альфа-белки, II – ранние бета-белки, III – поздние гамма-белки); 5 – диффузное прилегание гликопротеинов к ядерной оболочке; 6 – формирование капсида; 7 – заполнение капсида вирусной ДНК; 8 – почкование нуклеокапсида через модифицированные мембраны ядерной оболочки; 9 – выход вирионов из клетки путем экзоцитоза; 10 – выход вирионов при лизисе клетки.

При экзоцитозе многие вирионы без завершения почкования переходят в соседние клетки, обуславливая очередной цикл репродукции вирусов. В результате такого механизма формируются многоядерные клетки (симпласты) с внутриядерными включениями. Симпласты являются нежизнеспособными образованиями.

Резистентность. Герпесвирусы термолабильны: они инактивируются при 52°C в течение 30 минут, при 37°C – в течение 10 часов. Герпесвирусы способны длительно сохраняться при низких температурах, особенно при температуре минус 70°C . Они быстро инактивируются УФ лучами, спиртом, детергентами.

2.2.1. Вирусы простого герпеса

Вирусы простого герпеса 1 и 2 типов (*Human alphaherpesvirus 1* и *Human alphaherpesvirus 2*) вызывают герпетическую инфекцию или простой герпес (*herpes simplex*), который характеризуется везикулезными высыпаниями на коже и слизистых оболочках ротовой полости, половых органов, глаз и возможным поражением ЦНС и внутренних органов. Герпесвирусная инфекция характеризуется пожизненным носительством вируса (персистенцией) и периодическими рецидивами болезни.

Оба типа вирусов могут вызывать поражения различной локализации. Однако вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) чаще поражает слизистые оболочки ротовой полости и глотки (лабиальный герпес, губная лихорадка), а вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) чаще поражает слизистые оболочки половых органов (генитальный герпес).

Особенности строения вирусов простого герпеса. Вирусы простого герпеса имеют структуру, характерную для других герпесвирусов (рисунок 185).

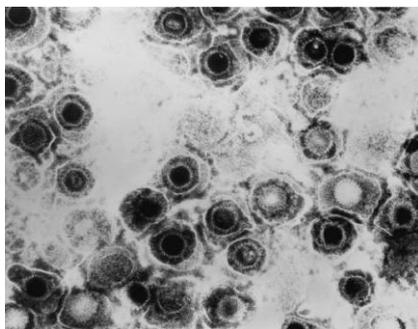


Рисунок 185 - Электронная микрофотография вируса простого герпеса.
Займствовано из Интернет-ресурсов.

На поверхности вириона располагаются гликопротеиновые шипы gA, gB, gC, gD и gF. Функция этих гликопротеинов различная: одни из них участвуют в слиянии вирионов с клеточной мембраной, другие обеспечивают уклонение от иммунных факторов организма, маскируя вирус и вирусинфицированные клетки. Основными иммуногенами являются гликопротеины gB, gC и gD, индуцирующие образование вируснейтрализующих антител.

Эпидемиология простого герпеса. Вирусы простого герпеса вызывают поражения практически у каждого человека. Инфицирование может произойти как в детские годы, так и в зрелом возрасте. **Источником инфекции** является инфицированный человек (больной или вирусоноситель). Основные **механизмы передачи инфекции** – контактный и вертикальный. Реже возможна реализация аэрогенного механизма воздушно-капельным путем. Основным **путем передачи** ВПГ-1 является непосредственный контакт (например, при поцелуях), а основным путем инфицирования ВПГ-2 является половой. ВПГ-1 обычно проникает через эпителий слизистой оболочки ротовой полости и носоглотки, а ВПГ-2 – через эпителий половых органов. Однако известны случаи генитальной инфекции, вызванной ВПГ-1, после орального полового акта. Возможно перинатальное

заражение при прохождении плода по родовым путям инфицированной матери. Внутриутробное заражение наблюдается редко. Первичное заражение вирусом простого герпеса типа 1, как правило, происходит в раннем детстве – от 6 месяцев до 2 лет (до 6 месяцев организм ребенка защищен антителами матери).

Однажды попав в организм человека, вирус простого герпеса через нервные окончания проникает в нервные ганглии, откуда периодически мигрирует на периферию, вызывая рецидивы заболевания (рисунок 186).

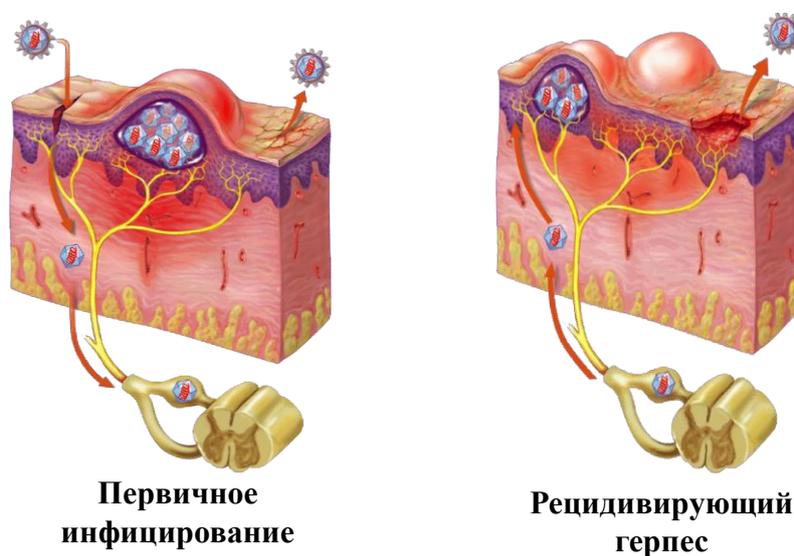


Рисунок 186 – Развитие герпесвирусной инфекции. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Этому способствуют такие факторы как авитаминоз, перегрев или переохлаждение организма, физические или психоэмоциональные нагрузки, воспалительные процессы, вредные привычки и др.

