**Занятие 27**

Микробиологическая диагностика инфекций, вызываемых вирусами группы арбовирусов

(семейства *Toqaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae,* и *Filoviridae)* исемейства *Rhabdoviridae.*

**План занятия:**

1. Общая характеристика группы арбовирусов

2. Семейство *Togaviridae*, общие свойства (классификация, морфология, репродукция, антигенная структура).

• Род *Alfavirus*, общие свойства, патогенез и клинические формы (лихорадка Синдбис, лихорадка леса Семлики). Микробиологическая диагностика альфавирусных инфекций

3. Семейство *Flaviviridae*, общие свойства (морфология, репродукция, классификация). Микробиологическая диагностика, лечение и профилактика заболеваний (желтая лихорадка, лихорадка денге, клещевой энцефалит, японский энцефалит, омская геморрагическая лихорадка)

4. Семейство *Bunyaviridae*, общие свойства (морфология, репродукция, устойчивость). Микробиологическая диагностика, лечение и профилактика буньявирусных инфекций (геморрагическая лихорадка Крым-конго, синдром хантавирусной пневмонии (СХП), геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС)).

5. Семейство *Filoviridae*, классификация, общие признаки (морфология, репродукция, антигенная структура). Микробиологическая диагностика заболеваний, вызваемых вирусами Марбург и Эбола

6. Семейство *Rhabdoviridae*, общие свойства (классификация, морфология, репродукция, антигенная структура).

• Общие свойства вируса бешенства (морфология, культуральные и антигенные свойства). Эпидемиология, патогенез и клиника бешенства, микробиологическая диагностика, лечение и профилактика.

Тогавирусы (семейство *Togaviridae*)

Название семейства *Togaviridae* происходит от лат. *toga* — плащ, или накидка, что отражает сложное строение вириона, наличие у вирусов липопротеиновой оболочки (суперкапсида), окружающей рибонуклеопротеин наподобие плаща. Семейство состоит из двух родов, играющих роль в патологии у человека: *Alphavirus* и *Rubivirus*. Альфа-вирусы относятся к экологической группе *арбо-*  
*вирусов*. Типовым представителем рода является вирус Синдбис. Род *Rubivirus* включает вирус краснухи, который передается воздушно-капельным путем и не относится к арбовирусам.

**Вирусы рода *Alphavirus***

Структура. Альфа-вирусы — это сложноустроенные, гетерогенные по размерам вирусы (65-70 нм). Геном их состоит из линейной однонитчатой плюс-РНК, окруженной капсидом (C-белок) с икосаэдрическим типом симметрии, состоящим из капсомеров. Нуклеокапсид окружен липопротеиновой оболочкой, на которой располагаются гликопротеины E1, E2 и E3, пронизывающие липидный слой и контактирующие с нуклеокапсидом.

Антигенные свойства. Альфа-вирусы не имеют M-белка. Они содержат капсидный C-белок и два или три гликопротеина липопротеиновой оболочки: E1, E2 и E3. Последний есть не у всех альфа-вирусов, он входит в состав липопротеиновой оболочки вируса леса Семлики. Гликопротеин E1 обладает ге-  
магглютинирующей активностью (агглютинирует эритроциты гусей и цыплят, выявляется в РТГА), ответственен за подгрупповую специфичность. Антитела против E1 блокируют гемагглютинацию, но не нейтрализуют вирусы. Основной протективный антиген E2 индуцирует синтез антител, нейтрализующих инфекционные свойства вируса, является видоспецифическим антигеном, участвует в РН и в прикреплении вируса к клетке. Белок C нуклеокапсида обеспечивает родовую специфичность альфа-вирусов.

Репродукция вирусов происходит в цитоплазме клетки, куда они проникают путем рецепторного эндоцитоза. Особенностью альфа-вирусов является образование двух видов информационной РНК — 49S-мРНК, идентичной вирионной, и 26S-мРНК. Синтез структурных белков (C, E1, E2, E3) кодиру-  
ет 26S-мРНК, трансляция которой начинается на свободных полисомах. Все процессы синтеза вирусоспецифических компонентов происходят на рибосомах, связанных с мембранами эндоплаз-матической сети. Здесь же происходит и сборка нуклеокапсидов. Сборка и почкование вирионов путем экзоцитоза происходит на плазматической мембранезараженных клеток.Инфекционный цикл занимает 6-8 ч.

Резистентность. Наличие липидсодержащей оболочки обусловливает чувствительность данных вирусов к эфиру и детергентам. Они легко разрушаются при 56 qС, устойчивы к pH 6,0-9,0, сохраняют инфекционную активность при замораживании. Вирусы высокочувствительны к УФ-облучению, действию формалина и хлорсодержащих дезинфектантов.

Культивирование. Альфа-вирусы культивируют в культурах клеток фибробластов куриного эмбриона, ВНК-21 и др., где они вызывают выраженное ЦПД. В культурах клеток под агаровым покрытием альфа-вирусы образуют бляшки. В культурах клеток из переносчиков альфа-вирусы ЦПД не вызывают.

Эпидемиология. Альфа-вирусы широко распространены в природе, но чаще встречаются в южных широтах. Они вызывают природно-очаговые зоонозные инфекции. Почти все альфа-вирусы экологически связаны с комарами, являющимися не только их переносчиками, но также источником и резервуаром   
инфекции. У переносчиков передача вирусов происходит трансфазово и трасовариально. Личинки комаров заражаются многими арбовирусами алиментарным путем. У комаров возможна венерическая передача вируса. Резервуаром вирусов в природных очагах служат также позвоночные: птицы, грызуны, при-  
маты и другие прокормители комаров. Основной механизм заражения *трансмиссивный.* Природные очаги поддерживаются за счет циркуляции вирусов между членистоногими и позвоночными. Человек, попадая в природный очаг заболевания, заражается при укусах инфицированными членистоногими.

Патогенез альфа-вирусных инфекций состоит из стадий, характерных для арбовирусных заболеваний. Вирусы размножаются в тканях и органах членистоногих, в том числе в слюнных железах. При последующем укусе человека или животного при кровососании они проникают в кровь в результате резорб-  
тивной вирусемии и заносятся во внутренние органы, где размножаются в эндотелии капилляров, откуда снова поступают в кровь. Эта вторичная вирусемия сопровождается появлением лихорадки. Вазотропные вирусы поражают эндотелий капилляров внутренних органов, а нейротропные вирусы проникают   
в ЦНС, где вызывают гибель клеток.

Клиника. В большинстве случаев заболевания протекают бессимптомно и выявляются с помощью серологических методов исследования. У человека альфа-вирусы могут вызвать заболевания, сопровождающиеся лихорадкой, высыпаниями на коже, развитием энцефалита и артрита.

Основными представителями альфа-вирусов, патогенными для человека, являются вирусы Синдбис, лихорадки леса Семлики, чикунгунья, О’Ньонг-Ньонг, а также вирусы восточного, западного и венесуэльского энцефаломиелита лошадей. Вирусы энцефаломиелита лошадей, чикунгунья и О’Ньонг-Ньонг вызывают эпидемии заболеваний, проявляющиеся энцефалитом или системной лихорадкой.

Иммунитет после перенесенного заболевания стойкий. Комплементсвязывающие антитела сохраняются лишь на протяжении 1-2 лет и их высокие титры свидетельствуют о недавно перенесенной инфекции. Вируснейтрализующие антитела и антигемагглютинины сохраняются в течение многих лет.

Микробиологическая диагностика. Выделение вирусов из крови и цере-  
броспинальной жидкости проводят путем интрацеребрального заражения новорожденных белых мышей, а также заражения культур клеток, где они вызывают ЦПД, а также образование бляшек под агаровым покрытием. Идентификацию вирусов проводят в РН на мышах или культурах клеток, в РТГА с эритроцитами   
гусей, РСК, РИФ и ИФА. *Серологический метод* диагностики включает обнаружение антител в парных сыворотках крови больного с помощью РН, РСК,   
РТГА, РНГА, РНИФ, ИФА и РИА. Экспресс-диагностика альфа-вирусных инфекций основана на обнаружении антигенов в исследуемом материале с помощью РНГА, РИФ, ИФА и РИА, а также на использовании *молекулярно-генетических* методов исследования (молекулярная гибридизация нуклеино-вых кислот и ПЦР).

Лечение и профилактика. Из противовирусных препаратов применяют рибавирин и реаферон. В ряде случаев для специфического лечения используют сыворотки реконвалесцентов и гетерогенные иммуноглобулины. Для создания активного искусственного приобретенного иммунитета в целях профилактики применяют убитые формолвакцины.

**Вирус краснухи**

Вирус краснухи помимо *приобретенной краснухи* вызывает *врожденную краснуху* и *прогрессирующий краснушный панэнцефалит*.Вирусная этиология заболевания была установлена в 1938 г. японскими учеными (J. Hiro и S. Tasaka); краснуха считалась легким заболеванием у детей. Положение резко изменилось после того, как в 1942 г. австралийский офтальмолог N.M. Gregg обнаружил опасность вируса краснухи для плода при заболевании краснухой беременных женщин: у новорожденных развивалась классическая триада врожденной краснухи (катаракта, глухота и порок сердца). Лишь в 1962 г. вирус был выделен в культуре клеток одновременно двумя группами исследователей (T.H. Weller, F.A. Neva и P.D. Parkman с соавт.).

