**Лекция 9**

**Вирусы гепатитов. Возбудители медленных вирусных инфекций. Вирус иммунодефицита человека. Онкогенные вирусы. Прионные инфекции**

Вирусные гепатиты наносят огромный ущерб здоровью населения и экономике всех стран мира. Они подразделяются на энтераль­ные – гепатиты А и Е и парентеральные – ге­патиты В, С, D, F, G и др.

**Вирус гепатита А** вызывает острую инфек­ционную болезнь, характеризующуюся ли­хорадкой, преимущественным поражением печени, интоксикацией, иногда желтухой и отличающуюся склонностью к эпидемичес­кому распространению. Антропоноз.

Заболевание (под другими названиями) из­вестно с глубокой древности и описано еще Гиппократом в IV–V вв. ло н. э. Вирус гепати­та А открыт в 1973 г С. Фейнстоном.

**Таксономия, морфология и антигенная струк­тура.** Вирус гепатита А относится к семейству Picornaviridae роду Hepatovirus. Типовой вид – вирус гепатита А – имеет один серотип. Это РНК-содержаший вирус, просто организо­ванный, имеет диаметр 27-28 нм и один ви­русоспецифический антиген.

**Культивирование.** Вирус выращивают в культурах клеток. Цикл репродукции более длительный, чем у энтеровирусов, цитопати- ческий эффект не выражен.

**Резистентность.** Вирус гепатита А отличает­ся большей, чем у энтеровирусов, устойчивос­тью к нагреванию; он сохраняется при 60 °С в течение 12 ч. инактивируется при кипячении в течение 5 мин. Относительно устойчив во внешней среде (воде, выделениях больных).

**Восприимчивость животных**. Эксперимен­тальную инфекцию возможно воспроизвести на обезьянах мармозетах и шимпанзе.

**Эпидемиология.** Источником инфекции являются больные как с выраженными, iax и с бессимптомными формами инфекции. Механизм заражения – фекально-оральный. Вирусы выделяются с фекалиями начиная со второй половины инкубационного периода и в начале клинических проявлений: в это время больные наиболее опасны для окру­жающих. С появлением желтухи интенсив­ность выделения вирусов снижается. Вирусы гепатита А передаются через воду, пищевые продукты, предметы обихода, грязные руки; в детских коллективах – через игрушки, гор­шки. Вирусы способны вызывать водные и пищевые эпидемические вспышки.

Гепатит А распространен повсеместно, но особенно в местах с дефицитом воды, пло­хими системами канализации и водоснабже­ния и низким уровнем гигиены населения.

Болеют преимущественно деги в возрасте от 4 до 15 лет. Подъем заболеваемости наблюдает­ся в летние и осенние месяцы.

**Патогенез**. Вирус гепатита А облаааег гепа- тотропизмом. После -заражения репликация вирусов происходит в кишечнике, а оттуда че­рез портальную вену они проникают в печень и реплицируются в цитоплазме гепатоиитов. Повреждение гепатоцитов возникает не за счет прямого цитотоксического действия, а в ре­зультате иммунопатологических механизмов.

**Клиника**. Инкубационный период состав­ляет ог 15 до 50 дней, чаще около месяца. Начало острое, с повышением температуры и явлениями со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и др.). Возможно появление желтухи на 5–7-й лень. Клиническое течение заболевания, как правило, легкое, без особых осложнений; у детей до 5 лет – обычно бессимптомное. Продолжительность заболевания 2-3 недели. Хронические формы не развиваются.

**Иммунитет**. После инфекции формируется стойкий пожизненный иммунитет, связан­ный с lgG. В начале заболевания в крови появляются IgM. которые сохраняются в ор­ганизме в течение 4–6 месяцев и имеют диа­гностическое значение. У детей первого года жизни обнаруживаются антитела, получен­ные от матери через плаценту. Помимо гумо­рального, развиваемся и местный иммунитет в кишечнике.

**Микробиологическая диагностика.** Материа­лом для исследования служат сыворотка и испражнения. Диагностика основана глав­ным образом на определении в крови IgM с помощью ИФА, РИА и иммунной электрон­ной микроскопии. Этими же методами можно обнаружить вирусный антиген в фекалиях. Вирусологическое исследование не прово­дят из-'и отсутствия методов, доступных для практических лабораторий.