Патогенез простого герпеса. Первично вирус простого герпеса проникает в организм через слизистые оболочки ротовой полости, ротоглотки и носоглотки (чаще ВПГ-1) и слизистые оболочки половых органов (чаще ВПГ-2). Вирус связывается с такими клеточными рецепторами как *nectin-1*, *HVEM* и проникает в клетки. Различают первичный, латентный и рецидивирующий простой герпес.

Первичная инфекция при заражении ВПГ-1 обычно происходит в детском возрасте при контакте с инфицированной слюной. Инфицирование вирусом простого герпеса 2 типа происходит в период полового созревания. После проникновения в эпителий слизистых оболочек возбудитель активно размножается в эпителиальных клетках. При размножении вируса инфицированные клетки погибают с образованием везикул. Через некоторое время верхушка везикулы вскрывается и формируется язвочка, которая в последующем покрывается корочкой и заживает без оставления рубца. Первичная инфекция проявляется в виде лабиального или генитального герпеса.

Латентная инфекция развивается в том случае, когда вирус после проникновения в организм мигрирует по нервным окончаниям в регионарные ганглии чувствительных нервов: ВПГ-1 - в ганглий тройничного нерва, а ВПГ-2 - в пояснично-крестцовые ганглии. В нервных ганглиях вирусная ДНК существует в

виде автономных кольцевых молекул ДНК. В нейронах вирус не размножается, так как транскрипция вирусных генов в этих клетках заблокирована.

Рецидивирующий герпес наблюдают часто, но далеко не у всех инфицированных лиц. Пусковыми механизмами для рецидивирующего герпеса являются переохлаждение, лихорадка, избыточная инсоляция, травма, стрессовые ситуации и др. При этом вирусные частицы по центробежным нейронам достигают нервных окончаний, откуда проникают в эндотелий капилляров кожи и эпителиальные клетки, репродуцируются в них и вызывают появление везикул. Интервал между действием стресс-факторов и проявлением клинических симптомов составляет от 2 до 5 дней.

Схема патогенеза простого герпеса представлена на рисунке 187.

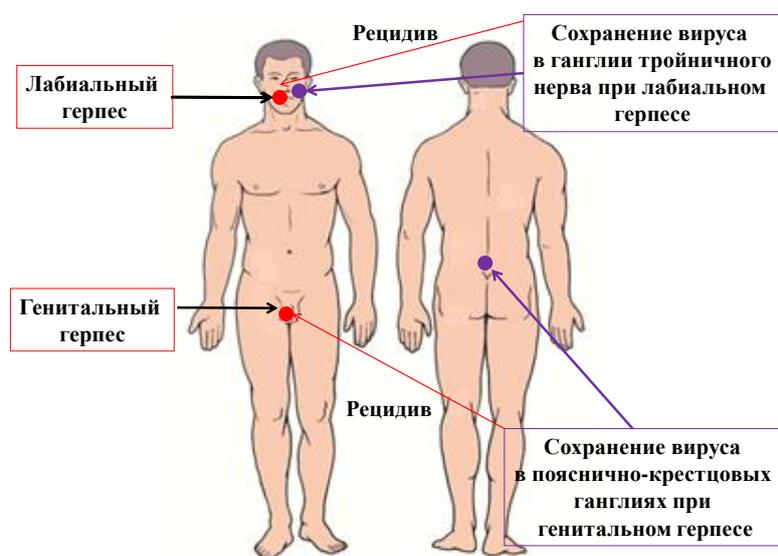


Рисунок 187 – Схема патогенеза простого герпеса.

Клиника простого герпеса. Вирусы простого герпеса 1 и 2 типов вызывают у человека герпетическую инфекцию, которая проявляется **локализованными формами** (лабиальный герпес, генитальный герпес, офтальмогерпес, герпетический стоматит) и **генерализованными герпетическими инфекциями** новорожденных и взрослых (рисунок 188).



Рисунок 188 – Проявления простого герпеса. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Оба типа вирусов вызывают аналогичные поражения, проявляющиеся клинически образованием везикул (сгруппированных пузырьков) размером 1,5-2 мм на фоне эритемы и отека.

Вирусом простого герпеса 1 типа инфицировано около 90% взрослого населения. Инкубационный период первичного герпеса составляет от 2 до 12 дней. Затем на пораженных участках отмечается зуд, жжение, жгучая боль, отечность. Основным симптомом заболевания является образование пузырьков, наполненных жидкостью. Болезнь сопровождается лихорадкой. Со временем везикулы лопаются и образуются болезненные эрозии (язвы), на которых в последующем образуются корочки. Чаще всего развивается лабиальный герпес (рисунок 189).



Рисунок 189 – Клинические проявления простого лабиального герпеса.
Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Постепенно эрозии эпителизируются. После подсыхания пузырьков и отторжения корочек рубцы не образуются. Продолжительность заболевания не превышает 2-3 недель. Нередко высыпания рецидивируют на одном и том же месте.

После первичной инфекции вирус сохраняется в течение всей жизни в ганглиях тройничного нерва. При снижении иммунитета происходит реактивация вируса и рецидив заболевания (рисунок 190).