Таксономия. Вирус краснухи относится к семейству *Togaviridae* роду *Rubivirus*. Название происходит от лат. *rubrum* — красный, что связано с покраснением кожи у больных в результате появления на ней пятнисто-папулезной сыпи.

Структура. Вирион вируса краснухи диаметром 60-70 нм имеет сферическую форму. Геном вируса состоит из однонитчатой плюс-РНК, окруженной капсидом с экосаэдрическим типом симметрии и липопротеиновой оболочкой, на поверхности которой находятся шипы. В структуре вириона три белка — C,   
E1 и E2, два последние из них — гликопротеины, расположенные в липопротеиновой оболочке вириона.

Антигенные свойства. Вирус краснухи представлен одним серотипом. Он имеет внутренний нуклеокапсидный антиген C, выявляемый с помощью РСК, и внешние антигены: E1 и E2 (E1 участвует в прикреплении вируса к клеткам и формировании димера с E2). E2 — протективный антиген, содержащий вируснейтрализующие и штаммоспецифические эпитопы.

Резистентность. Вирус краснухи чувствителен к эфиру и детергентам, действию физических и химических факторов, неустойчив в окружающей среде. Вирус инактивируется при 100 qС за 2 мин. Разрушение вируса происходит под действием органических растворителей, хлорактивных соединений, формали- на, УФ-лучей, солнечного света.

Культивирование. В первичных культурах клеток вирус можно обнаружить по феномену интерференции, при этом в качестве индуктора для суперинфекции используют вирусы ECHO-11 и везикулярного стомати-  
та, размножение которых в культурах клеток сопровождается развитием ЦПД. Вирус краснухи вызывает развитие ЦПД и образование бляшек под агаровым покрытием лишь в некоторых перевиваемых культурах клеток: ВНК-21, Vero и др., а также в первичных культурах клеток из тканей человеческого плода. Вирус способен размножатся в организме различных лабораторных животных (обезьян, крыс, хомячков и т.д.), у которых инфекция обычно протекает бессимптомно.

Эпидемиология, патогенез и клиника. Краснуха — это антропонозное   
заболевание. Источником вируса являются больной клинически выраженной или бессимптомной формой краснухи, представляющий эпидемиологическую опасность со второй половины инкубационного периода и в течение 7 дней с момента появления сыпи; дети с врожденной краснухой, выделяющие вирус   
в окружающую среду в течение многих месяцев (до 2 лет). Выделение вируса из организма происходит с носоглоточным секретом, а также мочой и испражнениями.

Отличительной чертой заражения вирусом является наличие *двух путей передачи*: *воздушно-капельного* у лиц, общавшихся с источником инфекции, и *трансплацентарного* — от матери к плоду. При этом трансплацентарная передача вируса служит связующим звеном в цепи аэрогенного механизма за-  
ражения, так как дети с врожденной краснухой передают вирус окружающим воздушно-капельным путем.

Заболеваемость краснухой проявляется в основном в виде вспышек, так как циркуляция вируса среди населения ограничена. В основном болеют дети, посещающие организованные коллективы. Иммунная прослойка среди населения формируется медленно. К 20 годам от 15 до 45% населения не име-  
ет иммунитета.

Клиника. Различают приобретенную и врожденную краснуху, которые существенно различаются в клинических проявлениях и механизмах заражения. Входными воротами инфекции при *приобретенной краснухе* являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей, откуда вирус проникает в реги-  
онарные лимфатические узлы, где размножается и поступает в кровь. С током крови вирус разносится по органам и оседает в лимфатических узлах и эпителиальных клетках кожи, где и развивается иммунная воспалительная реакция, сопровождающаяся появлением пятнисто-папулезной сыпи. *Инкубационный*   
*период* колеблется от 11 до 24 дней (в среднем 16-21 день). 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 сыпь, расположенная по всему телу. Вирус выделяется из организма больных с секретом слизистых оболочек верхних дыхательных путей, а также с мочой и фекалиями. Он исчезает из крови через 2-е суток после появления сыпи, но сохраняется в секрете слизистых оболочек верхних дыха-  
тельных путей в течение 2 нед. В ряде случаев возможны осложнения в виде артрита, энцефалита, тромбоцито-пенической пурпуры. Независимо от формы заболевания у переболевших лиц   
остается стойкий, напряженный иммунитет. Антигемагглютинины и вируснейтрализующие антитела сохраняются на протяжении всей жизни, а комплементсвязывающие антитела циркулируют в организме в течение нескольких лет, поэтому их обнаружение — показатель относительно недавно перенесенного за-  
болевания. Высокие титры вируснейтрализующих антител и антигемагглютининов — показатель невосприимчивости макроорганизма. В ходе заболевания развивается вторичный иммунодефицит клеточного типа.

При *врожденной краснухе*, развивающейся в результате внутриутробного трансплацентарного заражения плода, вирус персистирует в его тканях, оказывая *тератогенное действие*. Врожденная краснуха (факультативная медленная вирусная инфекция) характеризуется развитием катаракты, глухоты и пороков сердца, а также других аномалий развития плода. Слепота в сочетании с глухотой и поражением ЦНС приводит к умственной отсталости. Особую опасность представляет заражение краснухой   
в первом триместре беременности, так как в этот период происходит формирование всех основных тканей и органов плода. Около четверти детей, зараженных в это время, 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, иммуносупрессивного действия избыточной антигенной нагрузки на развивающуюся иммунную систему, а также прямым цитопатогенным действием вируса на клетки плода. У детей с врожденной краснухой определяется высокий уровень специфических анти-  
тел, передающихся трансплацентарно от матери. Иммунитет после врожденной краснухи менее стоек, так как формирование его происходит в условиях незрелой иммунной системы плода.

В результате длительной персистенции вируса краснухи в макроорганизме после перенесения инфекции в детском возрасте, а также у лиц с врожденной краснухой в течение второго десятилетия жизни у человека может развиться *прогрессирующий* *краснушный панэнцефалит* (*ПКПЭ*) — медленная вирус-  
ная инфекция, характеризующаяся комплексом прогрессирующих нарушений двигательной и умственной функции ЦНС и завершающаяся летальным исходом.

Микробиологическая диагностика краснухи основана на выделении вируса из смывов со слизистой оболочки носа и зева, крови, мочи, реже испражнений, а также внутренних органов погибших детей и обнаружении антител в парных сыворотках и цереброспинальной жидкости при врожденной крас-  
нухе и ПКПЭ, а также постановке ПЦР. Так как вирусологический метод сложен и трудоемок, основной комплекс методов диагностики краснухи включает определение антител к вирусу посредством РТГА, РН, ИФА, обнаружение специфических IgM и IgG, индекса авидности IgG и выявления РНК вируса   
краснухи. Этот комплекс методов позволяет дифференцировать краснуху от других заболеваний, выявлять все формы краснухи и определять стратегию вакцинопрофилактики.

Профилактика и лечение. Наиболее эффективный метод профилактики — применение живых вакцин из аттенуированных штаммов.

Первоочередной целью профилактики является защита беременных от внутриутробного инфицирования плода. Вероятность заболевания во время беременности высока у групп риска — медицинских работников,   
педагогов, работников детских дошкольных учреждений. В Национальный календарь профилактических прививок включена вакцинация против краснухи у детей в 12-15 мес., а также ревакцинация детей в возрасте 6 лет.

Флавивирусы (семейство *Flaviviridae*)

Название семейства *Flaviviridae* происходит от лат. *flavus* — желтый, по названию заболевания, которое вызывает вирус желтой лихорадки (типовой вирус семейства). Патогенные для человека вирусы сгруппированы в двух родах: *Flavivirus*, в состав которого входят *арбовирусы* — возбудители арбовирус-  
ных инфекций, и *Hepacivirus*, включающий вирус гепатита C (ВГС), служащий в 40-65% случаев возбудителем всех посттрансфузионных гепатитов, и вирус гепатита G. Данные вирусы не являются арбовирусами. Они рассматриваются в разд. 16.6 «Возбудители парентеральных вирусных гепатитов B, D, C, G». Свойства представителей рода *Flavivirus* представлены ниже.

Структура. Флавивирусы — сложные РНК-геномные вирусы сферической формы диаметром 40-60 нм. Они меньше, чем альфа-вирусы. Геном вирусов состоит из линейной однонитчатой плюс-РНК, окруженной капсидом с икосаэдрическим типом симметрии. В состав капсида входит белок C. Капсид   
окружен липопротеиновой оболочкой, которая содержит на своей поверхности гликопротеин E. На внешней стороне липопротеиновой оболочки расположен структурный белок M.

Антигенные свойства. Гликопротеин E содержит видо- и родоспецифические антигенные детерминанты. Флавивирусы характеризуются способностью образовывать в инфицированных клетках растворимый антиген, обладающий активностью в РСК. Антитела к нему обладают нейтрализующей активностью.   
Гемагглютинирующие свойства флавивирусов проявляются в узком диапазоне pH. Представители флавивирусов внутри семейства и рода по антигенному родству в РТГА сгруппированы в 15 антигенных комплексов, или групп: комплекс вирусов желтой лихорадки, клещевого энцефалита, японского энцефалита, лихорадки денге и т.д.