**Лечение**. Симптоматическое.

**Профилактика**. Неспецифическая профи­лактика должна быть направлена на повыше­ние санитарной культуры населения, улучше­ние водоснабжения и условий приготовления пиши.

Для специфической пассивной профилак­тики используют иммуноглобулин по зпил- показаниям. Иммунитет сохраняется около 3 месяцев. Для специфической активной про­филактики разрабогана и применяется ина­ктивированная культуральная концентриро­ванная вакцина. Разработана также рекомби­нантная генно-инженерная вакцина.

**Гепаднавирусы** (семейство *Hepadnaviridae*, вирус гепатита В)

Гепаднавирусы (семейство *Hepadnaviridae*) относятся к обратно транскрибирующимся ДНК-содержашим вирусам; включают вирус гепатита В (ВГВ).

Гепатит В – антропонозная инфекция, преимущественно с парентеральным меха­низмом заражения, которая может проте­кать в форме вирусного носительства, ост­рой и хронической форм и характеризуется поражением печени с возможным разви­тием острой печеночной недостаточности, хронического гепатита, цирроза печени и первичного рака печени (гепатоиеллюляр- ной карциномы)

**Таксономия**. ВГВ относится к семейс­тву *Hepadnaviridae* роду *Orthohepadnavirus*. Впервые был обнаружен под электронным микроскопом в 1970 г; Дейном, получив на­звание «частица Дей на».

**Морфология**. ВГВ яdляется сложноорганизо­ванным ДНК-содержашим вирусом сферичес­кой формы (диаметр 42–47 нм). Он состоит из сердцевины, построенной по кубическому типу симметрии, состоящей из 180 белковых частиц, составляющих сердцевинный НВс-антиген, диаметром 28 нм, и липидсодержащей оболоч­ки, содержащей поверхностный HBs-антиген. Внутри сердцевины находятся ДНК, фермент ДНК-полимераза, обладающая ревертазной ак­тивностью, и концевой белок НВе-антиген.

Геном представлен двунитевой ДНК коль­цевой формы, с молекулярной массой 1.6x106Да, у которой плюс-цепь укорочена на 1/3 длины. Полноценная минус-цепь ковалентно связана с ДНК-полимеразой, которая достра­ивает плюс-цепь до полноценной структуры. Геном записан на минус-цепи и состоит из 4 генов-транскриптов: Р, С, S, X, кодирующих структурные белки и полимеразу.

**Культуральные свойства.** ВГВ не культиви­руется на куриных эмбрионах, не облада­ет гемолитической и гемагглютинируюшей активностью. ВГВ культивируется только в культуре клеток, полученной из ткани пер­вичного рака печени, в виде персистирующей инфекции, без оказания цитопатического эффекта и с малым накоплением вирионов. К вирусу чувствительны приматы: шимпанзе, горилла, орангутанг, которые используются в качестве экспериментальной модели.

**Резистентность**. ВГВ отличается высокой ус­тойчивостью к факторам окружающей среды и дезинфицирующим веществам. Температуру -20 °С выдерживает более 10 лет. При нагре­вании до 100 ºС в течение 5 мин сохраняет ин­фекционную активность. Термоустойчивость вируса повышается, если он находится в кро­ви, т. е. защищен белками кропи. Вирус устой­чив к длительному воздействию кислой среды (pH 2,3), УФ-излучению, действию спирта, фенола. Чувствителен к действию формали­на, эфира, хлорамина.

**Антигенная структура.** ВГВ обладает слож­ной антигенной структурой. В суперкапсиде вируса находится HBs-антиген. который ло­кализован в гидрофильном слое на поверх­ности вириона. В формировании HBs-антигена участвуют 3 полипептида в гликозилиро- ванной форме: preSl – большой полипептид; preS2 – средний полипептид; S – малый мажорный полипептид.

Белки оболочки различаются по антигенной специфичности. Существует 4 антигенных фено­типа вируса (ауr, ayw, adr, adw), которые распро­странены в различных географических зонах.

HBs-антиген обнаруживается в крови не только в составе вирионов, но и в виде само­стоятельных фрагментов. Впервые HBs-анти- геи был обнаружен и описан Б. Блумбергом. 1963 г. в крови австралийских аборигенов, поэтому получил название «австралийского антигена». Присутствие HBs-антигена в кро­ви свидетельст вует об инфицированности ор­ганизма ВГВ.

