**Занятие 22**

**Микробиологическая диагностика вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции. Онкогенные вирусы**

**Классификация вирусных гепатитов.** Вирусные гепатиты широко распространены среди населения всех стран мира. Они подразделяются на энтеральные – гепатиты A и E, парентеральные – гепатиты B, C, D, G и др. Несмотря на то, что возбудители вирусных гепатитов относятся к различным таксономическим группам, их объединяет *гепатотропность*.

**Вирус гепатита A.** ВГА относится к пикорнавирусам. Это РНК-содержащий, просто организованный вирус диаметром 27-32 нм, сферической формы, имеет один серотип.

***Репродукция вируса*** схожа с репродукцией прочих пикорнавирусов. Вирус культивируют в различных культурах клеток приматов, но свежие изоляты с трудом развиваются в культуре клеток. Не вызывает цитопатического эффекта

ВГА устойчив к высокой температуре, он сохраняется при 600C в течение часа , при высыхании – до одного месяца ,при -200C сохраняется годами. Устойчив в окружающей среде .Инактивируется при кипячении в течение 5 минут. Чувствительны к действию 1% раствора гипохлорита.

**Источник инфекции и пути передачи.** Гепатитом A болеют преимущественно дети в возрасте от 4 до 15 лет. Источником инфекции является больной человек. Механизм заражения – фекально-оральный: передаются через воду, пищевые продукты, предметы обихода, грязные руки. 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.

**Патогенез и клинические проявления гепатита A.** После проникновения в организм человека энтеральным путем репродукция вируса происходит в кишечнике. Вирус гепатита А обладает гепатотропностью, через портальную вену они проникают в печень и реплицируется в цитоплазме гепатоцитов. Цитотоксические T-лимфоциты взаимодействуя с инфицированными гепатоцитами приводят к их лизису, в крови повышается содержание трансферазы и билирубина. Инкубационный период составляет 10-50 дней, чаще около месяца. Заболевание начинается остро с повышения температуры (380C и выше), диспептических нарушений (тошнота, рвота и др.) . Возможно появление *желтухи*  на первой неделе заболевания. У детей обычно бессимптомное течение гепатита А, у взрослых заболевание протекает тяжело. Заболевание продолжительностью 2-3 недели заканчивается выздоровлением.

**Микробиологическая диагностика гепатита A.** Вирусные антигены можно обнаружить в фекалиях больного с помощью иммунной электронной микроскопии. Выявить вирус в крови и фекалии возможно с помощью ПЦР. Антитела в крови выявляют с помощью ИФА. В начале заболевания в крови появляются IgM, которые сохраняются в организме в течение 3-6 месяцев.Появление антител IgG обеспечивает пожизненный иммунитет. Таким образом, определение антител IgM наиболее важный тест при диагностике гепатита А.

**Лечение и профилактика гепатита A.** Лечение. Этиотропной терапии нет, проводят симптоматическое лечение. Профилактика. Для специфической пассивной профилактики используют в основном *иммуноглобулин по эпидпоказаниям.* Иммунитет сохраняется около 3 месяцев. Для специфической активной профилактики разработана инактивированная культуральная концентрированная вакцина, а также *рекомбинантная вакцина*.

**Вирус гепатита B**

**HBs-антиген**

ВГВ имеет сложное антигенное строение. В липопротеиновой оболочке вируса находится *HBs-aнтиген* (от англ. *surface* - поверхностный) , который локализован в гидрофильном слое на поверхности вириона. HBs-антиген обнаруживается в крови не только в составе вирионов , но и в виде самостоятельных фрагментов. Впервые антиген был обнаружен в 1963 г. Б.Блумбергом в крови австралийских аборигенов, поэтому получил название «австралийского антигена». Присутствие HBs-антигена в крови свидетельствует об инфицированности организма ВГВ.

**HBc-антиген, HBe-антиген, HBх-антиген.** Сердцевинный *HBc-антиген* (от англ. *cоre* - сердцевина) никогда не обнаруживается в свободном состоянии в крови. Его можно обнаружить в зараженных вирусом гепатоцитах. *HBe-антиген* (от англ. *envelоpe* – оболочка) также является сердцевинным антигеном, производным HBc-антигена. Появление HBe-антигена в крови связано с репликацией вируса в гепатоцитах. *HBх-антиген* – опосредует злокачественную трансформацию клеток печени и можно обнаружить в крови. Этот антиген связывает белок p53,который выполняет функцию супрессора опухолевого роста.

**Репродукция.** После адсорбции на поверхности гепатоцитов через HBs- антиген вирус проникает в клетку посредством эндоцитоза. После депротеинизации, вирусная ДНК-проникает в ядро гепатоцита, где происходит достраивание неполной плюс-нити ДНК и формирование двухцепочечной вирусной ДНК. На двухцепочечной вирусной ДНК происходит синтез мРНК и прегеномной РНК. Полимераза вируса за счет ревертазной активности синтезирует на прегеномной РНК полноценную минус-нить ДНК. В дальнейшем минус-нить служит матрицей для синтеза неполной плюс-нити ДНК. Сердцевина вируса приобретает оболочку и HBs-антиген при отпочковывании через мембрану комплекса Гольджи. Вирион выходит из клетки экзоцитозом.