Репродукция. Вирусы проникают в клетку путем рецепторного эндоцитоза, взаимодействуя с поверхностными фосфо- и гликолипидами. В последующем происходит слияние вирусной оболочки со стенкой вакуоли. В зараженной клетке обнаружена только геномная РНК с коэффициентом седиментации 45 S. Вирусный репликативный комплекс связан не с мембранами эндоплазматической сети, как у альфа-вирусов, а с ядерной мембраной. Созревание происходит путем почкования не через плазматическую мембрану, а через мембраны эндоплазматической сети.

Культивирование. Вирусы культивируют во многих первичных и перевиваемых культурах клеток человека и теплокровных животных, где они вызывают слабовыраженное ЦПД. В культурах клеток членистоногих вирусы ЦПД не вызывают. Универсальной моделью для выделения флавивирусов является интрацеребральное заражение новорожденных и 3-4-недельных белых мышей, у которых отмечается развитие параличей. В качестве экспериментальной модели используют обезьян. Вирусы культивируют также путем заражения куриных эмбрионов на хорионаллантоисную оболочку и в желточный мешок. Гибель куриных эмбрионов отмечается через 72 ч.

Резистентность. Вирусы чувствительны к действию эфира, детергентов и формалина. Устойчивость флавивирусов к воздействию физических и химических факторов такая же, как и у альфа-вирусов.

Эпидемиология. Флавивирусы широко распространены в природе и, как и другие арбовирусы, вызывают природно-очаговые заболевания с трансмиссивным механизмом заражения. Они также передаются контактным, аэрогенным и пищевым путем. Основным резервуаром и источником флавивирусов в природе служат кровососущие членистоногие переносчики, у которых доказано наличие трансфазовой и трансовариальной передачи флавивирусов. Большая часть флавивирусов распространяется комарами (вирусы лихорадки денге, вирус желтой лихорадки, японского энцефалита, лихорадки Западного Нила)   
и клещами (вирусы клещевого энцефалита, омской геморрагической лихорадки, вирус болезни леса Киассанур и т.д.). Комариные флавивирусные инфекции распространены преимущественно в южных широтах, в то время как клещевые встречаются повсеместно. Человек — случайное, «тупиковое» звено в экологии флавивирусов, однако для лихорадки денге и городского типа желтой лихорадки больной человек также является основным резервуаром и источником вируса.

Патогенез и клиника. Патогенез заболеваний, вызываемых флавивируса-  
ми, сходен с нарушениями, вызываемыми другими арбовирусами.

Иммунитет после перенесенных заболеваний напряженный, повторные заболевания не наблюдаются.

Микробиологическая диагностика флавивирусных инфекций основана на выделении вирусов путем интрацеребрального заражения мышей, культур клеток, куриных эмбрионов, комаров, а также обнаружении антител в парных сыворотках. Материалом при проведении *вирусологического* исследования служат: кровь, цереброспинальная жидкость, секционный материал (мозг, печень, селезенка, лимфатические узлы), внутренние органы погибших диких животных; переносчики — клещи, комары, москиты; молоко коз, коров и овец (вирус клещевого энцефалита); озерная вода, в которой находились тушки павших животных (вирус омской геморрагической лихорадки). Кровь берут в первые дни заболевания, а также в период повторного приступа лихорадки. Индикация вирусов проводится на основании гибели мышей и куриных эмбрионов, в культурах клеток: индикация вирусов с помощью РГА с эритроцитами гусей, по обнаружению ЦПД и бляшкообразованию. Идентификация проводится с помощью РН, РТГА, РСК, РНГА, РИД, РИФ, ИФА и РИА. Реакция нейтрализации по сравнению с РСК и РТГА наиболее специфична при работе с арбовирусами,   
позволяя осуществлять их типовую дифференциацию.

Обнаружение антител в парных сыворотках проводят с помощью РТГА, РСК, РРГ, РН, РНИФ, ИФА и РИА. Диагностическим считается нарастание титров антител более чем в четыре раза. Обнаружение IgM свидетельствует о свежем инфицировании. При энцефалитах важную роль имеет обнаружение антител в цереброспинальной жидкости.

Экспресс-диагностика флавивирусных инфекций осуществляется на осно-  
вании обнаружения антигенов с помощью РНГА, РИФ, ИФА и РИА. Из молекулярно-генетических методов диагностики применяют молекулярную гибридизацию нуклеиновых кислот и ПЦР.

Лечение и профилактика. Для лечения применяют рибавирин, реаферон, биназу. Для экстренной профилактики и лечения — гетерогенные и гомологичные иммуноглобулины. Для специфической профилактики используют убитые формалином вакцины, за исключением живой вакцины против желтой лихорадки.

**Вирус желтой лихорадки**

Вирус желтой лихорадки вызывает арбовирусную инфекцию, характеризующуюся лихорадкой, интоксикацией, геморрагическим синдромом, поражением печени и почек.

Таксономия, биологические свойства. Возбудитель желтой лихорадки был   
открыт в 1901 г. на Кубе американской военной миссией во главе с майором У. Ридом (W. Reed). Это первый патогенный вирус, обнаруженный у человека, с него началось изучение арбовирусов. Будучи типовым представителем семейства *Flaviviridae,* он относится к роду *Flavivirus* (от лат. *flavus* — желтый). Это РНК-геномный вирус, обладающий вазотропизмом; поражает сосуды внутренних органов, а также клетки висцеральных органов и обладает нейротропностью. Во внешней среде вирус малоустойчив.

Эпидемиология и патогенез. Заболевание распространено в тропических и субтропических странах Центральной и Южной Америки, Африки. Механизм заражения трансмиссивный.

Различают две эпидемиологические формы желтой лихорадки — джунглевую (природно-очаговую зоонозную) и городскую (антропонозную). При *джунглевой форме желтой лихорадки* вирус циркулирует главным образом между обезьянами и комарами, которые могут нападать на людей. Главную   
роль в возникновении эпидемий играет *городская форма желтой лихорадки*, при которой вирус циркулирует между человеком и синантропными комарами *Aedes aegipti*. Вирусы активно размножаются в комарах, достигая определенных критических концентраций в их слюнных железах, что необходимо для инфицирования человека. Заболевание может возникнуть также при попадании крови больного или по-  
гибшего человека на поврежденную кожу или на слизистые оболочки.   
 Желтая лихорадка относится не только к особо опасным инфекциям, но и является единственной карантинной арбовирусной инфекцией. Вирус, попавший в организм человека при укусе комарами и после кровососания, проникает в регионарные лимфатические узлы, где происходит его размножение в течение всего *инкубационного периода*, который составляет 3-6 дней. Затем он попадает в кровь; вирусемия продолжается 3-4 дня. Распространяясь гематогенно и обладая вазотропизмом, вирус попадает в печень, почки, костный мозг, селезенку, а также головной мозг. Развиваются дистрофия и некроз гепатоцитов, по-  
ражаются клубочковый и канальцевый аппараты почек. Летальность достигает 20-50%. Иммунитет напряженный.

Микробиологическая диагностика основана на выделении вируса из крови не позднее 3-4-го дня болезни, а в летальных случаях — из печени путем заражения новорожденных белых мышей, комаров и культур клеток, и определении нарастания титра антител в парных сыворотках с помощью РТГА, РСК,   
РН и ИФА. *Серологический метод* исследования играет особенно важную роль при атипичном течении заболевания. *Экспресс-диагностика* заболевания основана на индикации вирусного антигена в крови больных или в печени умерших с помощью ИФА. Для ускоренной диагностики определяют IgM в сыворотках крови с помощью ИФА, что говорит о текущей инфекции.

Лечение и профилактика. Специфическое лечение желтой лихорадки не разработано.

**Вирус клещевого энцефалита**

Вирус клещевого энцефалита вызывает арбовирусную инфекцию, характеризующуюся лихорадкой, интоксикацией и поражением ЦНС.

Таксономия и биологические свойства. Вирус клещевого энцефалита выделен в 1937 г. на Дальнем Востоке Л.А. Зильбером и сотрудниками экспедиции из мозга умерших, крови и ликвора больных, а также иксодовых клещей и диких позвоночных животных.

Вирус клещевого энцефалита относится к семейству  *Flaviviridae* роду *Flavivirus* и является типовым представителем вирусов *комплекса клещевого энцефалита*, в состав которого входят вирус омской геморрагической лихорадки, вирус болезни леса Киассанур, шотландского энцефаломиелита овец, вирус Лангат и другие, сходные по биологическим свойствам и в антигенном отношении вирусы. Это типичный арбовирус умеренного пояса.

Вирус содержит липопротеиновую оболочку, однонитевую плюс-РНК и три структурных белка: капсидный белок C, мембранный белок М и поверхностный белок Е (димер). Белок Е обусловливает тропизм вирусов к клеткам. На его поверхности располагаются детерминанты висцеротропности и нейровирулент-  
ности. В геноме вируса закодированы неструктурные белки NS1-NS5 и вирусная РНК-полимераза. Они участвуют в репликации вируса. Вирусу клещевого энцефалита свойственна значительная географическая и внутрипопуляционная изменчивость по ряду антигенных и биологических признаков. Выделя-  
ют три основных генотипа вируса, имеющих некоторые антигенные различия (дальневосточный, европейский и урало-сибирский), но только один структурный гликопротеин E индуцирует образование вируснейтрализующих антител, общих для всех известных генотипов вируса.

