**Лекция 14**

Герпесвирусы, пикорнавирусы, рабдовирусы. Арбовирусы

**Цель лекции:** Ознакомить студентов с морфо-биологическими свойствами возбудителей вирусных инфекций – герпесвирусов, пикорнавирусов, рабдовирусов и арбовирусов, заболеваниями вызываемыми этими вирусами, микробиологической диагностикой, специфическим лечением и профилактикой.

**План лекции:**

1. Герпесвирусы. Классификация. Строение вируса. Вирус простого герпеса. Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая. Цитомегаловирус. Эпштейн-Барр вирус. Морфо-биологические свойства, вызываемые заболевания. Микробиологическая диагностика.
2. Пикорнавирусы. Классификация и общие свойства.

-Энтеровирусы. Вирус полиомиелита, вызывыемые заболевания Специфическая профилактика и лечение. Коксаки вирус и ECHO- вирус.

3. Рабдовирусы. Вирус бешенства. Строение вируса. Микробиологическая диагностика бешенства, специфическая профилактика и лечение.

4. Арбовирусы. Общие свойства

- Тогавирусы, флавивирусы, буньявирусы и филовирусы. Общие свойства. Классификация. Роль в патологии человека. микробиологическая диагностика, специфическая профилактика и лечение.

**Оснащение лекции:** kомпьютер, проектор, электронная презентация

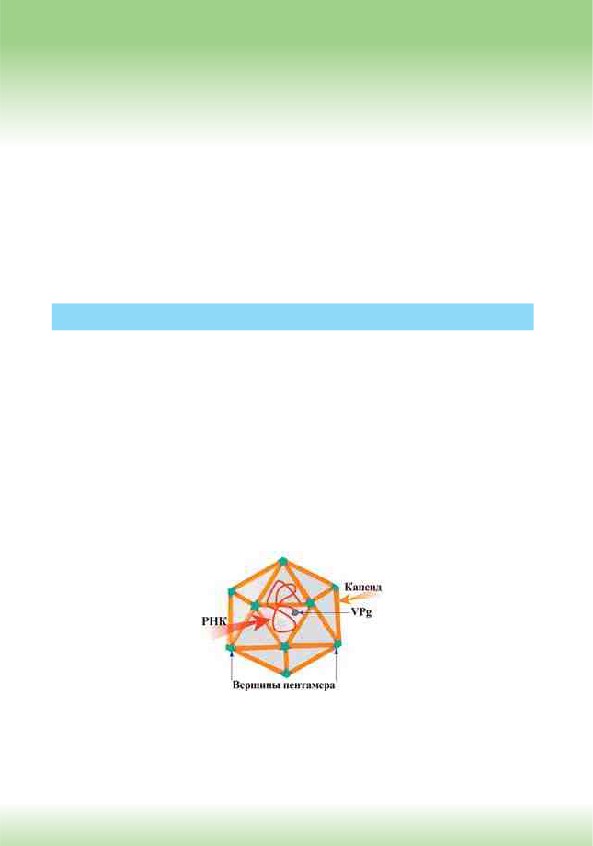
**Литература. Cтр. 1**

**Герпес-вирус человека типа 6, 7 и 8 (ГВЧ-6, ГВЧ-7, ГВЧ-8)**

ГВЧ-6 и ГВЧ-7 — лимфотропные вирусы; относятся к роду *Roseolovirus*. Они инфицируют Т-лимфоциты.

ГВЧ-6 (*Herpes lymphotropic virus*)был выделен в 1986 г. группой Р. Галло из лимфоцитов крови больных лимфопролиферативными заболеваниями и СПИДом. Это распространенный лимфотропный вирус, как ВЭБ и ЦМВ. Предполагают, что ГВЧ-6 может постоянно инфицировать слюнные железы и выделяться из них. Очевидно, вирус становится латентным после первичного инфицирования и может реактивироваться после иммуносупрессии. Известны две разновидности — ГВЧ-6А и ГВЧ-6В.