**Интеграция.** Интегративная инфекция сопровождается интеграцией кольцевой ДНК вируса в хромосому гепатоцита с образованием *провируса*. При этом наблюдается синтез HBs-антигена и обнаружение его в крови. В крови также обнаруживаются *HBsAg*-содержащие *сферические* ( диаметром 22нм) или *нитевидные* (длиной 50-330нм) частицы. Они не обладают инфекционностью, но высокоиммуногенны.

**Культивирование.** BГВ не культивируется на куриных эмбрионах и некоторых культурах клеток. ВГВ культивируется только в культуре клеток, полученной из ткани первичного рака печени, в виде персистирующей инфекции, без оказания цитопатического эффекта и с малым накоплением вирионов. К вирусу чувствительны приматы: шимпанзе, гориллы, орангутанги, которые используются в качестве экспериментальной модели.

**Резистентность к условиям внешней среды.** BГВ отличается высокой устойчивостью к факторам окружающей среды и дезинфицирующим веществам. Температуру 370C выдерживает около часа, в высушенном состоянии при 250C стабилен в течение недели. Температуру -200C выдерживает более 10 лет. При нагревании до 1000C в течение 5 мин сохраняет инфекционную активность. Под действием 0,5% гипохлорита инактивируется в течение 3 мин. Термоустойчивость вируса повышается если он находится в крови,т.к. вирус защищен белками крови. В связи с этим, для обеззараживания крови используют гипохлорит в высоких концентрациях (5%) .

**Источник инфекции и пути передачи.** Источником инфекции являются вирусоносители и больные люди. Основной путь передачи вируса гепатита B – парентеральный. У инфицированных пациентов вирус встречается во всех биологических жидкостях. Заражение происходит при парентеральных манипуляциях, переливании крови и при введении препаратов из крови, а также при половых контактах. BГВ передается трансплацентарно от матери плоду и при прохождении плода через родовые пути.

**Патогенез заболевания.** Инфекционный процесс наступает после проникновения вируса в кровь. Инкубационный период 3-6 месяцев. Место первичной репликации точно не установлено. Размножение вируса в гепатоцитах происходит через две недели после инфицирования. ВГВ из крови эндоцитозом проникает в гепатоцит. После проникновения вируса в гепатоцит начинается его репликация за счет достраивания плюс-нити ДНК до полноценной структуры, после чего возможно развитие интегративной и продуктивной типов инфекций.

* **Интегративная инфекция** сопровождается интеграцией кольцевой ДНК вируса в хромосому гепатоцита с образованием *провируса*. При этом наблюдается синтез HBs-антигена. Клинически это проявляется *вирусоносительством,* показателем которого является обнаружение в крови HBs-антигена.
* В процессе **продуктивной инфекции** происходит формирование новых вирусных частиц. Клинически это проявляется активным инфекционным процессом в виде острого или хронического гепатита. Вирус сам не обладает цитолитическим эффектом и не разрушает гепатоцит. Повреждение опосредуется Т-лимфоцитами, которые взаимодействуя с инфицированными гепатоцитами, вызывают их лизис.

**Клиника заболевания.**

* **Острая форма**. К основным клиническим симптомам относятся поражения печени, диспептические нарушения, головная и мышечная боль, повышение уровня желчных пигментов в крови и моче и в большинстве случаев развитие желтухи. Возможны также безжелтушные формы заболевания. Острый гепатит в 5-10% случаев переходит в хроническое течение , с развитием цирроза и пожизненного носительства вируса гепатита В.
* **Хроническая форма .** Различают две формы: персистирующий и хронический активный гепатит. Хронический персистирующий гепатит характеризуется умеренным течением и сопровождается незначительным повышением в крови печеночных ферментов. Для хронического активного гепатита характерно тяжелое течение, в некоторых случаях проявляется в виде острого гепатита *.*  Хроническая форма гепатита B приводит к острой печеночной недостаточности, циррозу и первичной карциноме печени, приводящими к летальному исходу.

**Микробиологическая диагностика.** Микробиологическая диагностика основана на выявлении в сыворотке крови больного гепатитом В антигенов и антител с помощью ИФА,а также обнаружения вирусной ДНК методом ПЦР. HBs-антиген определяется в крови через 2-6 недель после проявления клинических и биохимических признаков заболевания и обычно исчезает через 6 месяцев. При хроническом вирусоносительстве HBs-антиген присутствует в сыворотке крови больного дольше 6 месяцев - в течение многих лет. Обнаружение анти-HBc-IgM антител в период клинических симптомов заболевания указывает на репликацию вируса. HBe-антиген обнаруживается вскоре после появления клинических симптомов заболевания. При хроническом вирусоносительстве aнти-HBe-aнтитела циркулируют в сыворотке крови больного более чем 6 месяцев.

**Лечение.** Для противирусного лечения гепатита B используют рекомбинантный *aльфа-интерферон*, однако этот препарат обеспечивает длительную ремиссию только у 35% пациентов. Несмотря на то, что *ламивудин,* являющийся ингибитором ревертазы, уменьшает уровень ДНК вируса, после прекращения его приема или в результате развившейся резистентности может наблюдаться возобновление репликации вируса.