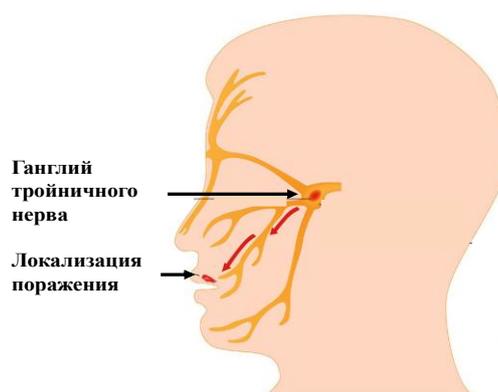


Рисунок 190 – Схема возникновения рецидива простого лабиального герпеса.

Частота рецидивов различна - от 1-2 раз в год до 2-3 раз в месяц. Рецидивы характеризуются повторными высыпаниями и поражением разных органов (губ, носа, конъюнктивы и др.).

ВПГ-2 в основном является возбудителем **генитального герпеса**. Генитальный герпес чаще всего возникает при половом пути заражения. Продолжительность инкубационного периода 2-3 дня. Поражение проявляется в образовании везикул, которые быстро изъязвляются. У мужчин чаще поражаются головка и тело полового члена, у женщин – половые губы и влагалище (рисунок 191).

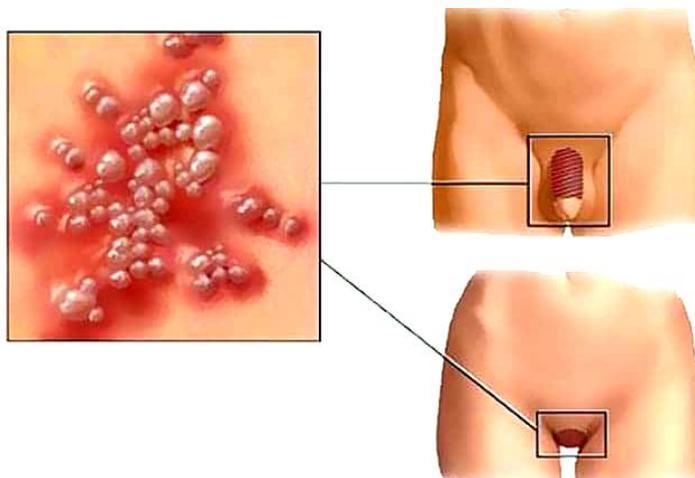


Рисунок 191 – Проявления генитального герпеса. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Везикулёзная жидкость содержит большое количество вируса, поэтому для больного характерна высокая контагиозность. При генитальном герпесе часто наблюдается увеличение региональных лимфатических узлов.

ВПГ-2 персистирует в пояснично-крестцовых нервных ганглиях. Рецидив генитального герпеса сопровождается появлением на половых органах болезненных везикул. Везикулы появляются через 2-3 дня на эритематозно-отечной слизистой оболочке и коже полового члена, вульвы, влагалища, шейки матки, промежности. Они болезненны, сопровождаются жжением. Через 1-2 дня везикулы лопаются, изъязвляются и покрываются корочкой. Рецидивы могут повторяться от 7 до 20 раз в год. У 40-75% женщин отмечается бессимптомное течение генитального герпеса.

Новорожденный может заразиться неонатальным герпесом (**герпесом новорожденных**) при прохождении родовых путей инфицированной матери. В этом случае заболевание обнаруживается на 6 день после родов в виде генерализованного герпеса – от множественного поражения кожи и слизистых до поражения внутренних органов (рисунок 192).



Рисунок 192 – Развитие герпеса новорожденных. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

Иммунитет. При первичной форме герпетической инфекции уже через несколько дней после инфицирования в организме больного появляются антитела. К 3-летнему возрасту антитела обнаруживаются у 85% детей. Но даже высокие титры антител не препятствуют развитию рецидивов.

Диагностика простого герпеса. Диагноз простого герпеса по клиническим проявлениям не представляет трудностей. Но в некоторых случаях требуется лабораторная диагностика заболевания. Материалом для исследования служит содержимое везикул, слюна, соскобы с роговицы глаз, кровь, СМЖ, сперма, моча. Для выявления возбудителя используют вирусоскопические, вирусологические, молекулярно-генетические и серологические методы.

Вирусоскопический метод. В окрашенных по Романовскому-Гимзе мазках обнаруживаются гигантские многоядерные клетки (синцитий - клетки Тцанка) с внутриядерными включениями (рисунок 193).

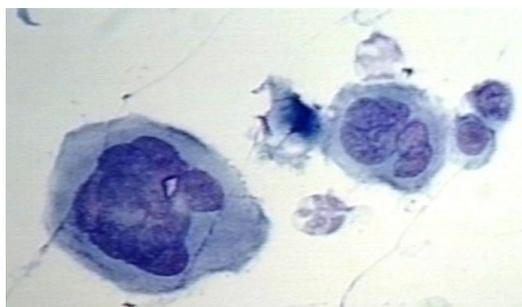


Рисунок 193 – Клетки Тцанка при простом герпесе (Р. Anderson, 2013).

Вирусологический метод. Для выделения вируса используют культуры клеток HeLa, Нер-2, фибробластов эмбрионов человека. Цитопатическое действие проявляется округлением клеток с последующей их гибелью. В лабораторной практике этот метод практически не используется.

Молекулярно-генетический метод. Обнаружение вирусного генома в эпителиальных клетках и сыворотке крови проводят методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Серологические методы. Выявление антигенов вирусов в исследуемом материале проводят с помощью ИФА, РП, иммунодиффузии и РИФ. Для обнаружения вирусных антигенов разработаны коммерческие тест-системы. Антитела к вирусу простого герпеса в сыворотке крови выявляют с помощью ИФА.