ГВЧ-6 вызывает: 1) внезапную экзантему — *exanthema subitum* у младенцев в возрасте от 6 мес. до 3 лет жизни или *roseola infantum* с внезапным подъемом температуры (40 qС) и таким же спадом через три дня на фоне сыпи; 2) синдром хронической усталости с субфебрильной температурой, потливостью, артрал-  
гией и слабостью. Возможна лимфаденопатия.

ГВЧ-7 был выделен в 1990 г. Френкелем из Т-лимфоцитов здоровых лю-  
дей, а затем его выделяли от больных СПИДом, синдромом хронической уста-  
лости. Вирус может вызывать такие же процессы, как и ГВЧ-6, но менее выра-  
женные.

ГВЧ-8. В 1994 г. при изучении ткани от эпидемических форм саркомы Капо-  
ши у больных СПИДом были идентифицированы ДНК-последовательности   
нового герпес-вируса человека, получившего название ГВЧ-8, или герпес-ви-  
рус, ассоциированный с саркомой Капоши. Обладает нейроинвазивными свой-  
ствами, определяясь в дорсальных спинальных ганглиях у больных саркомой   
Капоши и в цереброспинальной жидкости у ВИЧ-инфицированных лиц. Лабо-  
раторная диагностика — ПЦР.

Микробиологическая диагностика. ГВЧ-6 или ГВЧ-7 выделяют при со-  
вместном культивировании лимфоцитов периферийной крови с митогенакти-  
вированными лимфоцитами. В культуре образуются большие многоядерные клетки. Вирионы можно выделить из слюны. Обнаружение с помощью ИФА в сыворотке крови IgM-антител является признаком острой инфекции. Опре-  
деляют маркерные гены возбудителей в ПЦР.

Лечение. Для лечения применяют аналоги нуклеозидов (ганцикловир, фос-  
карнет и др.), иммуномодуляторы (интерфероны).

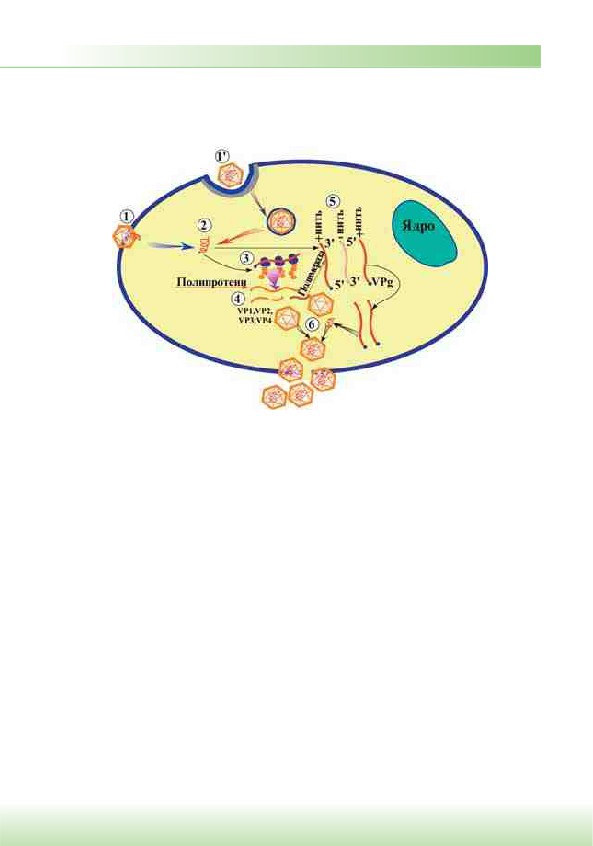
Пикорнавирусы (семейство *Picornaviridae*)

*Picornaviridae* (от исп. *pico* — малый, *rna* — рибонуклеиновая кислота) — семей-  
ство безоболочечных вирусов, содержащих однонитевую плюс-РНК. Семейство   
насчитывает более 230 представителей и включает роды*: Enterovirus* (260 серо-  
типов), *Aphtovirus* (7 серотипов), *Hepatovirus* (два серотипа — 1 человека, 1 обе-  
зьяны), *Cardiovirus* (2 серотипа); *Parechovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus*, *Teschovirus* —   
названия новых родов. Роды состоят из видов, виды — из серотипов.