**Профилактика.** Важнейшей и наиболее эффективной мерой профилактики гепатита В является предотвращение попадания вируса при парентеральных манипуляциях и переливаниях крови (применение одноразовых шприцев, систем переливания крови, инструментов, проверка на гепатит В по наличию HBs-антигена в крови доноров крови, органов и тканей, используемых для трансплантации и искусственного обсеменения). Специфическая профилактика осуществляется рекомбинантной генно-инженерной вакциной, содержащей HBs-антиген. Вакцинации подлежат все новорожденные в первые 24 часа, далее – по календарю прививок. Среди взрослого населения трехкратной вакцинации подвергаются лица , относящиеся к группе высокого риска заражения гепатитом B. Длительность поствакцинального иммунитета – не менее 7 лет. В случае риска заражения (при контакте с инфицированным материалом) используется содержащий высокий титр антител против ВГВ *специфический иммуноглобулин,* обычно в комбинации с вакциной

**Вирус гепатита D**

**Вирус гепатита D** является сателлитом вируса гепатита B, в отдельности не вызывает заболевания. Вирус можно обнаружить у некоторых пациентов с гепатитом B. НDV не классифицирован **.** Вирион сферической формы диаметром 35-37 нм. Поверхностный HBs-антиген формирует его наружную оболочку. Геном вируса образует однонитевая кольцевая минус-РНК. РНК-геном вируса гепатита D очень мал и кодирует только сердцевинный белок, называемый дельта-антиген. Вирус является сателлитом, не способным к самостоятельной репродукции. Вирус может реплицироваться только в клетке, уже инфицированной вирусом гепатита В, поскольку вирус гепатита D использует поверхностный HBs-антиген вируса гепатита В.Соответственно, моноинфекция вирусом гепатита D абсолютно невозможна. При одновременном инфицировании гепатит протекает значительно тяжелее.

Источником инфекции являются носители вируса гепатита B, заражение аналогично инфицированию вирусом гепатита B . Инкубационный период длится 2-12 недель. Одновременное инфицирование HВV и НDV – ***коинфекция***  приводит к развитию умеренной формы болезни. Инфицирование НDV больных хронической формой гепатита – ***суперинфекция***  утяжеляет течение инфекции, приводя к развитию острой печеночной недостаточности и цирроза печени (фульминантный гепатит).

**Диагностика гепатита D.** Диагностика основана на определении дельта-антигена и антител (анти-НDV IgM) с помощью ИФА в сыворотке крови больного. РНК вируса выявляют методом ПЦР.

**Вирус гепатита C**

Вирус гепатита C (НCV) относится к семейству *Flaviviridae* роду *Hepacivirus* . Вирус гепатита С, схожий по структуре с другими вирусами семейства *Flaviviridae*, сложноустроенный сферической формы диаметром 50-60 нм. Геном образует однонитевая плюс-РНК. Нуклеокапсид снаружи окружен двухслойной липопротеиновой оболочкой, которая содержит на своей поверхности гликопротеины E1 и E2 (от англ. *envelоpe* - оболочка).Выделяют ***6 генотипов*** ,которые в свою очередь подразделяются на 100 субтипов. По последовательности нуклеотидов генотипы отличаются между собой более чем на 25%, а субтипы - на 15-25%. Наиболее часто распространены 1-4-ый генотипы вируса гепатита С

**Репродукция.** Репродукция вируса гепатита C происходит в цитоплазме гепатоцитов клетки-хозяина. Вирус проникает в клетку путем рецептор-зависимого эндоцитоза. В последующем происходит слияние вирусной оболочки с мембраной эндосомы. Геномная РНК участвует в синтезе полипротеина. В результате расщепления полипротеина вирусными и клеточными протеазами происходит формирование структурных и неструктурных белков вируса. Созревание происходит путем почкования не через плазматическую мембрану, а через мембраны эндоплазматической сети. Зрелые вирионы собираются во внутриклеточных вакуолях.

**Культивирование.** Вирус не культивируется на куриных эмбрионах, не обладает гемолитической и гемагглютинирующей активностью. В качестве экспериментальной модели заражают шимпанзе. Вирус трудно адаптируется к культивированию в культуре клеток. Чувствителен к эфиру, детергентам, УФ-лучам, нагреванию до 500C.

**Источник инфекции и пути передачи.** Источник инфекции – вирусоноситель и инфицированный человек. Заражение вирусом гепатита С аналогично заражению ВГВ. Трансплацентарное заражение ВГС происходит реже (3-10% случаев), не установлено случаев заражения через материнское молоко. Приблизительно 7-8% случаев заражения приходится на половой путь передачи.

