**Занятие 17**

**Микробиологическая диагностика инфекций, вызываемых вирусами группы арбовирусов (семейства Toqaviridae, Flaviviridae, Arenaviridae, Bunyaviridae, Reoviridae и Filoviridae) и семейства Rhabdoviridae.**

**Арбовирусы (arthropod-borne viruses) – экологическая группа вирусов, передающихся кровососущими переносчиками, которые также являются их резервуаром и природными хозяевам. *Большая часть арбовирусов относится к семействам Togaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae.***

**Робовирусы выделены в экологическую группу возбудителей нетрансмиссивных геморрагических лихорадок (от англ. *rodent-borne* вирусы рожденные грызунами)**

**Семейства Arenaviridae, Filoviridae**

**Семейство Togaviridae ( от лат. toga - плащ, или накидка) включает патогенные для человека р. Alphavirus (вирус Синдбис), р. Rubivirus ( вирус краснухи).**

**Репродукция.** Репродукция вирусов, попадающих в клетку, путем эндоцитоза рецепторов происходит в цитоплазме клетки-хозяина. Все процессы синтеза вирусоспецифических компонентов и образования нуклеокапсида происходят в рибосомах, связанных с мембранами эндоплазматического ретикулума. В результате соединения нуклеокапсида, липидного слоя и гликопротеинов вирион образуется и удаляется путем экзоцитоза в плазматической мембране клетки-хозяина. Зрелые вирионы отпочковываются от мембран клеток-хозяев.

**Классификация тогавирусов.** В патологию человека вовлечены два рода, входящие в род - Alphavirus и Rubivirus. Альфавирус, относящийся к экологической группе арбовирусов, вызывает заболевания, передающиеся членистоногими. Вирус краснухи относится к роду Rubivirus. краснухи, не относящийся к арбовирусам, передается воздушно-капельным путем.

**Род альфавирусов (альфавирусы).**

**Характеристики.** Альфавирусы культивируются в культуре HeLa, Vero, фибробластов куриных эмбрионов и проявляют выраженный цитопатический эффект. Универсальной моделью получения вирусов является заражение новорожденных белых мышей. Внутримозговое, подкожное и абдоминальное заражение белых мышей вызывает фатальный энцефалит и паралич. Благодаря антигенной специфичности поверхностных гликопротеинов Е1 вирионов все альфавирусы образуют 4 антигенных комплекса, которые различаются ИФА и HALR: вирусы венесуэльского, западного и восточного энцефаломиелита лошадей и вирусный комплекс леса Семлики.

**Источник инфекции и пути заражения.** Альфавирусы вызывают естественные зоонозные заболевания. В природных очагах резервуаром вируса являются позвоночные – птицы, грызуны, приматы и другие животные. При природных вспышках люди заражаются через укусы членистоногих. Вирус размножается в тканях и органах членистоногих, в том числе в слюнных железах.

**Патогенез альфавирусных инфекций.** Вирусы, попавшие в организм от кровососущих членистоногих, сначала размножаются в местных подкожных тканях и регионарных лимфатических узлах. Затем вирусы попадают в кровь и распространяются по всему организму, и в зависимости от характера возбудителя их дальнейшее размножение происходит в моноцитах и ​​макрофагах, эндотелии сосудов, легких, печени, мышцах и др. Попадая в центральную нервную систему, нейротропные вирусы вызывают дегенеративные изменения в клетках головного мозга, в результате чего возникает энцефалит.