Резистентность. Несмотря на небольшую устойчивость вируса к действию физических и химических факторов, в организме переносчиков он сохраняет свою жизнеспособность в широком диапазоне температур, от -150 до 30 qС, что способствует его широкому распространению. Он проявляет высокую резистентность к действию кислых значений pH, что важно при алиментарном пути заражения.

Эпидемиология и патогенез. Переносчиком и основным долговременным   
резервуаром вируса являются иксодовые клещи (таежный — *I. persulcatus* и лесной — *I. ricinus*) — *«*копилки» для микробов. Репликация вируса происходит в основном в тканях пищеварительного тракта и слюнных железах клещей. Вирус сохраняется на протяжении всей его жизни, передается трансфазово   
и трансовариально. Поддержание циркуляции вируса осуществляется за счет прокормителей кле-  
щей: грызунов, птиц, диких и домашних животных. Для клещевого энцефалита характерна весенне-летняя сезонность.

Основной механизм заражения *трансмиссивный*. Человек заражается при укусе —в период кровососания инфицированными клещами. Нередко для развития заболевания достаточно лишь наползания на кожу клещей и нимф. Проникновение вируса в организм возможно также *контактным* (через мелкие   
повреждения кожи) и *алиментарным путем* при употреблении сырого молока коз и овец (молочная лихорадка или двухволновой менингоэнцефалит). Патогенетически различают висцеральную и невральную стадию клещевого энцефалита. Сначала вирус размножается в месте входных ворот инфекции под   
кожей, откуда он попадает в кровь. Возникает первая, так называемая резорбтивная вирусемия. Вирус проникает в лимфатические узлы, селезенку, эндотелий кровеносных сосудов, молочные железы у животных, где активно размножается. При пищевом пути заражения входными воротами служит слизистая   
оболочка глотки и тонкой кишки. В конце инкубационного периода в результате активного размножения вируса возникает вторичная вирусемия, длящаяся 5 дней. Она сопровождается появлением первых симптомов заболевания в виде лихорадки и интоксикации. Вирусы гематогенно, а возможно, и периневраль-  
но, проникают в головной и спинной мозг, поражая все отделы ЦНС. Особенно страдают крупные двигательные клетки в сером веществе спинного мозга и ядрах двигательных черепно-мозговых нервов в стволе головного мозга. Здесь отмечается наибольшее скопление вирусов, вызывающих некроз клеток, что ведет к развитию параличей и парезов. Несмотря на вирусемию, больной человек является тупиком для вируса, так как не может быть донором для клещей. Возможно развитие латентной, а также медленной вирусной инфекции с неуклонным прогрессирующим течением.

Клиника. *Инкубационный период* колеблется от 8 до 28 дней. Течение болезни может быть как острым, так и хроническим прогредиентным. Различают несколько клинических форм клещевого энцефалита: лихорадочную (стертую), менингеальную и очаговую (паралитическую), которая подразделяется на ме-  
нингоэнцефалитическую, полиомиелитическую и полирадикулоневритическую. Лихорадочная и менингеальные формы заболевания чаще всего завершаются выздоровлением. Хронизация происходит редко. При очаговой форме летальность достигает 15-20%. Часто наблюдаются остаточные явления в виде параличей с атрофией мышц и контрактурами. В большинстве случаев взаимодействие вируса с макроорганизмом протекает бессимптомно, на субклиническом уровне в виде острого (до 6 мес.) или хронического (свыше 6 мес.) вирусоносительства. После перенесенного заболевания остается стойкий иммунитет. Двухволновое течение заболевания может отмечаться как при трансмиссивном, так и при алиментарном способе заражения.

Вирус клещевого энцефалита относится к факультативным возбудителям *медленных вирусных инфекций*. Персистирующий возбудитель не экспрессирует антигены на поверхности клеток и не оказывает ЦПД. Выделяют первично прогредиентное течение клещевого энцефалита с постепенным возникновением симптомов поражения ЦНС и тенденцией к их усилению у лиц, не имевших выраженного   
острого периода заболевания, и вторично прогредиентное течение заболевания. При вторично прогредиентном течении заболевания после окончания острого периода появляются симптомы, отсутствующие в остром периоде, или же прогрессируют симптомы, сохранившиеся после его окончания.   
 Микробиологическая диагностика. Вирус выделяют из крови и цереброспинальной жидкости больных, а также внутренних органов и мозга умерших путем интрацеребрального заражения новорожденных белых мышей и культур клеток. Идентификацию выделенного вируса проводят с помощью РТГА, РН и РСК, а в монослое культур клеток —РИФ. Обнаружение антител в парных сы-  
воротках и цереброспинальной жидкости проводят посредством РСК и РТГА. Для обнаружения IgM- и IgG-антител против белка E вируса применяют ИФА. Обнаружение антигенов в исследуемом материале, в том числе в клещах, снятых с укушенных людей, проводят с помощью ИФА. *Экспресс-диагностика* ос-  
нована на обнаружении вирусного антигена в крови с помощью РНГА и ИФА; выявлении IgM на первой неделе заболевания в цереброспинальной жидкости; обнаружении РНК вируса в крови и цереброспинальной жидкости у людей, в клещах и внутренних органах животных с помощью ПЦР.

Лечение и профилактика. Для лечения применяют иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита, иммунную плазму, рибавирин, рибонуклеазу, препараты интерферона и его индукторы. Серотерапию необходимо начинать не позднее 3-4-го дня заболевания.

Для вакцинации лиц, проживающих на эндемичных по клещевому энцефа-  
литу территориях, а также выезжающих на эти терриории в весенне-летний пе-  
риод, используют убитые культуральные вакцины. Для исключения пищевого пути заражения в природных очагах клещевого энцефалита необходимо потреблять только кипяченое молоко.

**Вирус омской геморрагической лихорадки**

Вирус омской геморрагической лихорадки вызывает арбовирусную инфекцию, характеризующуюся поражением эндотелия кровеносных капилляров, нервной системы и надпочечников. Таксономия и биологические свойства. Вирус омской геморрагической лихорадки выделен из крови больных и от клещей в 1947 г. сотрудниками экспедиции под руководством М.П. Чумакова в Омской области. Вирус относится к семейству *Flaviviridae* роду *Flavivirus*. Существует два серотипа вируса.

Эпидемиология, патогенез и клиника. Природные очаги омской гемор-  
рагической лихорадки зарегистрированы на территории Западной Сибири. Основным природным хозяином и переносчиком вируса являются клещи. Естественный резервуар вируса в природе — грызуны и птицы. Особенно высокочувствительны к вирусу ондатры, которые заражают воду в водоемах.

Заражение человека происходит при укусе инфицированными клещами или при прямом контакте с инфицированными животными (снятии шкурок), а также пищевым путем через инфицированную вирусом воду. Для заболевания характерна четко выраженная сезонность. При трансмиссивном способе зара-  
жения кривая заболеваемости совпадает с кривой сезонного движения клещей («весенне-осенняя лихорадка»). Заболеваемость также может регистрироваться в осенне-зимний период, когда наиболее интенсивно идет отлов ондатры («ондатровая болезнь»)*. Инкубационный период* составляет от 2 до 10 дней. Заболевание у людей характеризуется поражением эндотелия кровеносных капилляров (универсальный капилляротоксикоз), нервной системы и надпочечников. Различают типичную (геморрагическую) и атипичную (без геморрагических проявлений) формы болезни. В большинстве случаев заболевание протекает типично, начинается остро и проявляется лихорадкой, интоксика-  
цией, геморрагическим синдромом и выраженными изменениями нервной системы (явления менингоэнцефалита). Прогноз благоприятный, летальность не превышает 1%. После перенесенного заболевания остается напряженный и длительный иммунитет.

Микробиологическая диагностика основана на выделении вируса из крови больных путем внутримозгового заражения белых мышей или культуры клеток эмбриона свиньи с последующей идентификацией в серологических реакциях, а также обнаружении антител в парных сыворотках с помощью РПГА, РСК и ИФА.

Лечение и профилактика. Для лечения и экстренной профилактики омской геморрагической лихорадки вводят специфический гетерологичный иммуноглобулин, однако более выраженным защитным действием обладает гомологичный иммуноглобулин. Для создания искусственного активного приобретенного   
иммунитета в 1948-1949 гг. М.П. Чумаковым была получена убитая формали-  
ном вакцина из мозга зараженных белых мышей.

**Вирус лихорадки денге**

Вирус лихорадки денге вызывает арбовирусную инфекцию с поражением печени, костного мозга, соединительной ткани и мышц, сопровождающуюся лихорадкой, геморрагическим синдромом и интоксикацией. По уровню заболеваемости лихорадка денге занимает первое место среди ар-  
бовирусных инфекций.

Таксономия и биологические свойства. Вирусную этиологию лихо-  
радки денге и ее передачу комарами установили П.М. Ашберн и Ч.Ф. Крейг (P.M. Asburn и Ch.F. Craig) в 1907 г., но лишь в 1944 г. вирус был выделен из крови больных (на Гавайских островах и в Новой Гвинее) и детально изучен А. Сэйбином (A. Sabin). Вирус относится к семейству *Flaviviridae* роду *Flavivirus*. На-  
звание вируса и заболевания происходит от искаженного *dandy* (англ.) —франт, что обусловлено яркой, пылающей окраской лица, инъекцией сосудов склер, нарушением осанки и манерной походкой у больных из-за болей в мышцах и суставах. Антигенные серотипы дифференцируются в РН, РТГА и РНИФ. Вирус обладает выраженной гемагглютинирующей активностью, агглютинируя эритроциты гусей, цыплят и эритроциты человека группы 0. Его можно культивировать на чувствительных животных, в желточном   
мешке куриных эмбрионов и в культурах клеток.