**Патогенез и клинические проявления заболевания.** Инкубационный период составляет 6-7 недель. Патогенез гепатита С связан с поражением печени вследствие размножения вируса в гепатоцитах. Клиническое течение гепатита С более легкое, чем гепатита В. Заболевание часто протекает в субклинической форме. В 20-30% случаев заболевание сопровождается желтухой, в 10-20% - развиваются неспецифические симптомы: температура, анорексия, слабость, боли в области живота. Часто встречаются безжелтушные формы, выявить которые можно по увеличению аланинтрансаминазы в крови. У 70-90% больных развивается *хронический гепатит*, среди которых отмечается *хронический активный гепатит* и приблизительно в 10-20% случаев *цирроз*, реже развивается *гепатоцеллюлярная карцинома.* Призаражении*,* вызванном *3 генотипом* наиболее часто наблюдаются случаи самоизлечения*. 4 генотип* вызывает острое заболевание, склонное к переходу в хроническую форму

**Микробиологическая диагностика.** Серологическое исследование направлено на определение антител с помощью ИФА. У 50-70% лиц антитела к ВГС появляются одновременно с развитием клинических признаков, в остальных случаях они появляются спустя 3-6 недель и сохраняются в крови очень долго (более 25 лет). Обнаружение в крови больного вирусной РНК проводят с помощью реал-тайм ПЦР. Этим методом возможно определить генотип вируса гепатита С.

**Лечение**. В настоящее время для лечения гепатита C применяют комбинацию *альфа-интерферона и рибавирина*. У некоторых пациентов такое лечение является эффективным (50%). Вирус гепатита С  *1 генотипа* в меньшей степени реагирует на воздействие интерферона и рибавирина. Пациенты, инфицированные вирусом гепатита *2-генотипом* С несколько легче поддаются лечению.

**Вирус гепатита E**

**Вирус гепатита E (HЕV) относится к неизвестному семейству, роду *Hepevirus* .Вирус безоболочечный, сферической формы диаметром 30-40 нм. Геном – однонитевая плюс-РНК.**

**Гепатит E (патогенез).** Источник инфекции – больные люди, также может передаваться через некоторых животных (грызуны, кошки, свиньи и др.).

**Эпидемиология** заболевания во многом аналогична гепатиту A , путь передачи – алиментарный, в основном через воду. Инкубационный период не превышает 2-6 недель. Заболевание сопровождается умеренным поражением печени, интоксикацией, реже желтухой. Инфицирование беременных может закончиться летально. После перенесенного заболевания формируется стойкий иммунитет.

**Вирус гепатита G**

**Вирус гепатита G как и HСV относится к семейству *Flaviviridae* роду *Hepacivirus*. Известно 5 генотипов вируса (A, B, C, D, E).**

**Медленные вирусные инфекции. Микробиологическая диагностика ВИЧ-инфекции (вирус иммунодефицита человека). Онкогенные вирусы. Прионные инфекции**

**Семейство *Retroviridae* (ретровирусы)**

Семейство *Retroviridae* состоит из одноцепочечных РНК-содержащих вирусов. Название семейства дано в связи с ферментом (РНК-зависимая ДНК-полимераза, или обратная транскриптаза, или обратная транскриптаза), обеспечивающим синтез ДНК из РНК, содержащейся в вирионах. Ретровирусы имеют сферическую форму, размер 80-110 нм. Ядро вириона состоит из спирального нуклеопротеина, окруженного икосаэдрическим капсидом, снаружи окруженного липидной мембраной. На поверхности наружной оболочки имеются выпячивания гликопротеинов. В центре ядерной части характерно наличие вирусного генома и связанной с ним обратной транскриптазы. Геном состоит из двух идентичных линейных РНК с положительной цепью.

**Репродукция.** Адсорбированные посредством гликопротеинов на поверхности клетки вирусы, проникают в нее путем эндоцитоза. После высвобождения из мембран комплементарная ДНК, синтезированная на вирусной РНК с помощью вирусспецифического фермента обратной транскриптазы, интегрируется в геном клетки-хозяина и сохраняется там в виде провируса. фермент ДНК-зависимая РНК-полимераза клетки-хозяина на матрице ДНК провируса синтезирует вирусную РНК, а также матричную РНК, обеспечивающую синтез вирусных белков. Информационная-РНК обеспечивает синтез вирусных белков в рибосомах клетки-хозяина, и, наконец, вирус, образовавшийся в результате соединения вирусной РНК и белков, покидает клетку путем почкования.

**Классификация ретровирусов.** Семейство *Retroviridae* состоит из 7 родов с многочисленными представителями. Большинство из них вызывают злокачественные опухоли (рак, саркому, лейкемию и др.) у различных животных. Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1, ВИЧ-2) и Т-лимфотропные вирусы человека (ТЛВЧ-1 и ТЛВЧ-2) имеют большее значение в патологии человека.

**Вирус иммунодефицита человека.** Вирус иммунодефицита человека — ВИЧ (на английском языке Human Immunodeficiencyvirus — HIV) — лимфотропный вирус из рода Lentivirus семейства Retroviridae. ВИЧ вызывает ВИЧ-инфекцию, приводящую к синдрому приобретенного иммунодефицита - СПИДу.