Лечение. При лечении поражений, вызванных ВПГ-1, местно используют противовирусные препараты - ацикловир, ганцикловир, зовиракс, фоскарнет, фамцикловир. При тяжёлых поражениях назначают пероральное применение ацикловира.

Для **специфической профилактики** разработаны инактивированные культуральные герпетические вакцины (Витагерпавак, Герповакс), многократная иммунизация которыми в период ремиссии снижает частоту рецидивов герпетической инфекции. Однако вакцины не позволяют полностью избавиться от вируса (рисунок 194).



Рисунок 194 – Противогерпетические вакцины Витагерпавак, Герповакс. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

2.2.2. Вирус ветряной оспы – опоясывающего герпеса

Две болезни - ветряная оспа (*varicella*) и опоясывающий герпес (*herpes zoster*), представляют две фазы активности одного вируса - *Human alphaherpesvirus 3* или *Human herpesvirus 3*. Общепринятое название вируса - *Varicella-zoster virus*. Вирус передается воздушно-капельным путем. После первичного заражения у ребенка развивается экзогенная инфекция - **ветряная оспа** (лат. *varicella* - пятнистый). Болезнь протекает у детей в генерализованной форме с вирусемией, лихорадкой, высыпаниями на коже и слизистых оболочках в виде везикул с прозрачным содержимым. **Опоясывающий герпес** (греч. *herpes zoster* - пояс) представляет собой рецидив заболевания в виде локальной эндогенной инфекции у взрослых, перенесших в детстве ветряную оспу. Болезнь развивается в результате реактивации вируса, сохранившегося в организме в нервных ганглиях после перенесенной в детстве ветряной оспы. При опоясывающем герпесе (устаревшее название – опоясывающий лишай) поражение проявляется в виде везикулезной сыпи по ходу нервов.

Структура вируса ветряной оспы – опоясывающего герпеса аналогична другим герпесвирусам (рисунок 195).



Рисунок 195 – Электронная микрофотография вируса ветряной оспы – опоясывающего герпеса. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Эпидемиология. Ветряная оспа является антропонозной инфекцией. **Источник инфекции** - больной человек или вирусоноситель. Вирус ветряной оспы передается **аэрогенным механизмом** инфицирования **воздушно-капельным путем**. Возможна передача вируса трансплацентарным и контактным (с отделяемым везикул) путями. Трансплацентарное заражение плода происходит редко и возможно у женщин, заболевших ветряной оспой во время беременности.

Ветряной оспой чаще болеют дети в возрасте от 2 месяцев до 10 лет. Опоясывающим герпесом болеют взрослые, перенесшие в детстве ветряную оспу. Рост заболеваемости ветряной оспой отмечается в холодное время года. Восприимчивость к вирусу ветряной оспы практически всеобщая. Около 80% людей инфицируются в детском возрасте.

Патогенез. Входными воротами инфекции в основном является эпителий слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Первичная репродукция вируса происходит в эпителии верхних дыхательных путей и в регионарных лимфатических узлах. Затем вирус проникает с лимфой в кровь (вирусемия) и разносится по организму. Репродукция вируса в клетках эпидермиса приводит к их дегенерации (клетки Тцанка). В ядрах поражённых клеток формируются тельца включений (тельца Липшютца). На пораженных участках кожи появляется везикулезная сыпь. Жидкость везикул содержит большое количество вируса. Сыпь появляется в определенной последовательности: вначале на туловище, затем на лице, конечностях, слизистых оболочках щек и глотки. Элементы сыпи эволюционируют по схеме “макула (красноватые пятна диаметром 2-4 мм) - папула - везикула - образование корочки - бесследное заживление”. Превращение пятен в везикулы происходит в течение нескольких часов. Общая продолжительность периода высыпаний (от появления первых элементов до образования корочек на месте лопнувших везикул) составляет 2-3 дня. Появление новых высыпаний и их трансформация происходит на протяжении 2-10 дней. Корочки отпадают через 5-10 дней после образования. Поэтому одновременно можно видеть расположенные рядом элементы сыпи в разной стадии развития (рисунок 196).



Рисунок 196 – Элементы сыпи при ветряной оспе на коже. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

После выздоровления вирус ветряной оспы проникает в регионарные ганглии чувствительных нервов и сохраняется в них длительное время (персистирует). Поскольку при ветряной оспе поражаются разные участки тела, вирус проникает в нервные ганглии всех уровней спинного мозга, а также в ганглии тройничного и лицевого нервов. Чаще всего вирус сохраняется в поясничных ганглиях. В результате реактивации вируса через несколько лет после переболевания ветряной оспой у взрослого человека развивается опоясывающий герпес (рисунок 197).

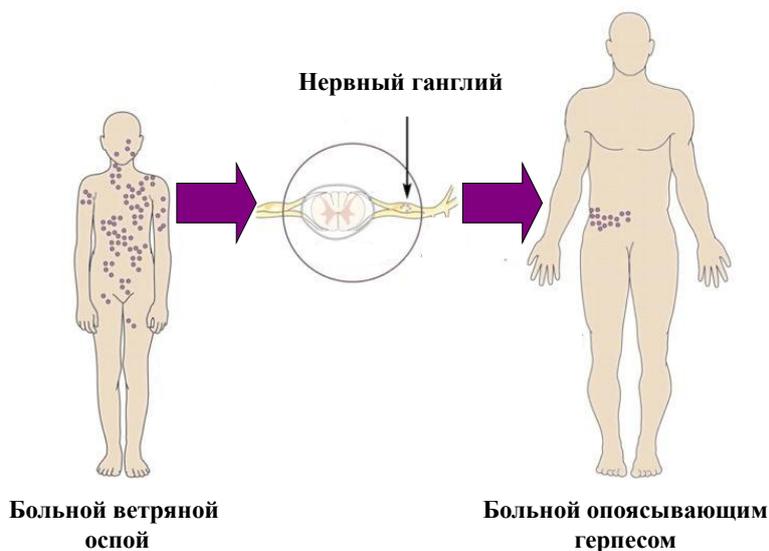


Рисунок 197 – Механизм возникновения опоясывающего герпеса. Заимствовано и адаптировано из Интернет-ресурсов.