Эпидемиология. Лихорадка денге — это природно-очаговая арбовирусная инфекция, распространенная в тропических и субтропических регионах Юго-Восточной Азии, южной части Тихоокеанского региона, Африке, Центральной и Южной Америке в пределах 42q северной широты и 40q южной широты.   
 Вирус лихорадки денге передается человеку через укусы комаров рода *Aedes*. Заражение происходит даже при однократном укусе и кровососании. Основной резервуар и источник вируса при *городском типе* лихорадки денге — человек, а основной переносчик —комар *Aedes aegypti*. При *джунглевом типе* лихо-  
радки денге резервуаром и источником вируса являются обезьяны, у которых заболевание протекает бессимптомно, а также лемуры, белки, летучие мыши и другие млекопитающие. В этом цикле участвуют комары *A. niveus*, которые нападают как на обезьян, так и на человека, что обеспечивает занос вируса в го-  
родскую среду.

Патогенез и клиника. Возбудитель размножается в слюнных железах переносчика и при укусе попадает в организм человека. *Инкубационный период* колеблется от 3 до 15 дней, чаще 5-8 дней. Он вызывает две формы заболевания: классическую и геморрагическую. *Классическая форма* возникает как у местных жителей всех возрастных групп, так и у приезжих людей при отсутствии у них предшествующего активного или пассивного иммунитета. Первичная репликация вируса происходит в регионарных лимфатических узлах и эндотелии капилляров. В конце инкубационного периода возникает вирусемия, ведущая к поражению органов и тканей (печень, костный мозг, соединительная ткань, мышцы), сопровождающаяся лихорадкой и интоксикацией. После размножения во внутренних органах вирусы вторично проникают в кровь. *Геморрагическая форма* болезни с развитием шокового синдрома чаще встречается у детей,   
которые ранее были инфицированы вирусом, и у младенцев, имеющих низкий уровень антител к нему, полученных пассивно от матерей. Отмечена парадоксальная особенность, характерная для геморрагической формы болезни. Она состоит в том, что повышенный риск развития шокового синдрома тесно связан с хорошим питанием детей. Согласно иммунопатологической гипотезе усиления, геморрагическая форма болезни встречается в районах, в которых одновременно или последовательно циркулируют несколько серотипов вируса. Первоначальная инфекция, протекающая бессимптомно, ведет к сенсибилизации макроорганизма, что способствует формированию при повторном заражении   
другим серотипом вируса иммунных комплексов, активирующих комплемент, и проникновению вируса в мононуклеарные фагоциты, где он усиленно размножается. Образование *анафилатоксинов* и выделение клетками биологически активных веществ ведет к утяжелению течения заболевания с развитием гемор-  
рагического синдрома и шока. Заболевание сопровождается явлениями капилляротокси-  
коза. Классическая форма болезни характеризуется двухфазной лихорадкой, постепенным развитием болей в мышцах и суставах, особенно коленных, что ведет к изменению походки больного, наличием пятнисто-папулезной сыпи, появляющейся на 5-6-й день болезни, увеличением лимфатических узлов. Заболевание часто может протекать бессимптомно. Геморрагическая форма болезни всегда развивается остро и характеризуется высокой температурой, гепатомегалией, появлением выраженных геморрагий (петехии на коже, кровоизлияния и кровотечения) и тенденцией к развитию шокового синдрома денге. Летальность при   
этом достигает 40-50%.

Иммунитет после перенесенного заболевания типоспецифический, нестойкий, продолжительностью до 2 лет.

Микробиологическая диагностика лихорадки денге основана на выделении вируса и обнаружении антител в парных сыворотках крови больных. Материалом для вирусологического исследования служат сыворотка, плазма или лейкоцитарная пленка, гомогенизированные ткани внутренних органов, взятые на аутопсии, гомогенизированная масса из комаров.Для обнаружения антител в парных сыворотках применяют РН, РТГА, РСК, ИФА.

Лечение и профилактика лихорадки денге не разработаны. Для экстренной профилактики используют специфический иммуноглобулин или иммуноглобулин из плазмы доноров, проживающих в эндемичных районах. Вакцинопрофилактика не разработана.

**Вирус японского энцефалита**

Вирус японского энцефалита вызывает арбовирусную инфекцию с развитием общетоксического синдрома, энцефалита и менингоэнцефалита.

Таксономия и биологические свойства. Вирус японского энцефалита (син.: комариный энцефалит) выделен в 1933 г. М. Хияши (M. Hayashi) путем заражения обезьяны суспензией мозга людей, погибших от энцефалита. Он относится к семейству *Flaviviridae* роду *Flavivirus* и является представителем ан-  
тигенного комплекса вируса японского энцефалита, в состав которого входят также вирус энцефалита долины Муррея, лихорадки Западного Нила, энцефалита Сент-Луис и др. Возбудитель обладает характерными свойствами флавивирусов. Термолабилен. Имеет в своем составе нуклеокапсидный антиген, определяемый посредством РСК, и оболочечный гликопротеин, выявляемый в РН и РТГА с эритроцитами гусей, цыплят, голубей и петухов. Культивируется в куриных эмбрионах, культурах клеток и в организме обезьян, мышей, хомяков и др. Новорожденные белые мыши восприимчивы к вирусу и при экстраневральном заражении. В культурах клеток вирус вызывает ЦПД, сопровождающееся образованием гигантских многоядерных клеток (симпластов).

Эпидемиология, патогенез и клиника. Японский энцефалит относится к природно-очаговым арбовирусным инфекциям. Заболевание распространено в странах Южной и Юго-Восточной Азии, особенно в регионах с развитым свиноводством и рисосеянием, что способствует выплоду комаров

Природный резервуар и источник вируса — комары, у которых установлена трансовариальная передача вируса, а также птицы водно-околоводного комплекса, особенно цапли, и дикие млекопитающие, у которых инфекция протекает в основном бессимптомно, но на фоне высокой вирусемии. Особо важную роль в качестве резервуара вируса и в развитии вспышек заболевания среди людей играют свиньи, у которых развивается скрытая или клинически выраженная форма заболевания, сопровождающаяся массивной вирусемией, достаточной для инфицирования комаров. Основным переносчиком вируса являются   
комары рода *Culex*, в частности *C. tritaeniorhynchus*, охотно нападающие на птиц, свиней и человека.

Заражение человека происходит при укусе его комарами и попадании вируса в кровь в результате кровососания. *Инкубационный период* составляет 8-14 дней. Патогенетическая особенность заболевания заключается в значительном поражении сосудистой системы с резко выраженными нарушениями   
микроциркуляции. Эти нарушения определяются во всех органах, но особенно в ЦНС. Вирус обладает нейротропностью, преодолевает гематоэнцефалический барьер, размножается в нейронах ЦНС, что ведет к гибели клеток. Особенно часто поражаются ядра гипоталамической области, подкорковые образования,   
двигательные ядра ствола и шейного отдела спинного мозга, где и наблюдается наибольшая концентрация вируса. Вирус также размножается в клетках печени, селезенки и костного мозга, что обусловливает высокий уровень вирусемии, хотя человек эпидемиологической опасности не представляет.

После перенесенного заболевания остается длительный и напряженный иммунитет.

Микробиологическая диагностика основана на выделении вируса, а также обнаружении антител в парных сыворотках и постановке ПЦР. Вирус выделяют из крови (в первые 7 дней заболевания), цереброспинальной жидкости (в течение 15 дней) и кусочков мозга умерших, путем заражения новорожденных белых мышей, культур клеток и куриных эмбрионов. Для определения антител в парных сыворотках крови больных и в цереброспинальной жидкости применяют РН, РСК, РТГА, РНГА, РНИФ, ИФА. В ряде случаев проводят постановку кожной аллергической пробы с введением суспензии мозга зараженных мышей. Для обнаружения антигена используют РИФ и ИФА.

Лечение и профилактика. В первые дни заболевания эффективно повторное введение сыворотки крови лиц, переболевших японским энцефалитом, или гетерогенного иммуноглобулина против японского энцефалита. С профилактической целью препарат назначают при лабораторном заражении вирусом или   
в случае массовых укусов комарами в очаге инфекции. Для активной профилактики применяется убитая вакцина. В эндемичных очагах вакцинация должна охватывать не только население, но и домашних животных, для которых применяют живые вакцины.

Буньявирусы (семейство *Bunyaviridae*)

Таксономия и классификация. Семейство *Bunyaviridae* насчитывает более 250 серотипов вирусов, входящих в состав пяти родов. Патогенные для человека буньявирусы относятся к четырем родам: *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus*, *Nairovirus* и *Hantavirus*.