Структура. Пикорнавирусы относятся к мелким просто организованным   
вирусам. Диаметр вируса — около 30 нм. Вирион состоит из икосаэдрического   
капсида, окружающего инфекционную однонитевую плюс-РНК с протеином   
VPg (рис. 16.1).

Рис. 16.1. Схема строения пикорнавируса

Капсид состоит из 12 пятиугольников (пентамеров), каждый из которых,   
в свою очередь, состоит из пяти белковых субъединиц — протомеров. Прото-  
меры образованы четырьмя вирусными полипептидами: VP1, VP2, VP3, VP4.



Репродукция пикорнавирусов (рис. 16.2) происходит в цитоплазме клеток и сопровождается цитопатическим действием. В культуре клеток под агаровым покрытием вирусы образуют бляшки.

Рис. 16.2. Схема репродукции пикорнавирусов. Геном вируса поступает в клетку эндоцито-  
зом (*1’*) или инъекцией (*1*) в цитоплазму геномной плюс-РНК (*2*). На конце геномной плюс-РНК   
имеется вирусный VPg-протеин (*3*). Геном используется как иРНК для синтеза полипротеина (*4*).   
Полипротеин расщепляется на индивидуальные вирусные протеины, включая РНК-зависимую   
полимеразу. Полимераза синтезирует (*5*) с геномной плюс-нити РНК минус-нить РНК (матрицу).   
В дальнейшем на основе репликативного звена из плюс/минус-нитей реплицируется геном   
вируса с присоединением VPg-протеина. Вирусы после сборки нуклеокапсида (*6*) выходят при

лизисе клетки

Рабдовирусы (семейство *Rhabdoviridae*)

Рабдовирусы — семейство РНК-содержащих оболочечных вирусов, включа-  
ющее около 180 вирусов животных и растений, объединенных в шесть родов (в том числе род *Lyssavirus* — содержит вирус бешенства, род *Vesiculovirus* — ви-  
рус 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 сто-  
рон концами), отсюда и название семейства — *Rhabdoviridаe* (от греч. *rhabdos* —   
прут, палка).

Вирионы рабдовирусов состоят из двухслойной липопротеиновой оболоч-  
ки и рибонуклеокапсида (нуклеопротеина) спиральной симметрии (рис. 16.9,

16.10). 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-бе-  
лок (от англ. *large*) и P-белок (от англ. *phosphoprotein*), являющиеся полимера-  
зой (транскриптазой) вируса, участвующие в репродукции (см. рис. 16.9).

**16.1.8.1. Вирус бешенства**

Вирус бешенствавызывает бешенство (*Rhabies*, син.: водобоязнь, гидро-  
фобия) — зоонозную инфекцию, развивающуюся после укуса или ослюне-  
ния раны инфицированным животным. Поражаются нейроны ЦНС с раз-  
витием симптомов возбуждения, параличом дыхательной и глотательной мускулатуры. Болезнь заканчивается летально. Вирусная этиология бе-  
шенства 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-