**Клинические формы альфавирусных инфекций.**

* *лихорадка Синдбис.* Вирус-возбудитель был получен от комаров в деревне Синдбис в районе Каира (Египет). Заболевание начинается с лихорадки, головной боли, артралгий, кожной сыпи и продолжается 5-8 дней. Хотя имеет доброкачественное течение, при развитии артроза может перейти в хроническую форму и стать причиной инвалидности.
* *лихорадка леса Семлики.* Вирус-возбудитель был получен от комаров леса Семлики в Уганде. Заболевание спорадическое у людей и проявляется лихорадкой, энцефалитом и в некоторых случаях асептическим менингитом.
* *Лихорадка чикунгунья* широко распространена в странах с тропическим и субтропическим климатом, для нее характерны двухволновая лихорадка, интоксикация, миалгии, сильные боли в суставах, лимфаденопатия, макуло-папулезная сыпь, иногда менингеальные и геморрагические симптомы.
* *Энцефаломиелит лошадей.* Заболевания среди людей встречаются в основном во многих странах американского континента (Бразилия, Аргентина, Мексика, США, Канада и др.) и сопровождаются в основном симптомами энцефалита — помрачением сознания, головной болью, лихорадкой, параличами.

**Микробиологическая диагностика альфавирусных инфекций.**

* Вирусы могут быть обнаружены в крови на ранних стадиях заболевания, а позже в спинномозговой жидкости. Для этого белых мышей заражают интрацеребрально.
* Вирусы также можно получить путем инфицирования соответствующих клеточных культур патологическим материалом. Идентификацию альфавирусов проводят РН на мышах и культурах клеток, РТГА с эритроцитами, ИФР и ИФА.
* ПЦР используется в диагностике некоторых заболеваний.
* В сыворотке крови больных можно определить вируснейтрализующие и антигемагглютининовые антитела, которые образуются через несколько дней после заболевания и сохраняются в течение многих лет. Самым простым методом определения этих антител является тест РТГА. Определение вирусспецифических IgM в спинномозговой жидкости считается более чувствительным тестом.
* 4-кратные и более нарастание титра антител в двукратных сыворотках крови, взятых в начале заболевания и через 2-3 нед, также подтверждает диагноз.

**Семейство Flaviviridae (флавивирусы)**

Семейство *Flaviviridae* включает некоторые вирусы, ранее классифицированные как Togaviridae. Типичным представителем рода является вирус желтой лихорадки, относящийся к роду Flavivirus (с этим связано и название рода: латинское, flavus — «желтый»). Это семейство включает два рода, патогенных для человека: род Flavivirus включает возбудителей арбовирусных инфекций, а род Hepacivirus включает вирус гепатита С (HCV) и вирус гепатита G (HGV).

**Структура**. Флавивирусы представляют собой небольшие (40-60 нм) сферические вирусы с наружной оболочкой. Их геном состоит из линейной одноцепочечной положительной РНК, окруженной капсидом кубической симметрии. Нуклеокапсид содержит белок V2 и окружен внешней мембраной. Наружная мембрана содержит два белка (гликопротеина) — белок V3 на поверхности и белок V1 на внутренней стороне.

**Репродукция флавивирусов**. Вирусы проникают в клетку путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. Затем мембрана вируса сливается со стенкой вакуоли. Репродукция флавивирусов происходит в цитоплазме клетки-хозяина. Созревание происходит путем отпочковывания от мембраны эндоплазматического ретикулума, а не от плазматической мембраны, и зрелые вирионы накапливаются во внутриклеточных вакуолях.

**Культивирование флавивирусов.** Флавивирусы можно культивировать во многих первичных и перевиваемых культурах клеток человека и теплокровных животных, а также в культуре клеток членистоногих. Обладают слабым цитопатическим действием. Вирусы также культивируют путем инфицирования хорионаллантоисной оболочки и желточного мешка куриных эмбрионов. Универсальной моделью получения флавивирусов является внутримозговое заражение новорожденных мышей, вызывающее паралич у животных.

**Источник инфекции и пути заражения.** Флавивирусы, как и другие арбовирусы, вызывают естественные вспышки. Источником инфекции являются грызуны, птицы, летучие мыши, приматы и др. Инфекция передается членистоногими (комарами и клещами) другим животным и человеку. Большинство флавивирусов передаются комарами (желтая лихорадка, лихорадка денге, японский энцефалит, вирус Западного Нила), а некоторые (клещевой энцефалит, омская геморрагическая лихорадка) - клещами.