Структура. Вирионы имеют овальную или сферическую форму, диаметр 80-120 нм. При электронной микроскопии они напоминают пончик. Это сложные РНК-геномные вирусы, содержащие три нуклеокапсида со спиральным типом симметрии. Каждый нуклеокапсид состоит из нуклеокапсидного белка N, уникальной одноцепочечной минус-РНК и фермента транскриптазы (РНК-зависимой РНК-полимеразы). Три сегмента РНК, связанные с нуклеокапсидом, обозначают по размерам как L (long) — большой, M (medium) — средний и S (short) — малый. Сердцевина вириона, содержащая рибонуклеопротеид, окружена липопротеиновой оболочкой, на поверхности которой находятся шипы — гликопротеины Gn и Gc, которые кодируются M-сегментом РНК.

Антигенные свойства. Белок N — носитель группоспецифических свойств; выявляется в РСК. Гликопротеины (Gn и Gc) — типоспецифические протективные антигены, определяемые с помощью РН и РТГА. Они обусловливают гемагглютинирующие свойства, индуцируют образование вируснейтрализую-  
щих антител и служат основными детерминантами патогенности, определяю- щими клеточную органотропность вирусов и эффективность их передачи членистоногими.

Репродукция буньявирусов происходит в цитоплазме клетки. Вирусные белки в инфицированной клетке синтезируются быстро. Так, белок N можно выявить уже через 2 ч. Сборка вириона происходит почкованием через гладкую мембрану аппарата Гольджи. В последующем вирусные частицы транспорти-  
руются к плазмолемме. Выход вирусных частиц происходит путем экзоцитоза, а иногда — лизиса клетки.

Резистентность. Буньявирусы чувствительны к действию эфира и детер-  
гентов, инактивируются при прогревании при температуре 56 qС в течение 30 мин и почти мгновенно при кипячении, но длительно сохраняют инфекционную активность при замораживании.

Культивирование. К буньявирусам восприимчивы новорожденные белые   
мыши, белые крысы и хомячки при заражении в головной мозг. Для культивирования вирусов применяют культуры клеток из переносчиков, почки эмбрионов человека, ВНК-21, фибробласты куриного эмбриона, где они не оказывают выраженного ЦПД.

Эпидемиология, патогенез и клиника. Буньявирусы широко распространены на всех континентах, а вызываемые ими заболевания относятся к зоонозным природно-очаговым инфекциям. Большая часть буньявирусов относится к экологической группе *арбовирусов* (от англ. *arthropod-borne viruses* — вирусы, рожденные или передаваемые членистоногими), так как они передаются кровососущими членистоногими насекомыми, которые не только их переносчики, но и основной резервуар и хозяева в природных очагах.

Буньявирусы, как и другие арбовирусы, способны размножаться при двух температурных режимах: 36-40 и 22-25 qС, что позволяет им обитать не только в организме позвоночных, но и в организме переносчиков. Большинство буньявирусов передается комарами. Описана вертикальная (трансовариальная) и трансфазовая (от личинки к нимфе и имаго) передача буньявирусов в определенных членистоногих-переносчиках. Наировирусы большей частью передаются клещами, а флебовирусы москитами и комарами. Некоторые флебовирусы и буньявирусы могут предаватся мокрецами *Culicoides*.

На территории России основные переносчики — клещи. Позвоночными хозяевами буньявирусов являются грызуны, птицы, зайцеобразные, жвачные животные, приматы. Заражение людей может происходить не только *трансмиссивно* через укусы кровососущими членистоногими, но также при контакте   
с больными людьми в результате попадания на поврежденную кожу и слизистые оболочки крови или других биологических выделений, содержащих вирус.

Часто буньявирусы приводят к развитию бессимптомной инфекции, которая диагностируется при проведении серологических исследований. Большинство из них вызывает лихорадочные заболевания, геморрагические лихорадки и энцефалиты. Наибольшее медицинское значение имеют: вирус калифорнийского энцефалита и вирус Тягиня (род *Orthobunyavirus*); вирусы москитных лихорадок Сицилия, Неаполь и Рифт-Валли (род *Phlebovirus*); вирус геморрагической лихорадки Крым-Конго (род *Nairovirus*) и вирус геморрагической лихорадки с почечным синдромом (род *Hantavirus*). После перенесенных заболеваний остается стойкий иммунитет.

Микробиологическая диагностика основана на выделении вирусов и обнаружении антител к ним в парных сыворотках, а также на проведении ПЦР. Эти вирусы относятся к возбудителям особо опасных инфекций, поэтому выделение их проводится лишь в режимных лабораториях. Материалом для исследования служит кровь, взятая в остром периоде заболевания (при москитных лихорадках не позже 24-48 ч от начала заболевания), или кусочки тканей и органов (мозга, печени, селезенки, легких и почек), полученные на аутопсии.   
Вирус может быть выявлен в организме кровососущих членистоногих-переносчиков и во внутренних органах погибших инфицированных животных. Чаще всего буньявирусы выделяют на новорожденных белых мышах, а также на белых крысах и хомяках, проводя интрацеребральное заражение. Заражают также культуру клеток с последующей индикацией в РИФ, так как для буньявирусов нехарактерно развитие выраженного ЦПД.

Лечение и профилактика. Препараты для специфического лечения не разработаны. В ряде случаев применяют иммунные сыворотки переболевших лиц, рибавирин, реаферон. Для создания искусственного активного приобретенного иммунитета применяют убитые вакцины **Вирус геморрагической лихорадки Крым-Конго**

Вирус геморрагической лихорадки Крым-Конго вызывает природно-очаговую арбовирусную инфекцию, характеризующуюся генерализованным поражением сосудов, лихорадкой, интоксикацией, геморрагическим синдромом, тромбоцитопенией и лейкопенией.

Таксономия и биологические свойства вируса. Вирус относится к роду *Nairovirus*, антигенной группе геморрагической лихорадки Крым-Конго. Он обладает биологическими свойствами, характерными для вирусов семейства *Bunyaviridae*. Это вазотропный арбовирус. Большинство штаммов вируса не об-  
ладает гемагглютинирующей активностью. Выявлено восемь генотипов вируса, имеющих географическую приуроченность.

Эпидемиология, патогенез и клиника. Заболевания впервые были выявлены в Крыму в 1944 г. военными врачами среди солдат и переселенцев, занятых уборкой сена. Вирус выделен из крови больных, а также от его переносчиков — иксодовых клещей в 1945 г. М.П. Чумаковым. В 1966 г. в Конго при   
сходном заболевании был выделен вирус Конго, идентичный по биологическим свойствам вирусу крымской геморрагической лихорадки, поэтому возбудителя болезни называют вирусом геморрагической лихорадки Крым-Конго.

Человек чаще всего заражается в природных очагах *трансмиссивно* через укусы клещей и является тупиком в эпидемиологической цепи в природных очагах. Вирус также попадает через микроповреждения кожи и слизистые оболочки при контакте с кровью больного или инфицированными предметами.   
Возможно заражение при раздавливании зараженных клещей. Кровь больных в острую фазу заболевания содержит вирус в высоких концентрациях, в связи с чем возможно заражение при проведении медицинских манипуляций. Большинство заболеваний, возникших контактным путем, протекает тяжело. Это обусловлено наличием эффекта «пинг-понга», т.е. усилением вирулентности вируса после пассажа через живой организм человека. *Аэрогенный* механизм заражения возможен при авариях в вирусологических лабораториях.

Выделяют две клинические формы болезни: с геморрагическими проявлениями и без них. При геморрагической форме заболевания вирус проникает в организм и в течение *инкубационного периода*, длящегося от 1 до 14 дней, размножается в макрофагах, затем поступает в кровь. Он обладает вазотроп-  
ностью, что ведет к развитию генерализованного капилляротоксикоза. Летальность 16-20%, а при контактном заражении — 50%. Смерть наступает от инфекционно-токсического шока, массивных кровотечений, печеночно-почечной недостаточности. Период реконвалесценции длительный. Трудоспособность восстанавливается не ранее чем через 1-2 мес. Различные нарушения в организме могут сохраняться в течение 1-2 лет и более. Заболевание без геморрагических проявлений протекает легче, чем первая форма заболевания.

Иммунитет напряженный. Комплементсвязывающие и преципитирующие антитела у переболевших сохраняются свыше 5 лет.

Микробиологическая диагностика основана на обнаружении вирусных белков с помощью ИФА, а также вирусной РНК в ПЦР. Выделение вируса из крови больных и внутренних органов погибших проводят путем заражения новорожденных белых мышей и культур клеток с идентификацией в РИФ. Для   
обнаружения антител в парных сыворотках применяют ИФА. Экспресс-диагностика вируса в крови, аутопсийном материале и переносчиках осуществляется с помощью РНГА или РИФ с флюоресцирующей моноклональной сывороткой к вирусу.

Лечение и профилактика. Для лечения применяют реаферон и рибавирин. В течение первых 3 дней вводят гетерогенный специфический лошадиный иммуноглобулин, а также иммунную сыворотку, плазму или специфический иммуноглобулин, полученные из сыворотки крови реконвалесцентов или привитых лиц. Специфический иммуноглобулин используется для экстренной профилактики у лиц, соприкасающихся с кровью больного. Для создания активного искусственного приобретенного иммунитета у сотрудников лабораторий используют формолвакцину из мозга зараженных сосунков белых мышей или белых крыс.