Сердцевинный НВс-антиген никогда не об­наруживается в свободном состоянии в крови. Его можно обнаружить в зараженных вирусом гепатоцитах.

НВе-антиген также является сердцевин­ным антигеном, производным HВс-антигена. Появление НВе-антигена в крови связано с репликацией вируса в гепатоцитах.

НВх-антиген - трансактиватор, является еше одним антигеном ВГВ, накопление ко­торого связывается с развитием первичного рака печени.

**Эпидемиология**. ВГВ повсеместно рас пространен среди населения земного ша­ра. Восприимчивость людей к ВГВ высокая. Наиболее восприимчивы дети первого года жизни. Для инфицирования достаточно 0,0001 мл инфицированной крови. Основным резер­вуаром ВГВ и источником инфекции являются вирусоносители, общее число которых в мире значительно превышает 400 млн. Источником инфекции являются также больные острой и хронической формами гепатита В. Особенно опасны липа с НВе-антигеном в крови. Ежегодно в мире от патологий, связанных с гепатитом В, умирает около 2 млн человек.

Развитие инфекционного процесса наступает при попадании ВГВ в кровь. Заражение проис­ходит при парентеральных манипуляциях (инъ­екциях, хирургических вмешательствах, транс­плантации органов, искусственном оплодотво­рении, стоматологических и гинекологических манипуляциях, нанесении татуировок), пере­ливании крови и при введении препаратов из крови. Часто заражение происходит также при половых контактах, через микротравмы в быту и, вероятно, трансмиссивно через клопов. ВГВ передается трансплацентарно от матери плоду и при прохождении плода через родовые пути. Риск заражения ребенка от матери – носителя ВГВ составляет 60 %, а вслучае свежего заболева­ния матери – 90 %. ВГВ у всех инфицированных лии находится во всех биологических жидкостях: крови, слюне, моче, сперме, влагалищном секре­те, синовиальной жидкости, цереброспинальной жидкости, грудном молоке. В крови ВГВ появ­ляется за 2-3 месяца до наступления симптомов поражения печени и хранится до 5 лет после кли­нического выздоровления.

**Патогенез и клиника заболевания.** Инкуба­ционный пери од 3–6 месяцев. Инфекционный процесс наступает после проникновения вируса в кровь. ВГВ из крови эндоцитозом прони­кает в гепатоцит, видимо, при посредничестве сывороточного альбумина, рецепторы к кото­рому обнаружены как на preS2-am nreHe ВГВ, так и на гепатоцшах. После проникновения вируса в гепатоцит происходит достраивание плюс-нити ДНК ДНК-полимеразой до пол­ноценной структуры, после чего возможно развитие двух типов вирусной инфекции: ин­тегративной и продуктивной

Интегративная инфекция сопровождается интеграцией кольцевой ДНК вируса в хромо­сому гашоцита с образованием провируса. При этом наблюдается синтез HBs-антигена. Клинически это проявляется вирусоносительством, показателем которого является обнаружение в крови HBs-антигена. У но­сителей ВГВ ДНК вируса может быть обна­ружена встроенной, помимо ДНК гепатоцитов, в ДНК клеток поджелудочной железы. Следствием вирусоносительства может быть развитие первичного рака печени, при этом в крови начинает определяться НВх-аитиген. Предполагается, что НВх-антиген связывает белок р53, который выполняет функцию суп­рессора опухолевого роста, регулируя процес­сы клеточного деления.

В процессе продуктивной инфекции про­исходит формирование новых вирусных час­тиц. Клинически это проявляется активным инфекционным процессом в виде осфого или хронического гепагита, маркером кото­рых служит появление в крови анти-HBc-İgM антител. Репликация ВГВ протекает в ци­топлазме. Процесс репликации у ВГВ слож­ный. Считается, что на матрице минус-цепи двухцепочечной вирусной ДНК клеточной РНК-полимеразой синтезируются две РНК: мРНК и прегеномная РНК. мРНК транслируется на клеточных рибосомах, в ре­зультате чего синтезируется ДНК-полимераза вируса, которая за счет своей ревертазной активности на матрице прегеномной РНК синтезирует полноценную минус-цепь ви­русной ДНК, которая в дальнейшем служит матрицей для синтеза плюс-цепи ДНК. Маркером репликации вируса является появ­ление в крови НВе-антигена. Особенностью продуктивной вирусной инфекции при гепа­тите В является то, что ВГВ сам не обладает цитолитическим эффектом и не разрушает гепатоцит. Повреждение опосредуется CD8 Т-лимфоцитами, которые взаимодействуют с НВс-антигеном, накопившимся на поверх­ности зараженных гепатоцитов, и вызывают цитолитическую реакцию.