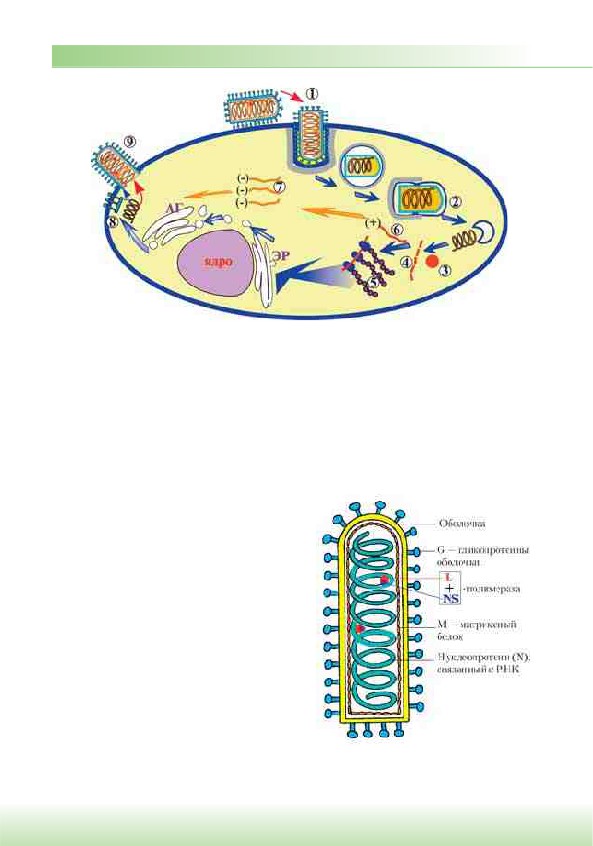


Рис. 16.9. Схема репродукции рабдовирусов.

Рабдовирусы связываются гликопротеинами оболочки с рецепторами клетки и проникают в нее путем кла-  
тринопосредованного эндоцитоза (*1*). Затем формируются ранняя и поздняя эндосомы. Из последней рибо-  
нуклеокапсид попадает в цитоплазму клетки (*2*). Здесь с помощью вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы

(*3*) синтезируются неполные (*4*) плюс-нити РНК (пять индивидуальных иРНК для синтеза вирусных белков)   
и полные (*6*) плюс-нити РНК, являющиеся матрицей для синтеза геномной РНК (*7*). При трансляции иРНК

(*5*) образующиеся белки вируса (в том числе гликопротеин G, гликозилирующийся в эндоплазматическом   
ретикулуме — ЭР) преобразуются в аппарате Гольджи и включаются в клеточную мембрану (*8*). Рибонукле-  
окапсид образуется путем взаимодействия геномной минус-РНК с белками N, P и L. После сборки вирионы

выходят из клетки почкованием (9)

чих мышей 1-го и 2-го типа, Дувенхаге,   
Лагос-бат, Мокола и др.), выделенные от   
различных животных, насекомых в Аф-  
рике и сходные с вирусом бешенства.

Структура и антигенные свойства*.*   
Вирион размером 75-180 нм имеет фор-  
му пули (см. рис. 16.10); состоит из серд-  
цевины (рибонуклеокапсида спирального   
типа и матриксного белка), окруженной   
липопротеиновой оболочкой с гликопро-  
теиновыми шипами. Гликопротеин G от-  
вечает за адсорбцию и внедрение вируса   
в клетку, обладает антигенными и имму-  
ногенными свойствами. Антитела к нему   
нейтрализуют вирус и определяются РН.   
Рибонуклеокапсид состоит из геном-

ной однонитевой линейной минус-РНК Рис. 16.10. Схема строения вируса бешен-

и белков: N-белка (от англ. *nucleoprotein*), ства



укрывающего, как чехол, геномную РНК; L- и P-белка (*phosphoprotein*), являю-  
щихся полимеразой вируса. Рибонуклекапсид — группоспецифический анти-  
ген, который выявляется в РСК, РИФ, РП.

Различают два идентичных по антигенам вируса бешенства:

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

x фиксированный (virus fixe), полученный Л. Пастером в качестве анти-  
 рабической 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 моз-  
га зараженных животных образуются цитоплазматические включения, содер-  
жащие 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 вирусно-  
го рибонуклеопротеина).