**Патогенез флавивирусных инфекций.** Вирусы, попадающие в организм в результате укусов кровососущих членистоногих, сначала размножаются в местных подкожных тканях и регионарных лимфатических узлах. Затем он переходит в кровь и распространяется по всему организму. В зависимости от особенностей возбудителя их дальнейшее размножение происходит в моноцитах и ​​макрофагах, в эндотелии сосудов, легких, печени, мышцах и др. Попадая в центральную нервную систему, нейротропные вирусы вызывают дегенеративные изменения в клетках головного мозга, в результате чего возникает энцефалит.

**Клинические формы флавивирусных инфекций.**

* ***Желтая лихорадка*** проявляется симптомами лихорадки, интоксикации, геморрагического синдрома, поражения печени и почек. Смерть может наступить в 20-50% случаев.
* Классическая форма ***лихорадки денге*** характеризуется лихорадкой, мышечными и суставными болями, особенно в коленном суставе, что вызывает изменение походки больного, пятнисто-папулезные высыпания, увеличение лимфатических узлов. Геморрагическая форма характеризуется кровоизлияниями и тенденцией к развитию шокового синдрома денге, который может закончиться летальным исходом примерно у половины больных.
* ***Клещевой энцефалит.*** Различают лихорадочную, менингеальную и очаговую клинические формы. Последний имеет более тяжелое течение, сопровождающееся параличом мышц шеи и верхнего пояса. У большинства больных клещевым энцефалитом, сопровождающимся длительной виремией, отмечается стойкая цереброгенная астения.
* ***Японский энцефалит (комариный энцефалит)*** может протекать от легких форм, сопровождающихся общетоксическим синдромом, до очень тяжелых форм, проявляющихся энцефалитом и менингоэнцефалитом. Летальность составляет около 30%. Неврологические и паралитические остаточные симптомы наблюдаются примерно у трети реконвалесцентов.
* ***Лихорадка Западного Нила*** имеет острое начало с высокой лихорадкой, головной болью, сыпью, похожей на скарлатину, и симптомами полиаденита. В большинстве случаев (80%) заболевание имеет бессимптомное течение, только в 20% случаев отмечается лихорадка и примерно в 1% случаев заболевание сопровождается признаками менингита, а также энцефалита, что ***приводит к парезу, параличу и смерти.***
* ***Омская геморрагическая лихорадка*** — заболевание с природным очагом, преимущественно встречающееся в Западной Сибири (Россия). У человека заболевание в основном характеризуется поражением эндотелия кровеносных капилляров, поражением нервной системы и надпочечников. Заболевание начинается остро, наблюдаются лихорадка, интоксикация, геморрагический синдром и изменения со стороны нервной системы (симптомы менингоэнцефалита). Летальность не превышает 1%.

**Микробиологическая диагностика флавивирусных инфекций.**

Основана на приобретении вирусов-возбудителей, а также обнаружении антител в сыворотке крови.

* Получить вирус-возбудитель можно при внутримозговом заражении культур клеток, куриных эмбрионов и мышей кровью и спинномозговой жидкостью, взятыми в первые дни болезни.
* Индикация вирусов основана на гибели мышей и куриных эмбрионов, а в культурах клеток — на цитопатическом эффекте.
* Идентификацию проводят реакцией нейтрализации с использованием моноклональных антител, РСК и РТГА.
* ПЦР используется в диагностике некоторых заболеваний.

**Семейство Arenoviridae (ареновирусы)**

**Структура.** Ареновирусы представляют собой оболочечные вирусы со сложной структурой. Вирион имеет плеоморфную, сферическую или овальную форму, а его размер составляет примерно 130 нм. На поверхности наружной мембраны имеются палочковидные выпячивания гликопротеинов G1 и G2 длиной 50-300 нм. Под мембраной находится 12-15 рибосом клеточного происхождения, которые в электронном микроскопе выглядят как песчинки (с этим связано и название главы: греч., арена - песок). Капсид спирально-симметричный. Геном состоит из двух - большой (L) и малой (S) молекулярных одноцепочечных минус-РНК.