Клиническая картина характеризуется сим­птомами поражения печени, в большинстве случаев сопровождается развитием желтухи. Возможны и безжелтушные формы. В 1 % слу­чаев возникают молниеносные формы, обыч­но со смертельным исходом. Острый гепатит в 5–10 % случаев переходит в хроническое те­чение. с развитием цирроза и пожизненного носительства BI B. Вероятность возникнове­ния пожизненного носительства ВГВ особен­но велика в 50- 90 % случаев у детей первою года жизни, заразившихся от матерей.

**Иммунитет**. Гуморальный иммунитет, пред­ставленный главным образом антителами к HBs- ант игену, которые образуются как в про­цессе активной вирусной инфекции, гак и у носителей, защищает гепатоциты от вируса, элиминируя его из крови.

Клеточный иммунитет, в формировании ко­торого основная роль принадлежит НВс-анти­гену, освобождает организм от инфицирован­ных гепатоцитов блаюларя цитолитической функции Г-киллеров (CD8 Т-лимфоцитов), а выделяемые ими цитокины вызывают угнете­ние репликации вируса. Переход острой фор­мы в хроническую обеспечивается наруше­нием Т-клеточного иммунитета, а также де­фектами образования а-интерферона и ИЛ-1. Сероконверсия. характеризующаяся исчезно­вением из крови НВе-антигена и появлением антител к нему, имеет положительное про- гностическое значение, так как коррелирует с активацией Т-клеточного (CD4) иммунного ответа. У лиц, с хроническим персистирующим гепатитом В отсутствует выраженный Т-клеточный (СD4) иммунный ответ.

**Микробиологическая диагностика.** Исполь­зуют серологический метод и ПЦР. Методами ИФА и РНГА в крови определяют маркеры гепатита В: антигены (HBs и НВе) и антите­ла (анти-HBcTgM, анти-HBcIgG, анти-HBs, анти-HBe-IgM). П1ДР определяют наличие вирусной ДНК в крови и биоптатах печени. Для острого гепатита в преджелтушном и начальной сталии желтушного периода ха­рактерно обнаружение MBs антигена, НВе антигена и анти-HBc-lgM антитела; В период рсконвапесценции – анти-HBe-IgM, анти- HBc-IgG, анти-HBs антител.

**Лечение**. Использование интерферона, интерфероногенов: виферона, амиксина, инги­битора ДНК-полимеразы, препарата аленин- рибонозида.

**Профилактика**. Важнейшей и наиболее эф­фективной мерой профилактики гепатита В яв­ляется исключение попадания вируса при парен­теральных манипуляциях и переливаниях крови. Это достигается: а) применением одноразовых шприцев, систем переливания крови, инстру­ментов с последующим, после их использова­ния, регламентированным сбором и уничтоже­нием; б) надежной стерилизацией инструментов в централизованных пунктах; в) проверкой на ге­патит В по наличию HBs-антигена в крови доно­ров крови, органов и тканей, используемых для трансплантации и искусственного обсеменения;г) учетом всех вирусоносителей в дисп ансерах и лечением больных гепатитом В в специализи­рованных отделениях инфекционных больниц; д) обязательной работой персонала, имеющего дело с кровью, в перчатках. Группу высокого риска заражения гепатитом В составляют хи­рурги, тнекологи, акушеры, стоматологи, ма­нипуляционные сестры, сотрудники отделений переливания крови, гемодиализа, сотрудники лабораторий и липа, занятые в производстве им­мунобиологических препаратов из донорской и плацентарной крови.