Клиника. Инкубационный период при **ветряной оспе** составляет от 11 до 23 дней (в среднем 2 недели). Болезнь характеризуется лихорадкой, папулезно-везикулезной сыпью на коже туловища, шеи, лица и конечностей, иногда на слизистых оболочках половых органов и полости рта. Сыпь похожа на высыпания при натуральной оспе (отсюда произошло название болезни). Через 1-3 дня после появления пузырьки лопаются и подсыхают, покрываясь корочкой. После отпадения корочек рубцы не остаются в отличие от натуральной оспы (рисунок 198).



Рисунок 198 – Ребенок с ветряной оспой. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

У детей в возрасте от 2 месяцев до 1 года и у взрослых ветряная оспа протекает тяжело, возможны разнообразные осложнения, присоединение пиогенной инфекции. Летальность при ветряной оспе составляет 0,01-0,05%. Ветряная оспа у женщин в первые три месяца беременности может привести к уродствам плода.

Опоясывающий герпес развивается в результате реактивации вируса, сохранившегося в нервных ганглиях. Реактивации вируса способствуют различные заболевания, переохлаждение, перегревание, травмы, снижающие общую резистентность организма. Вначале появляются нечеткие розовые пятна диаметром 3-5 см. Через 18-24 часа на месте пятен образуются болезненные везикулы, похожие на сыпь при ветряной оспе. Однако сыпь при опоясывающем герпесе локализуется на ограниченном участке, чаще на одной стороне грудной клетки или на животе по ходу чувствительных нервов (рисунок 199).



Рисунок 199 – Локализация поражений при опоясывающем герпесе. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Заболевание сопровождается выраженным болевым синдромом – жгучей болью на пораженной области по ходу нервов. Так как при ветряной оспе высыпания локализируются по всему телу, то вирус может сохраниться в любых нервных ганглиях. Поэтому при опоясывающем герпесе возможны высыпания по ходу тройничного нерва, на ушной раковине и на других участках тела. Поражения исчезают в течение 2-4 недель. Заболевание заканчивается выздоровлением.

Больной опоясывающим герпесом заразен. У неиммунных лиц после контакта с больным опоясывающим герпесом развивается клиника типичной ветряной оспы.

Диагностика ветряной оспы и опоясывающего герпеса чаще всего основывается на клинической картине заболевания. При лабораторной диагностике в качестве исследуемого материала используют содержимое везикул, отделяемое носоглотки, кровь. Для лабораторной диагностики используют вирусоскопические, вирусологические, серологические и молекулярно-генетические методы.

Вирусоскопический метод основан на выявлении в мазках-отпечатках, окрашенных по Романовскому-Гимзе, синцития (клеток Тцанка) и внутриядерных включений (тельца Липшютца). **Клетки Тцанка** представляют собой гигантские округлые клетки, содержащие крупные ядра. **Тельца Липшютца** – это внутриядерные включения в пораженной клетке при ветряной оспе (рисунок 200).

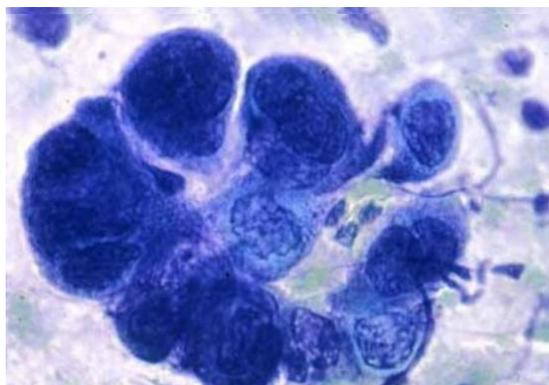


Рисунок 200 – Многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями.
Займствовано из Интернет-ресурсов.

Вирусологический метод предусматривает культивирование вируса в фибробластах эмбриона человека с последующей идентификацией с помощью РИФ, РСК, ИФА, РН. В клинических лабораториях вирусологическое исследование не проводится.

Серологическая диагностика основана на применении ИФА, РСК, РН. При этих исследованиях в жидкости везикул выявляют вирусный антиген или в парных сыворотках крови определяют нарастание титров антител. Но и эти исследования применяют крайне редко.

Молекулярно-генетический метод (ПЦР) направлен на выявление в исследуемом материале вирусной ДНК.

Лечение. В качестве противовирусных препаратов для лечения используют ацикловир, видарабин, интерферон. Элементы сыпи смазывают 1-2% водным раствором перманганата калия, спиртовым раствором бриллиантового зеленого для предотвращения бактериального инфицирования.

Профилактика. Разработаны живые культуральные аттенуированные вакцины против ветряной оспы - Окавакс, Варивакс, Варилрикс (рисунок 201).



Рисунок 201 – Вакцины против ветряной оспы. Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Пассивная иммунизация осуществляется с помощью специфического иммуноглобулина.