**Репродукция и культивация.** Адсорбированный поверхностными гликопротеинами, вирус проникает в клетку путем эндоцитоза. Репродукция Ареновирусов происходит в цитоплазме клетки-хозяина. После депротеинизации в результате процесса транскрипции и трансляции вирусной РНК образуется рибонуклеопротеин. При образовании вириона в него включаются и рибосомы клетки-хозяина, после чего вирион выходит путем отпочкования от плазматической мембраны клетки.

**Патогенез ареновирусных инфекций.** Ареновирусы относятся к робовирусам, источником инфекции являются различные грызуны, они загрязняют продукты питания, воду и почву, выделяя вирусы с мочой, фекалиями, слюной. Люди заражаются воздушно-капельным, алиментарным, а иногда и контактным путем. Вирусы обычно попадают в организм через слизистые оболочки дыхательных путей и кишечника. Вирусы, размножающиеся в регионарных лимфатических узлах, попадают в кровь и вызывают виремию. Повреждение клеток происходит на основе иммунных механизмов – в результате взаимодействия цитотоксических Т-лимфоцитов с инфицированными вирусом клетками. В результате отложения иммунных комплексов антиген-антитело на базальной мембране эндотелия сосудов развивается геморрагический синдром, обусловленный повышенной проницаемостью сосудов.

**Клинические проявления ареновирусных инфекций.**

* *Лихорадка Ласса* — зоонозное природное заболевание. Заболевание получило соответствующее название, потому что первая вспышка произошла в деревне Ласс, Нигерия, в 1969 году. Основным резервуаром и источником возбудителя являются домашние крысы. Болезнь может передаваться от человека к человеку. Заболевание начинается постепенно с озноба, лихорадки, рвоты, диареи, болей в животе и грудной клетке, кашля. Через неделю на коже наблюдаются геморрагические высыпания, отмечаются кровохарканье и кишечные кровотечения. Лихорадка Ласса может привести к гибели плода у 75% беременных женщин.
* ***Лимфоцитарный хориоменингит*** — широко распространенная робовирусная инфекция в Европе и Америке. Основным резервуаром и источником вируса являются домовые мыши, возбудитель выделяется с выделениями этих животных. Заражение людей происходит в основном через пыль, содержащую частицы вируса, - респираторным путем. Случаи передачи болезни от человека к человеку неизвестны
* Лимфоцитарный хориоменингит проявляется острым асептическим менингитом или легким гриппоподобным заболеванием системного характера (лихорадка, головная боль, боли в горле и мышцах). Иногда бывают бессимптомные инфекции, реже энцефаломиелиты. Смертность составляет менее 1%.

**Микробиологическая диагностика ареновирусных инфекций.** В диагностике ареновирусных инфекций применяют вирусологические, серологические и молекулярно-генетические методы. Вирус можно получить путем заражения культур клеток или мышей млекопитающих соответствующим материалом, взятым у больного. ПЦР также может применяться для обнаружения вирусов. Серологический метод в основном основан на обнаружении противовирусных антител IgM и IgG методом ИФА.

**Семейство Bunyaviridae (буньявирусы).**

Первый представитель вирусов из семейства *Bunyaviridae* — вирус Bunyamver — был впервые обнаружен в месте под названием Bunyamver в Уганде (Африка). Глава включает более 300 серотипов арбовирусов - Orthobunyavirus, Phlebovirus, Nairovirus, Hantavirus, Tospovirus .

**Структура**. Вирионы сферические, размером 80-120 нм, имеют наружную мембрану. Центральная часть состоит из трех (L, M и S) нуклеокапсидов разного размера со спиральной симметрией. Ядерная часть окружена липопротеиновой оболочкой, на поверхности которой имеются два типа гликопротеиновых выпячиваний — G1 и G2.