**Вирус гепатита D**

Вирус гепатита D (ВГD) впервые был об­наружен в 1977 г. Ризетто. ВГD является сателлитом вируса гепатита В и представляет дефектный вирус, не имеющий собственной оболочки. Вирион ВГD имеет сферическую форму (диаметр 36 нм), который состоит из однонитчатой РНК и сердцевинного HDc-антигеиа (дельта-ан- 1 игена). который построен из двух белков, имеющих пщипептидные цепи разной дли­ны. Эти белки регулируют синтез генома ви­руса: один белок стимулирует синтез генома, другой – тормозит. Различают три генотипа вируса. В России преобладает I генотип. Все генотипы относятся к одному серотипу. В качестве внешней оболочки ВГО использует HBs-антиген внешней оболочки вируса ге­патита В.

Резервуаром ВГD в природе являются но­сители ВГВ. Заражение ВГD аналогично ин­фицированию ВГВ. Одновременное инфи­цирование ВГВ и ВГD (коинфекция) приво­дит к развитию умеренной формы болезни. Инфицирование ВГD больных хронической формой гепатита В утяжеляет течение инфек­ции, приводя к развитию острой печеночной недостаточности и цирроза печени. РНК ви­руса можно обнаружить в гепатоцитах ПЦР.

Диагностика осуществляется серологичес­ким методом путем определения антител к ВГО методом ИФА.

Для профилактики гепатита D применя­ются все те мероприятия, которые исполь­зуют для профилактики гепатита В. Для ле­чения используют препараты интерферона. Вакцина против гепатита В защищает и от гепатита D.

**Вирус гепатита С**

Вирус гепатита С (ВГС) относится к се­мейству Flaviviridae роду Hepcicivirus.

**Морфология**. ВГС является сложнооргани­зованным РНК-содержащим вирусом сфе­рической формы (диаметр 55-65 нм). Геном представлен одной линейной «-Н» цепью РНК, обладает большой вариабельностью. Известно около 14 генотипов вируса. Наиболее виру­лентен 1b генотип.

**Антигенная структура.** Вирус обладает сложной антигенной структурой. Антигенами яв­ляются:

Сликопротеины оболочки (gp-антигеы), Е1 и Е2.

Сердцевинный антиген НСс-антигеи (соге-антитен)

Неструктурные белки: NS2, NS3, NS4, NS5.

**Культуральные свойства.** ВГС не культивируется на куриных эмбрионах, не облада­ет гемолитической и гемагглютинирующей активностью. Экспериментальной моделью является шимпанзе. Трудно адаптируется к культивированию в культуре клеток.

**Резистентность**. ВГС чувствителен к эфиру, детергентам, УФ-лучам, нагреванию до 50 ºС

**Эпидемиология**. Заражение ВГС аналогично заражению ВГВ. Однако для заражения ВГС требуется бульшая заражающая доза, чем при гепатите В. Наиболее часто ВГС передастся при переливаниях крови (2/3 случаев), транспла­центарно (10%), половым путем (7 %). В мире насчитывается более 200 млн носителей ВГС.

**Клиника заболевания.** Инкубационный пе­риод короче, чем при гепатите В, и составляет от 6 до 120 недель. Клиническое течение ос­трого гепатита С более легкое, чем гепатита В. Часто встречаются безжелтушные формы, выявить заболевание при которых можно по увеличению аланинтрансаминазы в крови. Но, несмотря на более легкое, чем при гепатите В, течение инфекции в острой форме, в 50 % случаев процесс переходит в хроническое те­чение с развитием цирроза и первичного ра­ка печени. Переход в хроническое состояние связан с отсутствием выраженного клеточного CD4 иммунного ответа. CD4 имунный ответ направлен против неструктурного белка NS3 и направлен на эпитоп, который одинаков у всех геногипов. При ослаблении CD4 иммун­ного ответа происходит реактивация вируса. Предполагается, что ВГС представляет собой персистируюшую вирусную инфекцию, при которой вирус персистирует в лимфатических узлах.

**Диагностика**. Используются ПЦР и серо­логическое исследование. Подтверждением активного инфекционного процесса является обнаружение в крои вирусной РНК ПЦР. Серологическое исследование направлено на определение антител к NS3 методом ИФА.

**Профилактика и лечение.** Для профилакти­ки используют те же мероприятия, что и при гепатите В. Для лечения применяют интерфе­рон и рибовирин. Специфическая профилак­тика не разработана.