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

Эпидемиология*.* Заболевание распространено повсеместно, кроме некото-  
рых островных государств, где осуществляются карантинные и профилактиче-  
ские мероприятия. Источники инфекции: в природных очагах (природное, дикое   
бешенство) — лисы, волки, енотовидные собаки, песцы, шакалы, грызуны, а так-  
же насекомоядные, плотоядные и кровососущие летучие мыши; в антропургиче-  
ских очагах (городское бешенство) — собаки и кошки, чаще других передающие   
возбудителя. Вирус бешенства накапливается в слюнных железах больного жи-  
вотного и выделяется со слюной. Животное заразно в последние дни инкубаци-  
онного периода (за 2-10 дней до клинических проявлений болезни).

Механизм передачи возбудителя — контактный при укусах, реже — при   
обильном ослюнении поврежденных наружных покровов. Возможен аэроген-  
ный механизм передачи вируса, например в пещерах, населенных летучими   
мышами, которые многомесячно могут выделять вирус бешенства со слюной.   
Иногда заболевание развивается при употреблении мяса больных живот-  
ных или при трансплантации инфицированных тканей (например, рогови-  
цы глаза).

У собаки после инкубационного периода (14-16 дней) появляются возбуж-  
дение, 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 по-  
врежденные наружные покровы, реплицируется и персистирует в месте внедре-  
ния. 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 из-  
менения. Размножившийся вирус попадает из мозга по центробежным нейро-  
нам 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 гор-  
тани; дыхание шумное, судорожное. Судороги усиливаются при попытке пить,   
при виде льющейся воды (гидрофобия), от дуновения (аэрофобия), яркого све-  
та (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; раз-  
виваются паралич и слюнотечение (тихое бешенство). Летальность — около   
95%.

Иммунитет*.* Человек относительно устойчив к бешенству: при укусах беше-  
ным 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 ак-  
тивацию клеточного иммунитета.

Микробиологическая диагностика*.* Постмортальная диагностика включа-  
ет обнаружение телец Бабеша-Негри в мазках-отпечатках или срезах из тка-  
ни 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. Идентифика-



цию вирусов проводят с помощью ИФА, а также в РН на мышах, используя для нейтрализации вируса антирабический иммуноглобулин.

Прижизненная диагностика основана на исследовании отпечатков рогови-  
цы, биоптатов кожи с помощью РИФ; выделении вируса из слюны, церебро-  
спинальной 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. Важно соблюдение правил   
содержания домашних животных. Проводятся карантинные мероприятия при   
импорте животных. Большое значение имеет иммунизация антирабической вак-  
циной служебных и домашних собак. Животное, покусавшее людей или живот-  
ных, необходимо наблюдать в течение 10 дней. Пострадавшему промывают рану   
водой с мылом, обрабатывают спиртом или препаратами йода. Края раны иссека-  
ют и в первые 3 дня не зашивают. Специфическую профилактику проводят ан-  
тирабической вакциной и антирабической сывороткой или иммуноглобулином.

Первую вакцину против бешенства приготовил Л. Пастер из фиксированного вируса бешенства.   
Последовательно пассируя уличный вирус бешенства через мозг кролика, ему удалось (на 133-м   
пассаже — заражения от кролика к кролику) первоначальный инкубационный период с 15-20 дней   
снизить до 7 дней. В последующем инкубационный период не изменялся. Полученный вирус с по-  
стоянным инкубационным периодом Л. Пастер назвал фиксированным в отличие от уличного.   
Фиксированный вирус утратил вирулентность для других видов животных. Для большего сниже-  
ния вирулентности фиксированного вируса Л. Пастер высушивал инфицированный мозг над едким   
калием. Первая вакцинация была проведена в 1885 г. мальчику, укушенному бешеной собакой.

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 (со-  
баколовы, ветеринары и др.). С лечебно-профилактической целью иммунизи-  
руют людей, укушенных подозрительными на бешенство животными. При этом   
активный иммунитет формируется уже во время инкубационного периода.

При множественных укусах для ускоренной защиты создают пассивный им-  
мунитет введением антирабического иммуноглобулина.