**Репродукция.** Происходит в цитоплазме клетки. Здесь вирус-специфический фермент РНК-зависимая РНК-полимераза синтезирует информационную РНК на вирусной РНК, которая кодирует вирусные белки. Вирусы созревают, отпочковываянием рибонуклеопротеина в области комплекса Гольджи и транспортированием его к клеточной мембране. Вирионы удаляются экзоцитозом, а иногда и лизисом клеток.

**Культивация**. Для культивирования вирусов используют куриные эмбрионы, ткань почек эмбрионов человека, фибробласты куриных эмбрионов, а также культуры тканей переносчиков болезней (комаров и комаров). Они обладают сильным цитопатическим действием в культурах клеток. Белые мыши, крысы и песчанки восприимчивы к буньявирусам при внутримозговой инфекции. Внутримозговое заражение новорожденных белых мышей приводит к фатальному энцефалиту.

**Источник инфекции и пути заражения.** Буньявирусы вызывают естественные вспышки. Подавляющее большинство из них заражаются кровососущими членистоногими насекомыми (главным образом комарами, иногда мошками и клещами) и, таким образом, относятся к арбовирусам. Позвоночными хозяевами этих вирусов являются грызуны, птицы, травоядные и приматы. Заражение человека передается в основном через укусы кровососущих насекомых. Вирусы из рода Hantavirus относятся к робовирусам, являясь исключительными представителями этого семейства по путям заражения.

**Патогенез и клинические формы буньявирусных инфекций.** Большинство буньявирусных инфекций сопровождаются лихорадкой, некоторые вызывают энцефалит (калифорнийский энцефалит) и геморрагические лихорадки (Лихорадко Крым-конго и почечная геморрагическия лихорадка). Инфекции часто протекают бессимптомно, имеют скрытое течение и выявляются только в результате серологических исследований.

**Патогенез и клинические формы буньявирусных инфекций.**

* ***Калифорнийский энцефалит.*** Появляются высокая температура, головные боли, иногда сонливость, менингеальные симптомы – рвота, судороги. В отдельных случаях возможны асептический менингит и энцефалит.
* ***Комариная лихорадка (флеботомная лихорадка)*** В природе резервуаром и переносчиками вирусов являются комары Phlebotomus papatasii. Механизм заражения трансмиссивный. Комариная лихорадка сопровождается головными болями, ригидностью мышц шеи, светобоязнью, болями в области глазных яблок и живота, лейкопенией. Характерна треугольная инъекция сосудов в наружном углу склеры (симптом Пика), вершина этого треугольника обращена к зрачку. Заболевание обычно заканчивается полным выздоровлением.
* ***Лихорадка Рифт-Валли*** в основном встречается в Африке. В природе резервуаром и источником вируса являются в основном комары Culex и Aedes, а также домашние животные, у которых эти насекомые сосут кровь. Заболевание начинается с лихорадки, возможны такие осложнения, как ретинит, энцефалит и геморрагическая лихорадка. Ретинит приводит к полной слепоте в 1-10% случаев. Смерть наступает примерно в 1% случаев.
* ***геморрагическая лихорадка Крым-Конго*** встречается на территории России (Краснодар, Астрахань, Ростов, Дагестан) и некоторых стран Африки. Вирус впервые был получен из крови и укусов клещей больных в Крыму. Вирус, полученный при аналогичном заболевании в Конго (Африка), по своим биологическим свойствам идентичен вирусу крымской геморрагической лихорадки, поэтому возбудитель заболевания получил название вирус геморрагической лихорадки Крым-конго. Основным резервуаром вируса в природе и источником инфекции являются клещи. Поскольку вирус вазотропен, развивается генерализованный капилляротоксикоз. Различают типичную геморрагическую и редкую негеморрагическую формы заболевания.