**Строение ВИЧ.** ВИЧ представляет собой РНК-содержащий сферический вирус диаметром примерно 100 нм. Его структура аналогична другим ретровирусам. Имеет наужную двухслойную липидную мембрану. Эта мембрана содержит отростки гликопротеина gp160 (молекулярная масса 160 кДа). gp160 состоит из двух субъединиц - gp120 с молекулярной массой 120 кДа, расположенной в эпимембранно на поверхности вириона, и gp41 (молекулярная масса 41 кДа), которая проходит через мембрану вируса и находится в трансмембранно. Поверхностный белок gp 120 вируса имеет 5 вариабельных доменов (V), обеспечивающих антигенные вариации его разных изолятов. Благодаря наличию этой области вариабельность ВИЧ в сто раз выше, чем у вируса гриппа.

Ядро вириона имеет конусообразную форму и состоит из капсидных белков р24, белков матрикса р17 и белков протеаз р10. Основная часть содержит фермент обратную транскриптазу, как и у других ретровирусов. Геном состоит из двух идентичных линейных РНК с положительной цепью и имеет четыре основных структурных гена (gag, pro, pol, env), 7 регуляторных и функциональных генов (tat, rev, nef, vif, vpr, vpu, vpх). Ген gag (англ., групповой антиген) кодирует коровые белки, ген про (англ., protease) кодирует белки протеазы, ген pol (англ., полимераза) кодирует обратную транскриптазу, а ген env (англ., конверт - мембрана ) кодирует гликопротеин gp160.

**Репродукция ВИЧ.** Репродукция ВИЧ аналогична репродукции других ретровирусов, но в отличие от онкогенных ретровирусов ВИЧ может лизировать клетку-хозяина. Клетки с рецепторами CD4 на своей поверхности являются клетками-мишенями для ВИЧ. Вирус преимущественно повреждает Т-лимфоциты, а также макрофаги и дендритные клетки моноцитарного ряда, глиальные клетки нервной ткани и другие клетки. После соединения белков gp120 вируса с рецепторами CD4 на поверхности этих клеток они проникают внутрь клетки.

**Культивация ВИЧ.** ВИЧ культивируют в культуре Т-лимфоцитов периферической крови и культуре моноцитов.

**Типы ВИЧ.** По структуре и антигенным характеристикам выделяют 2 типа вируса - ВИЧ-1 и ВИЧ-2. По разнообразию гена Env ВИЧ-1 подразделяют на три группы (М, N и О). Более распространенная группа M имеет десять генотипов или подтипов (A-J). ВИЧ-2 делится на 5 подтипов (А-Е).

**Устойчивость ВИЧ к факторам окружающей среды.** ВИЧ неустойчив к физическим и химическим факторам окружающей среды. 50% спирт, 0,5% лизол, 0,5% формалин, 0,3% перекись водорода инактивируют вирус в течение 10 минут. 56 С разрушается за 10 мин, а при 100 С - мгновенно. Однако вирус может храниться в высушенном состоянии, в крови неделями, а в донорской крови - годами.

**Пути заражения ВИЧ.**

* Половой:

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

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

от ВИЧ-инфицированной матери ребенку во время беременности и родов (вертикальный);

* + во время грудного вскармливания (горизонтальный).

**Вероятность передачи ВИЧ-инфекции (ВОЗ)**

|  |  |
| --- | --- |
| **Путь передачи** | **Вероятность передачи, %** |
| **Переливание крови** | **92,5** |
| **Передача ВИЧ от матери ребенку** | **15 - 30** |
| **Использование общих игл и шприцев для введение наркотиков** | **0,8** |
| **Анальный половой контакт: пассивный партнер** | **0,5** |
| **Чрезкожный укол иглой** | **0,3** |
| **Контакт со слизистой** | **0,1** |
| **Вагинальный половой контакт: женщины** | **0,15 – 1,01** |
| **Анальный половой контакт: активный партнер** | **0,065** |
| **Вагинальный половой контакт: мужчины** | **0,01 - 0,15** |
| **Оральный половой контакт: пассивный партнер** | **0,01** |
| **Оральный половой контакт: активный партнер** | **0,005** |

**Патогенез ВИЧ-инфекции.** На ранних этапах ВИЧ-инфекции важное значение имеет тропизм ВИЧ к клеткам моноцитарно-макрофагальной системы. Размножение ВИЧ в моноцитах/макрофагах, в отличие от хелперных клеток, не приводит к их разрушению. Происходит диссеминация вируса и образуются синтицийобразующие мутанты вируса. Вирус также инфицирует астроциты мозга, эпителий шейки матки, почечный эпителий, эпителий кишечника, эндотелий капилляров мозга, клетки роговицы глаза. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции основное значение имеет резкое уменьшение CD4 лимфоцитов - главного фактора патогенеза, что приводит к прогрессирующей иммуннологической недостаточности, т.е. к СПИДу.

**Клиническая классификация ВИЧ-инфекции.** Инкубационный период от момента заражения до клинических проявлений острой инфекции или выработки АТ – от 3 нед до 3 мес. Стадия первичных проявлений (острый ретровирусный синдром) - около года. Субклиническая стадия, медленное развитие иммунодефицита, длит 6-7 лет(асимптоматический период). Стадия вторичных заболеваний, значительный иммунодефицит, заканчивающаяся через 10-12 лет после начала болезни. Терминальная стадия, проявляющаяся необратимым течением вторичных заболеваний (СПИД)

**Клинические проявления ВИЧ-инфекции.** СПИД — заболевание с полиморфными клиническими проявлениями, длительным течением и высокой летальностью, характеризующееся преимущественно поражением иммунной системы. После заражения развитие клинических симптомов, то есть СПИД, может начаться через 10 лет.