2.2.3. Цитомегаловирус

Цитомегаловирус (*Human betaherpesvirus 5* или *Human cytomegalovirus*) вызывает у человека цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ-инфекцию), характеризующуюся поражением многих органов и тканей и протекающую с разными клиническими проявлениями - от пожизненной латентной инфекции до тяжелой острой генерализованной формы с детальным исходом у людей с иммунодефицитами.

Свое название вирус получил от наличия в пораженных тканях цитомегалов – гигантских клеток с внутриядерными включениями (греч. *cytos* – клетка, *me gas* – большой).

Особенности строения цитомегаловирусов. Цитомегаловирус имеет структуру, типичную для других герпесвирусов. В составе суперкапсидной оболочки имеется несколько гликопротеинов.

Эпидемиология. ЦМВ-инфекция имеет широкое распространение. Для цитомегаловируса характерно сродство к тканям слюнных желез **Источник инфекции** – инфицированный человек. **Механизмы передачи** вируса - контактный, аэрогенный, парентеральный, вертикальный. **Пути заражения** – контактно-бытовой, половой, воздушно-капельный, гемотрансфузионный, трансплантационный, трансплацентарный. Заражение происходит через инфицированную кровь, слюну, мочу, сперму, грудное молоко, при прохождении родовых путей, через загрязненные предметы обихода, при пересадке органов и др. Входными воротами инфекции служат кожа, слизистые оболочки дыхательных путей, плацента. При трансплацентарном инфицировании развивается врожденная цитомегалия. ЦМВ-инфекция считается одной из распространенных ВИЧ-ассоциированных инфекций.

Патогенез. В результате первичного инфицирования цитомегаловирусом развивается либо клинически выраженная болезнь, либо формируется латентная инфекция (персистенция, бессимптомное носительство), сохраняющаяся на протяжении всей жизни. Заболевание после первичного инфицирования может протекать в виде острой вирусной инфекции или принимать генерализованную форму с поражением внутренних органов. При персистенции вирус сохраняется в мононуклеарных фагоцитах (моноциты, макрофаги). Реактивация вируса нередко

происходит у беременных, у лиц после переливания крови, трансплантации органов и при других состояниях, сопровождающихся снижением естественной резистентности организма. ЦМВ-инфекция проявляется поражением разных органов и систем (органов дыхания, ЦНС, слуха, зрения и др.). ЦМВ-инфекция может осложнять течение ряда сопутствующих заболеваний.

Клиника. Инкубационный период для острой ЦМВ-инфекции составляет от 20 до 60 дней. При **остром течении** отмечаются симптомы ОРВИ: общее недомогание, повышенная температура тела, быстрая утомляемость, интоксикация, слабость, озноб, головная боль, боль в мышцах, насморк, увеличение слюнных желез.

При **генерализованной форме** ЦМВ-инфекции поражаются надпочечники, почки, печень, селезенка, поджелудочная железа, легкие.

Цитомегаловирус способен размножаться практически во всех клетках организма (лейкоциты, моноциты, макрофаги, клетки эндотелия, эпителиальные, нервные клетки, фибробласты). Поэтому при ЦМВ-инфекции отмечаются разнообразные клинические проявления.

Наибольшую опасность представляет **врожденная ЦМВ-инфекция**, развивающаяся после трансплацентарного заражения. В большинстве случаев внутриутробного инфицирования изменений в организме ребенка не наблюдается, так как формируется бессимптомная хроническая ЦМВ-инфекция. Однако в некоторых случаях заражение плода приводит к его гибели или к рождению ребенка с пороками развития. У таких детей развиваются гепатоспленомегалия, желтуха, кахексия, микро- и гидроцефалия, повреждение внутренних структур глаза и другие пороки. Новорожденные отстают в умственном развитии и теряют слух из-за поражения центров слухового нерва (рисунок 202).

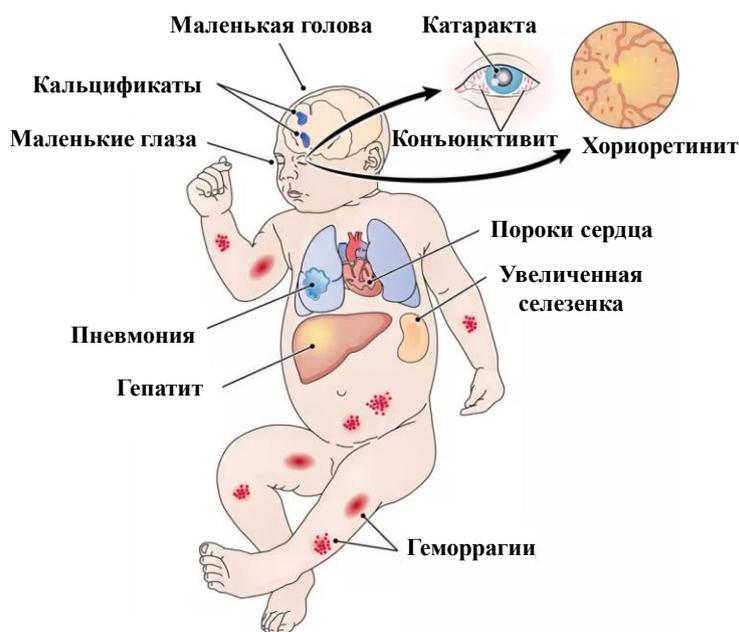


Рисунок 202 – Возможные пороки развития при врожденной ЦМВ-инфекции.
Займствовано из Интернет-ресурсов.

Диагностика. Исследуемый материал - кровь, грудное молоко, моча, слюна, отделяемое цервикального канала и спинномозговая жидкость. ЦМВ-инфекцию диагностируют при помощи вирусоскопических, вирусологических, серологических и молекулярно-генетических методов.