**Вирус гепатита G**

Вирус гепатита G предположитель­но относится к семейству Flaviviridae роду Hepacivinis. Известно 5 генотипов вируса: GB-А, GB-B, GB-С и др. Вирус гепатита G пока мало изучен. Известно, что он имеет РНК-зависимую протеиназу, поверхност­ный HGs- и серлдевипный HGc-антигены. Предполагается, что в сердцевинном (core) белке имеется дефект, поэтому для его репликации требуется вирус гепатита С. Считается, что вирус гепатита G обладает лимфотропностью, с ним связывают раз­витие персистирующих форм инфекции, а популяция GB-С, возможно, вызывает мол­ниеносную инфекцию.

**Ретровирусы (семейство Reiroviridae)**

Ретровирусы – семейство Retroviridae, объ­единяющее около 150 видов однонитевых PH К-содержащих, обратнотранс крибирую- щихся вирусов. Ретровирусы имеют сферическую форму, размер 80–130 нм. Вирион имеет оболочку и нуклеокапсидную сердцевину. Капсил ико- саэдрический. Типичным является наличие обратной транскриптазы (РНК-зависимой ДНК-полимеразы), связанной с геномом – однонитевой плюс-РНК в виде комплекса из двух идентичных субъединиц. Вирусы содер­жат протеины: группового антигена (gag), по­лимеразный протеин (роl) и белки оболочки (env). Известно около 30 онкоантигенов.

Семейство ретровирусов включает 7 родов. В патологии человека значение имеют 4 вида: ВИЧ-К ВИЧ-2 и вирусы Т-клегочных лейкозов (HTLV-1 и HTLV-2).

**Вирус иммунодефицита человека**

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ, или HIV - от англ. Human Immunodeficiency Virus) вызывает ВИЧ-инфекцию, заканчива­ющуюся развитием синдрома приобретенно­го иммунного дефицита (СПИД, от англ. AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome). СПИД характеризуется преимущественным поражением иммунной системы, длительным течением, полиморфностью клинических проявлений, высокой легальностью, переда­чей в естественных условиях от больного че­ловека здоровому (главным образом, при по­ловых контактах или парентерлаьно с инфи­цированными ВИЧ-материалам и, от больной матери плоду, при грудном вскармливании) и склонностью к быстрому эпидемическому распространению. Типичный антропоноз.

Возбудитель ВИЧ-инфекции – лимфотропный вирус, относящийся ксемейсгву Retroviridae роду Leraivirus. Вирус открыт в 1983 г. одновре­менно французским вирусологом Л. Монтанье и американским ученым Р. Галло.

**История возникновения и эпидемиология ВИЧ-инфекции.** Впервые СПИД описан в 1981 г. в «Еженедельном вестнике заболева­емости и смертности», издаваемом в США (Атланта). Врачи госпиталя Нью-Йоркского университета, а затем Лос-Анджелеса в тече­ние 1980-81 г. зарегистрировали групповое по­явление у гомосексуалистов необычных форм саркомы Калоши и злокачественной пневмоцистной пневмонии. Когда таких больных было зарегистрировано больше сотни, врачи заподозрили, что имеют дело с каким-то но­вым заболеванием, назвав его «чумой беспут­ных», так как оно было связано с гомосексу­ализмом и возникло в период разгула в США «сексуальной революции», ростом проститу­ции, венерических заболеваний, порногра­фией. Впоследствии обнаружилось, что такое же заболевание встречается и среди людей, страдающих гемофилией, которым много­кратно переливают плазму крови. Затем было установлено, что заболевание передается при половых контактах, особенно в извращенных формах.

Все это дало основание предположить, что человечество имеет дело с каким-то новым инфекционным заболеванием. Начались по­иски возбудителя, которые увенчалось успе­хом в 1983 г. – из организма больного был выделен новый, ранее неизвестный вирус, названный впоследствии ВИЧ.

Между тем, новое заболевание – ВИЧ-ин­фекция – за 20 с лишним лет охватило все страны и все без исключения континенты. По состоянию на 2003 г. всего на земном шаре зафиксировано более 40 млн ВИЧ-инфици­рованных, и более 16 млн из них погибло от СПИДа.