**Хантавирусные инфекции**

Его вызывают вирусы, принадлежащие к роду Hantavirus семейства Bunyaviridae. Вирус Хантаан, типичный представитель этого рода, был получен в 1978 г. из легочной ткани и экскрементов грызунов в Корее и назван в честь реки Хантаан на Корейском полуострове. Хантавирусные инфекции связаны с робовирусными инфекциями. Источником инфекции в основном являются мышевидные грызуны. Они выделяют вирус с фекалиями, мочой и слюной. Заражение происходит в основном в результате вдыхания пыли, загрязненной биологическими выделениями грызунов, иногда при употреблении пищевых продуктов, загрязненных выделениями грызунов, возможно заражение контактным путем. Эти вирусы являются возбудителями синдрома хантавирусной пневмонии и геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

**Хантавирусные инфекции**

* **Синдром хантавирусной пневмонии.** Попавшие в организм вирусы вызывают деструктивные изменения эндотелия мелких сосудов, нарушение микроциркуляции. Заболевание начинается с лихорадки, головных болей и миалгий и быстро заканчивается развитием отека легких. Смерть может наступить в 30% и более случаев.
* ***Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом***. Попавшие в организм вирусы вызывают деструктивные изменения эндотелия мелких сосудов, нарушение микроциркуляции. Заболевание начинается остро с подъема температуры, сопровождается интерстициальным нефритом, в тяжелых случаях вызывает почечную недостаточность. Летальность составляет до 1-10%.

**Микробиологическая диагностика буньявирусных инфекций.** Лабораторная диагностика буньявирусных инфекций основана на выделении вируса и обнаружении антител в парных сыворотках крови.Кровь для исследования берут в остром периоде заболевания.

* Буньявирусы в основном получают путем внутримозгового заражения новорожденных белых мышей. Индикация вирусов основана на симптомах болезни и гибели животных. На это указывает также инфицирование клеточных культур и ИФР в них, так как для буньявирусов не характерен значительный цитопатический эффект.
* Идентификацию вирусов проводят методами РН, РСК, РТГА, ИФР и ИФА.
* Среди методов молекулярно-генетической диагностики и идентификации применяют молекулярную гибридизацию нуклеиновых кислот и ПЦР.

**Семейство Filoviridae (филовирусы)**

Филовирусы — РНК-содержащие нитевидные (лат. filum — нить) вирусы. Вироны имеют форму длинных нитей (665-805 нм) с двухслойной липидной наружной мембраной. На поверхности мембраны имеются выпячивания гликопротеина (ГП). Нуклеокапсид спирально-симметричный.

**Репродукция и культивирование филовирусов.** Репродукция филовирусов и образование вирионов происходят в цитоплазме клетки-хозяина, высвобождаются из клетки путем почкования. Вирусы культивируют в культурах клеток, таких как Vero-культура клеток почек зеленой мартышки.

Вирус культивируют на культурах клеток человека Vero, МА 104   
(клетки меланомы) и SW 13. Репликация вирусов также происходит в эндотелиальных клетках крови( моноциты и макрофаги). Клетки мишени - содержащие специфические лектины моноциты, гепатоциты, дендритные клетки, клетки эндотелия

**Классификация филовирусов.** *Семейство Filoviridae* включает два рода, Marburgvirus и Ebolavirus, которые различаются по своим антигенным характеристикам. Эти вирусы вызывают африканские геморрагические лихорадки — геморрагические лихорадки Марбург и Эбола соответственно.