**Вирусы геморрагической лихорадки с почечным синдромом и хантавирусного кардиопульмонального синдрома**

Таксономия и биологические свойства. Возбудители геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) и хантавирусного кардиопульмонального синдрома относятся к вирусам семейства *Bunyaviridae* роду *Hantavirus*, Хантавирусы неоднородны в антигенном отноше-нии и подразделяются на антигенные группы. Типовой представитель данного рода — вирус Хантаан — был выделен из легочной ткани и экскрементов корейской полевки в 1978 г. (H.W. Lee и соавт.). В отличие от типичных буньявирусов   
частицы его разнообразны по размерам (90-125 нм) и имеют во внутренней полости неупорядоченно расположенные гранулярно-филаментозные структуры. Вирус хорошо размножается в культурах клеток (Vero E-6 и др.), не вызывая выраженного ЦПД. Возбудителями ГЛПС являются четыре серотипа вируса: Хантаан, Пуумала, Сеул и Добрава/Белград, а также некоторые подтипы пятого серотипа в Южной Америке. Эволюция и антиген-ная вариабельность хантавирусов тесно связана с различной видовой принадлежностью их основных хозяев — грызунов. Хантавирусы обнаружены также у птиц и летучих мышей.

Эпидемиология, патогенез и клиника. Хантавирусы широко распространены. Эти вирусы относятся к экологической группе возбудителей нетрансмиссивных геморрагических лихорадок, или *робовиру-*  
*сам*. Резервуаром и источником инфекции при ГЛПС являются мышевидные грызуны лесного комплекса (рыжая полевка, полевая мышь, красно-серая полевка и азиатская мышь), а при легочных поражениях — мышевидные грызуны степного комплекса (белоногие или оленьи хомячки, хлопковые крысы).   
У грызунов эта инфекция протекает бессимптомно. При этом они выделяют вирус в окружающую среду с калом, мочой и слюной в высоких концентрациях. Вирус устойчив в окружающей среде. Основной механизм заражения человека *аэрогенный* с соответствующим ему воздушно-пылевым путем передачи. Заражение может происходить при вдыхании содержащей биологические выделения грызунов пыли во время уборки и ремонта помещений, при перевозке сена и соломы, работах на ферме, лесоповале, сборе хвороста, ночевке в лесных стогах. *Возможен фекально-оральный механизм* заражения алиментарным путем при употреблении продуктов, инфицированных выделениями зараженных грызунов или контактно-бытовым путем через грязные руки во время еды. *Контактный механизм* заражения встречается при отлове зверьков (через укус грызуна), разделке их тушек и при попадании свежих экскретов зверьков в ссадины на коже. Восприимчивость людей к инфицированию высокая. При аспирационном механизме заражения инфицируется большинство лиц, находящихся в зараженном помещении. Инфицированный человек опасности не представляет.

В основе патогенеза лежит системное деструктивное поражение стенки мелких сосудов, обусловленное вазотропным действием вирусов. Наиболее выражены данные изменения при ГЛПС в почках, надпочечниках, гипоталамусе, миокарде и кишечнике. При хантавирусном кардиопульмональном синдроме наиболее выраженные изменения отмечаются в легких, что обусловлено большим тропизмом вируса к эндотелию капилляров легких. Вирусемия длится в пределах 4-7 дней.

При ГЛПС *инкубационный период* колеблется от 7 до 45 дней (чаще 2-3 нед.). Заболевание начинается остро с подъема температуры и характеризуется циклической сменой лихорадочной, олигурической, полиурической фазы, периодом реконвалесценции. К осложнениям относятся развитие уремии, разрыв почки или надрыв почечной капсулы с кровоизлиянием в околопочечную клетчатку, эклампсия, желудочно-кишечное кровотечение, кровоизлияния в головной мозг и миокард, отек легких. Летальность составляет до 1-2% в европейских и до 5-10% в дальневосточных районах России.

При хантавирусном легочном синдромеинкубационный период равен 6 нед. После короткой продромальной фазы в виде лихорадки заболевание быстро пе-  
реходит в фазу сердечно-легочной недостаточности с тяжелыми поражениями легких (пневмония). Летальность достигает 50-60%.

Иммунитет у переболевших лиц стойкий, пожизненный. Повторные зара-  
жения гомологичным серотипом вируса отсутствуют. Протективные антитела у переболевших ГЛПС сохраняются до 25 лет.

Микробиологическая диагностика хантавирусных инфекций основана на выделении вирусов из крови и мочи в острый период заболевания, а также обнаружении антител в парных сыворотках и в моче у больных. Индикация вируса осуществляется с помощью РНИФ в виде гранул, локализованных в ци-  
топлазме клеток. Идентификация вирусов проводится с помощью РИФ, РИА, ИФА и РНГА.

При *серологическом методе* применяют РНИФ, ИФА, РНГА, РИА. Для обнаружения генетического материала вирусов в исследуемом материале используют метод молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот и ПЦР. Раннюю диагностику заболевания проводят, обнаруживая антигены вирусов в моче с помощью РИФ и ИФА. Необходимо соблюдать осторожность при работе с исследуемым материалом и кровью больных.

Лечение и профилактика. Для экстренной профилактики и лечения существует специфический донорский иммуноглобулин. В качестве противовирусных препаратов применяют виразол или рибамидин. Наиболее перспективным методом профилактики ГЛПС является вакцинация населения эндемичных территорий. Для создания активного иммунитета в целях профилактики за рубежом применяются убитые вакцины.

Филовирусы (семейство *Filoviridae*)

Филовирусы (от лат. *filum* — нить) — семейство нитевидных РНК-содержащих вирусов, в состав которого входят роды *Marburgvirus* и *Ebolavirus*, включающие вирусы Марбург и Эбола — возбудителей африканских геморрагических лихорадок.

Структура и репродукция. Вирусы имеют вид длинных филаментов (80-1000 нм) с оболочкой и однонитевой минус-РНК, заключенной в капсид спиральной симметрии. Нуклеокапсид содержит нуклеопротеин (NP), кофактор вирусной полимеразы (VP30), фосфопротеин (VP35) и вирусную РНК-зависимую полимеразу (L-белок). На липопротеиновой оболочке имеются шипы   
(GP-комплекс), состоящие из гидрофильной GP1-субъединицы и трансмембранной GP2-субъединицы. Два структурных белка (VP24, VP40) расположены с внутренней стороны оболочки, выполняя роль матриксных белков. При электронной микроскопии негативно контрастированных препаратов вируса Эбола   
видны нитевидные, иногда ветвящиеся вирионы, имеющие форму цифры или кольца. Репликация вирусного генома и сборка вириона происходят в цитоплазме; выход из клетки — почкованием через клеточную мембрану.Мишенями филовирусов являются клетки миелоидного ряда (моноциты/ макрофаги, гепатоциты, дендритные клетки).

**Вирусы Марбург и Эбола**

Вирус Марбург вызывает геморрагическую лихорадку Марбург — тяжелое за-болевание с геморрагическим синдромом и высокой летальностью. Заболевание впервые описано в Марбурге (ФРГ) у лабораторных работников, проводивших исследования на африканских зеленых мартышках. Размножается в культуре   
клеток, иногда не вызывая цитопатического эффекта. Резервуаром вируса являются африканские зеленые мартышки и летучие мыши. Человек высоковосприимчив к вирусу. Заражение человека происходит при контакте с кровью больных и обезьян, а также воздушно-капельным путем. Описаны отдельные вспышки   
болезни, а также случаи внутрилабораторных заражений*. Инкубационный период* 2-19 дней. Начало острое, с высокой температурой, нарушением самочувствия, симптомами со стороны дыхательной системы, ЖКТ, а на 5-7-е сутки появляется геморрагическая сыпь на фоне кровавой рвоты, кровавого поноса, которые могут привести к летальному исходу (50% случаев).

Клинический диагноз подтверждается вирусологическими и серологическими данными.

Вирус Эбола вызывает геморрагическую лихорадку Эбола, характеризующуюся высокой температурой, интоксикацией, диареей и геморрагическим синдромом. Различают три серотипа вируса. Вирус плохо культивируется в культурах клеток. Резервуаром вируса являются африканские обезьяны (шимпанзе, гориллы), фруктовые летучие мыши и лесные антилопы.

Источником инфекции является человек. Заражение происходит контактным и алиментарным путями, а также парентерально через кровь больного человека. *Инкубационный период* 7-14 дней. Начало острое, с высокой температурой, головными болями, болями в грудной клетке, в области живота, рвотой, диареей. Развивается геморрагический синдром (кореподобная сыпь). Летальность достигает 90%.

Микробиологическая диагностика данных инфекций основана на клинико-эпидемиологических сведениях и подтверждается вирусологическими и серологическими данными. Для определения компонентов вирусов и антител применяют ОТ-ПЦР, РИФ, ИФА и др.

Лечение — плазмой реконвалесцентов, препаратами интерферона.

Специфическая профилактика. Разработана убитая вакцина против болезней Марбург и Эбола для вакцинации медицинского персонала в очагах заболевания и работающих с филовирусами. Больные подлежат строгой изоляции с соблюдением мер профилактики внутрибольничных и внутрилабора-  
торных заражений.

Рабдовирусы (семейство *Rhabdoviridae*)

Рабдовирусы — семейство РНК-содержащих оболочечных вирусов, включающее около 180 вирусов животных и растений, объединенных в шесть родов (в том числе род *Lyssavirus* — содержит вирус бешенства, род *Vesiculovirus* — вирус везикулярного стоматита, а род *Ephemerovirus* — вирус эфемерной лихорад-  
ки крупного рогатого скота).