* Первичная инфекция сопровождается вирусемией в течение 2-3 мес. В этот период у большинства больных появляются симптомы, схожие с мононуклеозом, значительно снижается количество CD4-лимфоцитов. Ранние признаки инфекции неспецифичны и включают утомляемость, головные боли, тошноту, сыпь и ночную потливость.
* В дальнейшем за счет развития иммунного ответа виремия снижается, количество лимфоцитов CD4 восстанавливается, но вирус сохраняется в инфицированных клетках лимфатических узлов. Этот период может длиться до 10 лет без клинических признаков. Несмотря на это, продолжается активная репликация вируса в клетках-мишенях, особенно в CD4-лимфоцитах, что приводит к манифестной инфекции - СПИДу.

СПИД сопровождается тяжелыми вторичными инфекциями и необычными опухолями (особенно саркомой Капоша) на фоне угнетения иммунной системы. В этот период количество вируса в крови больных достигает максимума. Одним из самых ранних признаков СПИДа у взрослых является хроническая диарея, которая приводит к прогрессирующей потере веса. Слизистые оболочки полости рта, особенно языка, характеризуются волосатой лейкоплакией и белыми пятнами с проявлениями кандидоза, а также лимфаденопатией. После появления клинических симптомов болезнь обычно приводит к летальному исходу в течение 2 лет при отсутствии лечения.

К числу наиболее частых проявлений СПИДа относятся ***оппортунистические инфекции***, вызываемыее различными микроорганизмами - простейшими (Tochoplasma gondii, рода Cryptosporidium), грибами (Pneumocystis jiroveci, Candida albicans, Cryptococcus neoformans), бактериями (Mycobacterium avium-intracellulare, Listeria monocytogenes, Nocardia asteroides), вирусами (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус ветряной оспы и др.).

***Злокачественные опухоли.*** Еще одним проявлением угнетения иммунной системы у больных СПИДом являются злокачественные опухоли. Лимфомы, саркома Капоша, лимфома Беркитта, вызываемые преимущественно вирусами, у больных СПИДом встречаются в тысячи раз чаще, чем у остальных людей.

**Диагностика ВИЧ-инфекции.** Диагностика ВИЧ-инфекции проводится в трех основных направлениях:

* Этиологическая диагностика – установление факта инфицированности ВИЧ путем выявления в организме специфических маркеров инфицирования этим вирусом;
* Нозологическая диагностика – выявление признаков развития иммунодефицита, в частности, снижение количества СD4+ клеток в крови;
* Дополнительная диагностика – выявление характерных осложнений ВИЧ-инфекции, в частности, маркеров вторичных инфекций и опухолей.

**Этиологическая (специфическая) диагностика ВИЧ-инфекции.** Методы специфической диагностики ВИЧ-инфекции:

* Серологические – основаны на выявлении в крови антигенов ВИЧ и антител к этим антигенам
* Молекулярно-генетические – основаны на обнаружении в крови и других биожидкостях и тканях фрагментов генома ВИЧ

**ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ.**

* Этиотропная (антиретровирусная) терапия - АРТ
* Патогенетическая терапия
* Лечение оппортунистических и СПИД-ассоциированных заболеваний
* Антиретровирусные препараты. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)
  + механизм действия: аналоги нуклеозидов (“подложный стройматериал”), нуждаются в активации внутри клеток
  + в настоящее время одобрено 7 препаратов
* Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)
  + механизм действия: неконкурентные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
  + в настоящее время одобрено 3 препарата
* Ингибиторы протеазы (ИП)
  + механизм действия: ингибирование протеазы ВИЧ
  + в настоящее время одобрено 7 препаратов
* Ингибиторы фузии

**Онкогенные вирусы**

Онкогенные вирусы вызывают развитие различных опухолей у животных и человека, вызывая трансформацию нормальных клеток. Этиологическая роль вирусов в онкогенезе, т. е. опухолевой трансформации клеток, впервые была продемонстрирована в 1910 г. П. Раусом на примере куриной саркомы. В 1946 г. Л.А. Зильбер выдвинул вирусогенетическую теорию происхождения опухолей в «Вирусной теории происхождения злокачественных опухолей». Согласно этой теории, интеграция вирусного генома в хромосому клетки-хозяина необходима для опухолевой трансформации клетки.

**Механизм вирусного онкогенеза.** Онкогены (onc-гены) в геноме всех клеток человеческого и животного организмов кодируют белки, обеспечивающие онкогенную трансформацию клетки. В нормальных здоровых клетках эти онкогены неактивны — в протоонкогенной форме. Различные мутагенные факторы - химические факторы, лучи, а также онкогенные вирусы активируют протоонкогены и вызывают онкогенную трансформацию. Включение ДНК-провируса в геном клетки вызывает активацию гена onc, что приводит к трансформации клетки.