Филовирусы включают два рода *Marburgvirus* и *Ebolavirus.*

* ***Вирус Марбург*** вызывает марбургскую геморрагическую лихорадку с геморрагическим синдромом и высокой летальностью. Заболевание было зарегистрировано в 1967 г. в городе Марбурге, Германия, среди лаборантов, проводивших исследования с тканями зеленых мартышек, привезенных из Африки. Естественный резервуар вируса неизвестен, но считается, что это грызуны или летучие мыши. Человек и обезьяны становятся источником инфекции после случайного заражения этой болезнью. Вирусы обнаруживаются в крови и других биологических жидкостях, передаются при контакте с кровью человека и обезьян, а также воздушно-капельным путем. Заболевание проявляется высокой температурой, головной болью и болью в горле, мышечными болями, рвотой, диареей, сыпью, наружными и внутренними кровотечениями и быстро приводит к шоку и смерти. Лихорадка Марбург имеет самую высокую смертность (25-90%) среди всех геморрагических вирусных лихорадок.

**Вирус Эбола**

***Вирус Эбола*** вызывает геморрагическую лихорадку Эбола, которая клинически похожа на геморрагическую лихорадку Марбург. Болезнь была впервые зарегистрирована в 1976 году в районе Эболы Заира и в Судане (Африка). Естественный резервуар вируса неизвестен, но считается, что это грызуны или летучие мыши. Источником заражения являются люди. Заражение происходит при контакте с кровью и биологическими выделениями больных. Заболевание сопровождается высокой лихорадкой, геморрагическим синдромом (наружные и внутренние кровотечения) и нередко заканчивается летальным исходом.

**Микробиологическая диагностика.**

* Определить антитела в сыворотке крови больных можно с помощью ИФА.
* Возбудителя можно определить ПЦР в крови и других биологических жидкостях больных.
* Из-за высокой вирулентности возбудителей редко применяют вирусологические исследования.

***Семейство Rhabdoviridae***

Вирионы имеют размеры 75x180 нм, палочковидные, или пулевидные (с этим связано и название рода, от греч. rhabdos — палочка, булава). Наружная мембрана имеет липопротеиновую природу и имеет на своей поверхности выступы длиной 10 нм (G-гликопротеин). Наружная мембрана окружает спирально-симметричный рибонуклеокапсид. Рибонуклеокапсид состоит из РНК-генома и нескольких белков: N-белок (по-английски нуклеокапсид) покрывает геном-РНК в качестве оболочки; L-протеин (в переводе с английского — большой) и NS-белок — полимеразные белки вируса. Геном состоит из одноцепочечной линейной отрицательной РНК.

**Репродукция.** Рабдовирусы прикрепляются к рецепторам клетки-хозяина при помощи гликопротеинов и проникают в клетку путем эндоцитоза. Высвободившийся из мембраны рибонуклеокапсид перемещается в цитоплазму клетки. Нуклеокапсид образуется в результате взаимодействия вирусной геномной РНК с вирусными белками. Вирион высвобождается путем почкования из участка, где белок матрикса (М) связывается с внутренней поверхностью мембраны клетки-хозяина.

Вирус бешенства является типичным представителем рабдовирусов. Он имеет два антигенно идентичных типа. Дикий (уличный) вирус - вызывает заболевание бешенством, циркулирует среди животных в естественных условиях и является патогенным для человека. Фиксированный вирус (вирус-fiхe) - получен Л. Пастером в результате многократного пассажа дикого вируса в мозг кроликов. Этот вирус, утративший патогенность для человека, не образует внутриклеточных придатков и не выделяется со слюной. Он используется в качестве вакцины против бешенства.

**Культивация вируса бешенства.** Вирус бешенства культивируется в организме лабораторных животных - кроликов, белых мышей, крыс, морских свинок и др. путем внутримозговой инфекции, а также культивирования фибробластов человека, культур клеток Vero почек обезьян и куриных эмбрионов.

**Патогенность для животных.** Вирус бешенства имеет широкий круг хозяев и может поражать всех теплокровных животных. Заболевание всегда заканчивается смертельным исходом у животных, за исключением некоторых летучих мышей (летучие мыши-вампиры). Поскольку вирус адаптировался к слюнным железам летучих мышей, они выделяют вирус со слюной в течение длительного времени без каких-либо признаков болезни. Латентный период у собак обычно длится 3-8 недель, а иногда и короче - до 10 дней. Затем появляются возбуждение, слюноотделение, рвота, боязнь воды. Больная собака грызет место укуса, несъедобные предметы, без лая нападает на людей и животных. Через несколько дней начинается паралич и животное погибает.