Структура. Размер вирионов 120-300 u 60-80 нм. Вирионы имеют форму цилиндра с полукруглым и плоским концами (или с закругленными с обеих сторон концами), отсюда и название семейства — *Rhabdoviridаe* (от греч. *rhabdos* — прут, палка).

Вирионы рабдовирусов состоят из двухслойной липопротеиновой оболоч-ки и рибонуклеокапсида (нуклеопротеина) спиральной симметрии .

Оболочка изнутри выстлана М-белком (от англ. *matrix*), а снаружи от нее отходят шипы гликопротеина G (5-10 u 3 нм). Рибонуклеопротеин состоит из геномной однонитевой нефрагментированной линейной минус-РНК и белков: N-белок (от англ. *nucleocapsid*), укрывающий, как чехол, геномную РНК; L-белок (от англ. *large*) и P-белок (от англ. *phosphoprotein*), являющиеся полимеразой (транскриптазой) вируса, участвующие в репродукции

**Вирус бешенства**

Вирус бешенствавызывает бешенство (*Rhabies*, син.: водобоязнь, гидро-  
фобия) — зоонозную инфекцию, развивающуюся после укуса или ослюнения раны инфицированным животным. Поражаются нейроны ЦНС с развитием симптомов возбуждения, параличом дыхательной и глотательной мускулатуры. Болезнь заканчивается летально. Вирусная этиология бешенства доказана П. Ремленже в 1903 г.Таксономия. Возбудитель бешенства — РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Rhabdoviridae* роду *Lyssavirus*, включающему также другие вирусы (лиссавирус австралийских летучих мышей, лиссавирусы европейских лету- чих мышей 1-го и 2-го типа, Дувенхаге, Лагос-бат, Мокола и др.), выделенные от   
различных животных, насекомых в Африке и сходные с вирусом бешенства.

Структура и антигенные свойства*.* Вирион размером 75-180 нм имеет форму пули, состоит из серд-  
цевины (рибонуклеокапсида спирального типа и матриксного белка), окруженной липопротеиновой оболочкой с гликопротеиновыми шипами. Гликопротеин G отвечает за адсорбцию и внедрение вируса   
в клетку, обладает антигенными и иммуногенными свойствами. Антитела к нему нейтрализуют вирус и определяются РН. Рибонуклеокапсид состоит из геномной однонитевой линейной минус-РНК и белков: N-белка (от англ. *nucleoprotein*), укрывающего, как чехол, геномную РНК; L- и P-белка (*phosphoprotein*), являющихся полимеразой вируса. Рибонуклекапсид — группоспецифический анти-  
ген, который выявляется в РСК, РИФ, РП. Различают два идентичных по антигенам вируса бешенства:

* дикий (уличный) вирус, циркулирующий среди животных, патогенный для человека;
* фиксированный (virus fixe), полученный Л. Пастером в качестве антирабической вакцины многократным пассированием дикого вируса через мозг кроликов, утративший патогенность для человека, не образующий включений, не выделяющийся со слюной.

Культивирование*.* Вирус культивируют путем внутримозгового заражения лабораторных животных (кроликов, белых мышей, крыс, хомячков, морских свинок, овец и др.) и в культуре клеток почек хомячка, нейробластомы мыши, фибробластов человека, куриного эмбриона и др. В нейронах головного мозга зараженных животных образуются цитоплазматические включения, содержащие антигены вируса. Эти включения впервые были описаны В. Бабешем (1892) и А. Негри (1903) и названы тельцами Бабеша-Негри (эозинофильные включения вируса овальной формы размером 1-15 мкм, состоящие из вирусного рибонуклеопротеина).

Резистентность*.* Вирус бешенства неустойчив: быстро погибает под действием солнечных и УФ-лучей, а также при нагревании до 60 qС. Он чувствителен к дезинфицирующим веществам, жирорастворителям, пропиолактону, щелочам и протеолитическим ферментам; сохраняется при низких температурах   
(от -20 до -70 qС).

Эпидемиология*.* Заболевание распространено повсеместно, кроме некоторых островных государств, где осуществляются карантинные и профилактические мероприятия. Источники инфекции: в природных очагах (природное, дикое бешенство) — лисы, волки, енотовидные собаки, песцы, шакалы, грызуны, а также насекомоядные, плотоядные и кровососущие летучие мыши; в антропургических очагах (городское бешенство) — собаки и кошки, чаще других передающие возбудителя. Вирус бешенства накапливается в слюнных железах больного животного и выделяется со слюной. Животное заразно в последние дни инкубационного периода (за 2-10 дней до клинических проявлений болезни).

Механизм передачи возбудителя — контактный при укусах, реже — при обильном ослюнении поврежденных наружных покровов. Возможен аэрогенный механизм передачи вируса, например в пещерах, населенных летучими мышами, которые многомесячно могут выделять вирус бешенства со слюной. Иногда заболевание развивается при употреблении мяса больных животных или при трансплантации инфицированных тканей.

У собаки после инкубационного периода (14-16 дней) появляются возбуждение, обильное слюнотечение, рвота, водобоязнь. Она грызет место укуса, по- сторонние предметы, бросается на людей, животных. Через 1-3 дня наступают паралич и смерть животного.

Патогенез и клиника*.* Вирус, попав со слюной больного животного в поврежденные наружные покровы, реплицируется и персистирует в месте внедрения. Затем возбудитель распространяется по аксонам периферических нервов, достигает клеток головного и спинного мозга, где размножается. В цитоплазме   
нейронов мозга, чаще в гиппокампе, обнаруживаются тельца Бабеша-Негри. Клетки претерпевают дистрофические, воспалительные и дегенеративные изменения. Размножившийся вирус попадает из мозга по центробежным нейронам в различные ткани, в том числе в слюнные железы. Выделяется вирус со   
слюной за 8 суток до начала и в течение всей болезни. *Инкубационный период* у человека при бешенстве — от 10 дней до 3 мес., иногда до года и более, что зависит от характера и локализации повреждения. Короткий инкубационный период отмечается при множественных укусах в голову, более продолжитель-  
ный — при укусах в конечности. Инкубационный период при передаче вируса летучими мышами более короткий (не более 3-4 нед.). В начале заболевания появляются недомогание, страх, беспокойство, бессонница, затем развиваются рефлекторная возбудимость, спазматические сокращения мышц глотки и гортани; дыхание шумное, судорожное. Судороги усиливаются при попытке пить, при виде льющейся воды (гидрофобия), от дуновения (аэрофобия), яркого света (фотофобия), шума (акустофобия) и при других воздействиях. Развиваются галлюцинации, а в конце болезни (на 3-7-й день) — параличи мышц конечно-  
стей и дыхания. Реже болезнь развивается без возбуждения и водобоязни; развиваются паралич и слюнотечение (тихое бешенство). Летальность — около 95%.

Иммунитет*.* Человек относительно устойчив к бешенству: при укусах бешеным волком заболевает около 50% не привитых людей, а бешеной собакой — около 30%. Постинфекционный иммунитет не изучен, так как больной обычно погибает. Введение людям, укушенным бешеным животным, инактивирован-  
ной антирабической вакцины вызывает выработку антител, интерферонов и активацию клеточного иммунитета.

Микробиологическая диагностика*.* Постмортальная диагностика включает обнаружение телец Бабеша-Негри в мазках-отпечатках или срезах из ткани мозга (чаще из гиппокампа, пирамидальных клеток коры большого мозга и клеток Пуркинье мозжечка), а также выделение вируса из мозга и подчелюст-  
ных слюнных желез. Тельца Бабеша-Негри выявляют методами окраски по Романовскому-Гимзе, Манну, Туревичу, Муромцеву и др. Вирусные антигены в клетках обнаруживают с помощью РИФ.

Выделяют вирус из патологического материала путем биопробы на белых мышах: мышей-сосунков заражают интрацеребрально. Срок наблюдения до 28 дней. Обычно зараженные животные погибают через неделю. Идентификацию вирусов проводят с помощью ИФА, а также в РН на мышах, используя для нейтрализации вируса антирабический иммуноглобулин.

Прижизненная диагностика основана на исследовании отпечатков роговицы, биоптатов кожи с помощью РИФ; выделении вируса из слюны, цереброспинальной и слезной жидкости путем интрацеребрального инфицирования мышей-сосунков. Возможно определение антител у больных с помощью РСК, ИФА.

Лечение. Симптоматическое; эффективное лечение отсутствует. Прогноз при развитии заболевания всегда неблагоприятный.

Профилактика. Профилактические мероприятия по борьбе с бешенством   
направлены на выявление, изоляцию или уничтожение животных — возможных источников инфекции: бродячих собак, кошек и др. В настоящее время для специфической профилактики применяют инакти-  
вированную УФ- или J-лучами культуральную вакцину. Разрабатывается ген-  
но-инженерная вакцина, содержащая гликопротеин G возбудителя.Иммунизации вакциной подлежат люди, связанные с риском заражения (собаколовы, ветеринары и др.). С лечебно-профилактической целью иммунизируют людей, укушенных подозрительными на бешенство животными. При этом   
активный иммунитет формируется уже во время инкубационного периода.При множественных укусах для ускоренной защиты создают пассивный иммунитет введением антирабического иммуноглобулина.