* Мутация генов-супрессоров опухолей (анти-онкогенов) в клетках или комбинация или блокада белков, кодируемых этими генами.
* Ген Rb (по-английски ретинобластома) в норме контролирует пролиферацию клеток, и при его мутации наблюдается ретинобластома (опухоль, развивающаяся из сетчатки глаза). Вирусы папилломы человека и вирус SV40 синтезируют белок, который связывает и блокирует белок, кодируемый геном Rb
* Ген р53 кодирует синтез белка-супрессора опухоли (белка р53). Вирусы папилломы человека синтезируют белок, который связывает и блокирует белок р53. Мутация гена р53 наблюдается в опухолевых клетках более чем у половины онкологических больных.

**Онкогенные ДНК-вирусы**

* **Вирус контагиозного моллюска** из семейства Pox*viridae* вызывает эритематозные узелки на коже лица, шеи, век и половых органов.
* **Семейство герпесвирусов.** Онкогенез у людей был связан с вирусом простого герпеса типа 2 (ВПГ-2), вирусом Эпштейна-Барр (EBV) и вирусом герпеса человека типа 8 (ВИЧ-8).
* **Вирус простого герпеса типа 2 (ВПГ-2)** является потенциальной причиной рака шейки матки у женщин.
* **Вирус Эпштейна-Барра (EBV)** связан с лимфомой Беркитта, опухолью, наблюдаемой в области половых органов у детей и подростков в африканских странах.
* Вирус герпеса человека 8 типа - IHV-8, являясь лимфотропным вирусом, вызывает у больных СПИДом саркому Капоши и опухоли сосудов.
* **Семейство аденовирусов.** Некоторые аденовирусы человека вызывают саркому у новорожденных песчанок и трансформируют культуру клеток грызунов. Данных о способности аденовирусов вызывать опухоли у человека нет.
* Семейство ***Hepadnaviridae*** (вирус гепатита В). Вирус гепатита В вызывает первичный рак печени. Опухолевой процесс наблюдается у хронических вирусоносителей.
* Известно более 100 видов вирусов, относящихся к семейству ***Papillomaviridae***, большинство из которых вызывают доброкачественные бородавки, папилломы и кондиломы в области половых органов, слизистых оболочек дыхательных и пищеварительных путей, а также на коже.
* Семейство полиомавирусов включает два вируса, вызывающих заболевания у человека, — ВК-вирус и ***JC-виру***с (вирусы названы по инициалам людей, от которых они были впервые выделены), а также обезьяний вирус (обезьяний вирус-40, SV-40), вызывающий острый вакуолизирующий нефрит у обезьян. ВК- и JC-вирусы кодируют Т-антиген (лат.tum, опухоль) и вызывают онкогенную трансформацию в клетках грызунов, а также опухоли у новорожденных мышей.

**РНК-содержащие онкогенные вирусы** относятся к семейству *Retroviridae*. Большинство представителей 7 родов, входящих в это семейство, обладают онкогенными свойствами. РНК-онкогенные вирусы представляют собой вирусы со сложной структурой. Вирионы состоят из ядра, окруженного липопротеиновой мембраной с выступами. По величине и форме выпячиваний, а также локализации ядра вирусы делятся на 3 морфологических типа - типы В, С и D. Большинство онкогенных вирусов относятся к типу С. Этот тип распространен среди рыб, рептилий, птиц, млекопитающих, в том числе человека. Вирусы типа B вызывают рак молочной железы у мышей. Некоторые онковирусы обезьян, а также вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) относятся к типу D.

Семейство *Retroviridae* включает около 150 типов вирусов, вызывающих опухоли у животных, из которых только 4 типа вызывают опухоли у человека: HTLV-1, HTLV-2, ВИЧ-1, ВИЧ-2. Т-лимфотропные вирусы человека (Human T-lymphotropic virus, HTLV) относятся к роду Deltaretrovirus семейства Retroviridae. Доказана этиологическая роль этих вирусов, повреждающих преимущественно CD4-лимфоциты, в опухолевых процессах у человека. Из этих вирусов HTLV-1 вызывает Т-клеточный лейкоз, а HTLV-2 вызывает волосатоклеточный лейкоз. Оба вируса передаются трансфузионным и трансплацентарным путями. Заболевания, вызываемые этими вирусами, заканчиваются медленным развитием (скрытый период до 20 лет) и летальным исходом. Патогенез и течение инфекции напоминают ВИЧ-инфекцию, так как при этой инфекции также повреждается иммунная система. Возможно определение антител к вирусам в сыворотке крови больных.

**Медленные вирусные инфекции.** Некоторые хронические дегенеративные заболевания центральной нервной системы, длящиеся медленно (годами), вызываются классическими вирусами. Например, вирус кори иногда вызывает YSPE, вирус эпидемического паротита вызывает прогрессирующий паротитный панэнцефалит и т. д. Некоторые из этих заболеваний (например, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, туберкулез и др.) вызываются необычными инфекционными агентами — прионами. Латентный период указанных заболеваний необычайно длительный, обычно длится месяцы или годы, непрерывно прогрессирует и обязательно приводит к летальному исходу.