**Источник инфекции и пути заражения.** В природных очагах источником инфекции являются лисы, волки, шакалы, грызуны, хищные животные и кровососущие летучие мыши, а в антропургических очагах (городское бешенство) чаще всего встречаются собаки и кошки. Вирус бешенства накапливается в слюнных железах больных животных и выделяется со слюной. Животные становятся заразными в конце латентного периода (за 2-10 дней до клинических проявлений болезни). Заражение происходит в результате укусов животных человека, а в редких случаях в результате загрязнения кожных покровов слюной.

**Патогенез бешенства.** Вирус, попавший в место тнокуляции, размножается в мышечной и соединительной ткани, затем через нервно-мышечные синапсы проникает в периферические нервы и попадает в центральную нервную систему. Репликация вируса в центральной нервной системе приводит к острому энцефалиту. В клетках головного мозга образуются внутрицитоплазматические включения, состоящие из вирусных нуклеокапсидов - тельца Негри. Вирус перемещается из головного мозга по периферическим нервам в различные ткани, включая слюнные железы (особенно поднижнечелюстные).

**Клинические проявления бешенства.** Хотя латентный период бешенства у человека обычно длится 1-2 месяца, иногда он может быть короче 1 недели или растянуться на годы. Продолжительность латентного периода зависит от возраста больного, иммунного статуса, особенностей вируса, его количества, характера и локализации поражения (его близости к ЦНС). Заболевание начинается с неспецифических продромальных симптомов продолжительностью 2-10 дней - слабости, головных болей, светобоязни, тошноты, рвоты, болей в горле и лихорадки. После этого наступает период неврологической симптоматики, длящийся 2-7 дней. В этот период больных беспокоит страх, тревога, бессонница, ночные кошмары, у них наблюдаются необычные формы поведения. Одним из основных симптомов является гидрофобия (боязнь воды) – возникает в результате болезненных спазмов мышц глотки при попытке пить воду, а позже даже при виде ее. В конце болезни - в паралитическом периоде наступают кома, паралич дыхания и смерть. Заболевание почти всегда заканчивается летальным исходом.

**Микробиологическая диагностика бешенства.** Витальный диагноз основан на IFR-исследовании биоптатов кожи, взятых с шеи, мазков с роговицы и внутримозговом заражении лактирующих мышей спинномозговой жидкостью и слюной. Зараженных животных наблюдают в течение 10 дней. Если у них обнаруживаются какие-либо признаки бешенства, их убивают, а ткань мозга исследуют соответствующими методами. Определить противовирусные антитела в сыворотке крови больных можно с помощью ИФР и реакции нейтрализации. Посмертная диагностика в основном основывается на обнаружении телец Негри в мазках и срезах, приготовленных из ткани головного мозга (преимущественно из гиппокампа, пирамидных клеток коры головного мозга, а также из спинного мозга). Тельца Негри представляют собой сферические внутриклеточные включения зернистой структуры размером 2-10 мкм. Их можно обнаружить при окраске Гимзой и другими методами. Поскольку они содержат вирусные антигены, тельца Негри также могут быть обнаружены с помощью ИФР с использованием моноклональных антител против бешенства.

**Профилактика бешенства.** *Специфическую профилактику* проводят антирабической вакциной, антирабической сывороткой или иммуноглобулином. Своевременное применение антирабической вакцины или антирабической сыворотки оказывает профилактическое действие, предотвращая попадание вируса в центральную нервную систему. В настоящее время существуют различные вакцины против бешенства. Для людей используются только инактивированные вакцины.При множественных укушенных ранах для экстренной профилактики создают пассивный иммунитет путем введения антирабической сыворотки или иммуноглобулина.