Вирусоскопическое исследование направлено на выявление инфицированных клеток, которые характеризуются увеличенными размерами (25-35 мкм) и внутриядерными включениями, отграниченными от ядерной мембраны бледным ободком – так называемый “глаз совы” (рисунок 203).

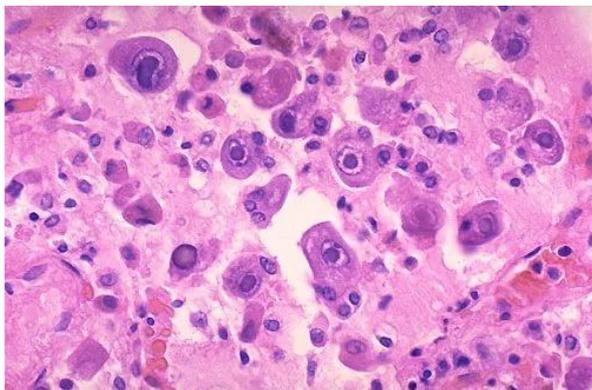


Рисунок 203 – ЦМВ-инфицированная клетка с крупными внутриядерными включениями (“глаз совы”). Заимствовано из Интернет-ресурсов.

Вирусологическое исследование направлено на выделение вируса в культуре клеток фибробластов человека с последующей идентификацией с помощью РИФ, ИФА и ПЦР.

Серологическое исследование предусматривает выявление специфических антител в парных сыворотках крови методом ИФА. Нарастание титра антител к цитомегаловирусу во второй пробе сыворотки в 4 и более раз свидетельствует об активном инфекционном процессе.

Молекулярно-генетическое исследование проводят с помощью ПЦР: определяют присутствие в исследуемом материале вирусной ДНК.

Лечение. Для лечения применяют аналоги нуклеозидов (ацикловир, ганцикловир, фоскарнет и др.), иммуномодуляторы (интерферон, левамизол и др.) и индукторы интерферона (полудан и др.), а также нормальный иммуноглобулин человека.

Профилактика. Средства специфической профилактики ЦМВ-инфекции отсутствуют. Лиц с ослабленным иммунитетом следует оберегать от контактов с ЦМВ-инфицированными лицами, детьми с врожденной цитомегалией, которые могут до 5 лет выделять вирус в окружающую среду.

При рождении ребенка с врожденной цитомегалией повторная беременность может быть рекомендована женщинам не ранее чем через два года (срок персистенции вируса).

Вопросы для контроля усвоения материала

1. Таксономическое положение герпесвирусов.

2. Строение герпесвирусов.
3. Жизненный цикл герпесвирусов.
4. Эпидемиология инфекции, вызванной вирусом простого герпеса.
5. Клиника простого герпеса.
6. Диагностика простого герпеса.
7. Профилактика и лечение простого герпеса.
8. Эпидемиология ветряной оспы – опоясывающего герпеса.
9. Клиника ветряной оспы и опоясывающего герпеса.
10. Диагностика ветряной оспы и опоясывающего герпеса.
11. Профилактика и лечение ветряной оспы и опоясывающего герпеса.
12. Эпидемиология ЦМВ-инфекции.
13. Клиника ЦМВ-инфекции.
14. Диагностика ЦМВ-инфекции.
15. Профилактика и лечение ЦМВ-инфекции.

Тренировочные тесты

1. Вирус простого герпеса относится к роду:
 - 1.1. *Varicellovirus*
 - 1.2. *Cytomegalovirus*
 - 1.3. *Simplexvirus*
 - 1.4. *Lymphocryptovirus*
 - 1.5. *Rhadinovirus*

2. Возбудитель ветряной оспы относится к роду:
 - 2.1. *Varicellovirus*
 - 2.2. *Cytomegalovirus*
 - 2.3. *Simplexvirus*
 - 2.4. *Lymphocryptovirus*
 - 2.5. *Rhadinovirus*

3. Возбудитель опоясывающего герпеса относится к роду:
 - 3.1. *Varicellovirus*
 - 3.2. *Cytomegalovirus*
 - 3.3. *Simplexvirus*
 - 3.4. *Lymphocryptovirus*
 - 3.5. *Rhadinovirus*

4. Возбудитель ЦМВ-инфекции относится к роду:
 - 4.1. *Varicellovirus*
 - 4.2. *Cytomegalovirus*
 - 4.3. *Simplexvirus*
 - 4.4. *Lymphocryptovirus*
 - 4.5. *Rhadinovirus*

5. Укажите вирус простого герпеса:

5.1. *Human alphaherpesvirus 3*

5.2. *Human betaherpesvirus 5*

5.3. *Human alphaherpesvirus 2*

5.4. *Human gammaherpesvirus 4*

5.5. *Human alphaherpesvirus 1*

6. Укажите вирус ветряной оспы:

6.1. *Human alphaherpesvirus 3*

6.2. *Human betaherpesvirus 5*

6.3. *Human alphaherpesvirus 2*

6.4. *Human gammaherpesvirus 4*

6.5. *Human alphaherpesvirus 1*

7. Укажите вирус опоясывающего герпеса:

7.1. *Human alphaherpesvirus 3*

7.2. *Human betaherpesvirus 5*

7.3. *Human alphaherpesvirus 2*

7.4. *Human gammaherpesvirus 4*

7.5. *Human alphaherpesvirus 1*

8. Укажите цитомегаловирус:

8.1. *Human alphaherpesvirus 3*

8.2. *Human betaherpesvirus 5*

8.3. *Human alphaherpesvirus 2*

8.4. *Human gammaherpesvirus 4*

8.5. *Human alphaherpesvirus 1*

9. Геном герпесвирусов представлен:

9.1. однонитевой плюс-РНК

9.2. однонитевой минус-РНК

9.3. двунитевой ДНК с дефектом одной цепи

9.4. двунитевой линейной ДНК

9.5. двунитевой кольцевой ДНК

10. Герпесвирусы человека - это:

10.1 РНК-содержащие вирусы

10.2. просто устроенные вирусы

10.3. ДНК-содержащие вирусы

10.4. дефектные вирусы

10.5. сложно устроенные вирусы

11. Для герпесвирусов характерно:

11.1. отсутствие капсида

11.2. наличие суперкапсида

11.3. наличие тегумента

11.4. наличие капсулы

11.5. нуклеокапсид кубической симметрии

12. Репродукция герпесвирусов протекает:

- 12.1. только в цитоплазме инфицированной клетки
- 12.2. только в ядре инфицированной клетки
- 12.3. в ядре и цитоплазме инфицированной клетки
- 12.4. на мембране клетки
- 12.5. вне клетки

13. Для вируса простого герпеса характерно:

- 13.1. поражение эпителия кишечника
- 13.2. образование везикулезных высыпаний на коже и слизистых
- 13.3. водный путь инфицирования
- 13.4. пищевой путь заражения
- 13.5. наличие в крови HBs-антигена

14. Опоясывающий герпес вызывает:

- 14.1. вирус ветряной оспы
- 14.2. рабдовирус
- 14.3. грибы рода *Candida*
- 14.4. вирус гриппа
- 14.5. полиовирус

15. Опоясывающий герпес - это:

- 15.1. бактериальная инфекция
- 15.2. рецидив ветряной оспы
- 15.3. герпетические высыпания по ходу нервов на коже
- 15.4. грибковое поражение кожи
- 15.5. хламидиоз

16. Источник инфекции при простом герпесе:

- 16.1. больное животное
- 16.2. инфицированный человек
- 16.3. грызуны
- 16.4. бактерионоситель
- 16.5. ВИЧ-инфицированный

17. Источник инфекции при ветряной оспе:

- 17.1. больное животное
- 17.2. больной человек
- 17.3. грызуны
- 17.4. бактерионоситель
- 17.5. человек-вирусоноситель

18. Источник инфекции при ЦМВ-инфекции:

- 18.1. больное животное

- 18.2. инфицированный человек
- 18.3. грызуны
- 18.4. бактерионоситель
- 18.5. ВИЧ-инфицированный

19. ВПГ-1 персистирует:

- 19.1. в пояснично-крестцовых ганглиях
- 19.2. в ганглиях тройничного нерва
- 19.3. в эндотелии
- 19.4. в гепатоцитах
- 19.5. в эпителии кишечника

20. ВПГ-2 персистирует:

- 20.1. в пояснично-крестцовых ганглиях
- 20.2. в ганглиях тройничного нерва
- 20.3. в эндотелии
- 20.4. в гепатоцитах
- 20.5. в эпителии кишечника

21. Вирус опоясывающего герпеса персистирует:

- 21.1. в эндотелии капилляров
- 21.2. в нервных ганглиях
- 21.3. в эпителии кишечника
- 21.4. в гепатоцитах
- 21.5. в костном мозге

Правильные ответы: 1.3; 2.1; 3.1; 4.2; 5.3, 5.5; 6.1; 7.1; 8.2; 9.4; 10.3, 10.5; 11.2, 11.3, 11.5; 12.3; 13.2; 14.1; 15.2, 15.3; 16.2; 17.2, 17.5; 18.2; 19.2; 20.1; 21.2.

Учебная 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. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: М: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2002. – 736 с.
3. Галынкин В., Заикина Н., Кочеровец В. Основы фармацевтической микробиологии. 2008.
4. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 816 с.: илл.
5. Медицинская вирусология: руководство/Под ред. Д.К. Львова. – М.: ООО “Медицинское информационное агентство”, 2008. – 656 с.: ил.
6. 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.
7. Медицинская микробиология / Под ред. В.И. Покровского. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 768 с.
8. Медицинская микробиология: учебник. 4-е изд. Поздеев О.К. / Под ред. В.И. Покровского. – 2010. – 768 с.
9. 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.
10. 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-профилакт. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 448 с.: ил.
11. 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-профилакт. дело” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 480 с.: ил.
12. Микробиология, вирусология и иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов (стоматология). / Под ред. В.Н. Царева. – М.: Практическая медицина, 2010. – 581 с.
13. Микробиология: учеб. для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальности 060301.65 “Фармация” / под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 608 с.: ил.
14. Одегова Т.Ф., Олешко Г.И., Новикова В.В. Микробиология. Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. - Пермь, 2009. - 378 с.
15. Пожарская В.О., Райкис Б.Н., Казиев А.Х. Общая микробиология с вирусологией и иммунологией (в графическом изображении). Учебное пособие. М.: “Триада Х”, 2004. – 352 с.

16. Руководство к практическим занятиям по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии / Под ред. акад. РАМН О.В. Бухарина. М.: Медицина; УрО РАН, 2002. 342 с.

17. Информационные ресурсы по микробиологии, вирусологии и иммунологии:

- <http://www.microbiology.ru>
- <http://ru.wikipedia.org>
- <http://immunology.ru>
- <http://www.rusmedserv.com>
- <http://www.molbiol.ru>

Литусов Николай Васильевич
Частная вирусология
Иллюстрированное учебное пособие