**Возбудители медленных вирусных инфекций.** Медленные вирусные инфекции у человека вызывают вирусы кори, эпидемического паротита, JC-вирус из семейства Poliomaviridae и др. К возбудителям типичной медленной вирусной инфекции у животных относятся вирусы Visna и Maedi, принадлежащие к роду Lentivirus семейства Retroviridae. Вирус висны заражает геном клеток в виде ДНК-провируса в виде интеграции. Болезнь поражает все внутренние органы овец, патологические изменения возникают особенно в головном мозге, легких и ретикулоэндотелиальной системе. Заболевания, подобные медленным вирусным инфекциям, также вызываются прионами.

CELLULAR PRION PROTEIN

Клеточная нормальная изоформа прионного белка с м.м 35 кДа детерминируется геном на 20-ой хромосоме. Нормальный PrP c  заякорен в мембране, чувствителен к протеазе. Регулирует передачу нервных импульсов, суточные циклы, процессы окисления, участвует в метаболизме меди в ЦНС и регуляции деления стволовых клеток костного мозга. Обнаруживается в селезенке, ЛУ, коже, ЖКТ и фолликулярных дендритных клетках

SCRAPIE PRION PROTEIN

Патологические измененные изоформы прионного белка. Устойчивы к протеолизу, излучениям, высокой температуре, формальдегиду, не вызывает воспаления и иммунного ответа. Гидрофобный глобулярный белок способный образовывать агрегаты с PrP c на поверхности клетки и в результате превращаться PrP sc. Патологическая форма накапливается в нейронах, вызывает амилоидоз, астроцитоз. Образуются фибриллы, агрегаты белка, амилоидные бляшки и губкообразные изменения мозга.

ПРИОННЫЕ ИНФЕКЦИИ

ГРУППА ПРОГРЕССИРУЮЩИХ НАРУШЕНИЙ ЦНС ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ, СИМПТОМЫ КОТОРЫХ ПРОДОЛЖАЮТСЯ ОТ НЕСКОЛЬКИХ МЕСЯЦЕВ ДО НЕСКОЛЬКИХ ЛЕТ. ЗАКАНЧИВАЮТСЯ ЛЕТАЛЬНО.

Передаются

* Алиментарным
* Гемотрансфузионным
* Через иммунобиологические препараты

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Типы** | **Клинический синдром** | **причина возникновения** |
| **Приобретенные инфекционные**  **наследственные семейные** | **куру** | **Ритуальный каннибализм** |
| **Ятрогенная БКЯ** | **Инфицирование внутримозговым электродом, пересадка мозговой оболочки** |
| **Новый вариант БКЯ** | **Инфицирование от зараженных ГЭ животных** |
| **Синдром Герстманна-Штреусслера** | **Мутации в гене *PrP c*** |
| **Наследственная смертельная бессонница** | **Мутации в гене *PrP c*** |
| **Наследственная БКЯ** | **Мутации в гене *PrP c*** |
| **спорадические** | **Спорадическая наследственная бессонница**  **Спорадическая БКЯ** | **Спонтанная конверсия нормального**  ***PrP c* в патологический**  ***PrP sc***  **или соматическая мутация** |

Куру – прионная болезнь распространенная среди папуасов. Передается пищевым путем в результате ритуального каннибализма. Сопровождается поражениями ЦНС – нарушение движений, походки, ознобом и эйфорией. Через год больной погибает

Синдром ГШШ –наследственное прионное заболевание, протекает с деменцией, гипотонией, нарушением глотания, дизартрией. Нередко носит семейный характер. Инк.период от 5 до 30 лет. Может продолжаться от 5 до 13 лет

БКЯ –передается алиментарно (мясо, мозг больных коров ); при трансплантации тканей, медицинских манипуляциях, использовании плохо простерилизованных инструментов. Протекает в виде деменции, зрительных и мозжечковых нарушений и двигательных расстройств. Смерть наступает через 4-5 месяцев ( при классическом варианте), более чем через год ( при новой варианте БКЯ)

Скрепи – прионная болезнь овец и коз ( чесотка) протекает с поражением ЦНС, нарушением движений, сильным зудом и заканчивается гибелью животного

Губкообразная энцефалопатия КРС характеризуется поражением ЦНС, нарушением координации движения и гибелью. Инкубационный период от 1.5 до 15 лет. Наиболее инфицированы головной, спинной мозг и глазные яблоки

Наследственная смертельная инсомния – аутосомно-доминантное прогрессирующее заболевание с бессонницей, гиперреактивностью, тремором, атаксией, миоклониями, галлюцинациями, нарушениями сна. Смерть происходит от СС недостаточности

**Диагностика основана на:**

* **Губкообразных поражениях мозга**
* **Отсутствие инфильтратов ( воспаления)**
* **Окраска биоптатов на амилоид**
* **С помощью ИФА, ИБ обнаружение белковых маркеров в СМЖ**
* **ПЦР**

**Профилактика.**

* Для обезвреживания инструментов :
* Автоклавирование при 135° С 18 минут; при 121°С 1 час)
* Сжигание
* Обработка отбеливателем и раствором *NaOH*
* Введение ограничения на использование препаратов животного происхождения
* Запрещено производство гормонов гипофиза животного происхождения
* Ограничение трансплантации твердой мозговой оболочки
* Использование резиновых перчаток при работе с биологическим жидкостями