Причиной быстрого распространения ВИЧ-инфекции являются всеобщая вос­приимчивость людей к ВИЧ, многообразие естественных путей передачи, высокая инфекционность вируса, длительный период заразности инфицированного, отсутствие до настоящего времени эффективных средств лечения и профилактики.

**Морфологические и культуральные свойс­тва.** Антигены ВИЧ. ВИЧ – РНК-содержащий вирус. Вирусная частица имеет сферическую форму, диаметр 100 нм. Оболочка вируса состоит из двойного слоя липидов, пронизанного («утыканного») гли­копротеинами. Липидная оболочка проис­ходит из плазматической мембраны клетки хозяина, в которой репродуцируется вирус. Гликопротеиновая молекула (gp 160), име­ющая молекулярную массу 160 кДа, состоит из 2 субъединиц: gp 120 (молекулярная масса 120 кДа), находящейся на поверхности вириона, и gp 41 (молекулярная масса 41 кДа), пронизывающей его липидную оболочку.

Сердцевина вируса имеет конусовидную форму и состоит из капсидных белков р24 и р25 (молекулярная масса соответственно 24 и 25 кДа), ряда матриксных белков (р6, р7) и белков протеазы (р10, р11). Геном образует две нити РНК (состоит из 7900-9800 п.п.), для осуществления пропесса репродукции ВИЧ имеет обратную транскриптазу, или ревертазу.

Геном вируса состоит из 3 основных струк­турных генов (gag, pol, env) и 7 регуляторных и функциональных генов (tat, rev, nef, vif, vpr, vpu, vpx). Ген gag (от англ. group antigen– группо­вой антиген) кодирует матриксные, капсидные, нуклеокапсидные белки и белки протеазы. Ген pol (отангл. polymerase – полимераза) кодирует обратную транскриптазу (р61/р51, р15-РНКазу, р32-интефазу); 1ен env (or англ. envelope – обо­лочка) кодирует поверхностный белок gp 120 и трансмембранный gp 41. Функциональные ге­ны выполняют регуляторные функции (reg, tat, nef) и обеспечивают осуществление процессов репродукции и участие вируса в инфекционном процессе (vi£ vpu, vpr, vpx).

Жизненный цикл ВИЧ (см. рис. 3.10) со­стоит из 4 стадий:

* адсорбция и проникновение вируса пу­тем эндоцитоза в клетку;
* высвобождение вирусной РНК, синтез ДНК-провируса и интеграция провируса с геномом клетки хозяина;
* синтез РНК вируса, трансляция и фор­мирование вирусных белков;
* сборка, созревание и высвобождение путем почкования вновь образованных вириоиов.

Полный жизненный цикл вируса реали­зуется всего за 1-2 суток, причем в сутки формируется до одного миллиарда вирусных частиц.

Вирус поражает в основном Т- и В-лим­фоциты, а также некоторые клетки моноцитарного ряда (макрофаги, лейкоциты, клет­ки Лангерганса, дендритные клетки), клетки нервной ткани и другие клетки в связи с тем, что все эти клетки содержат на поверхности рецепторы CD4, с которыми специфически взаимодействует оболочечный белок gp120 ВИЧ. Не исключено также рН-независимое слияние оболочки вируса с клеточной мем­браной и проникновением вируса в клетку. Таким образом вирус может поражать так­же эпителиальные, эндотелиальные и другие клетки, не содержащие рецептора CD4.

Высокая скорость и многоэтапность процесса репродукции ВИЧ в различных клетках-ми­шенях сопровождаются генетическими ошиб­ками. которые, суммируясь, обуславливают уникальную чрезвычайную изменчивость ви­руса. Этому способствует наличие в повер­хностном белке gp120 гипервариабельного участка (V-3), состоящего из 5 аминокислот­ных остатков, который определяет основную нейтрализующую доминанту вируса.

Изменчивость ВИЧ в сотни и тысячи раз превосходит изменчивость гриппа. Это за­трудняет диагностику и специфическую про­филактику ВИЧ-инфекции.

Выделяют 2 типа вируса – ВИЧ-1 и ВИЧ-2, которые различаются по структурным и анти­генным характеристикам. В частности, геном ВИЧ-2 отличается от генома ВИЧ-1 структурой гена env и заменой гена vpu на vpx. Так, ВИЧ-2 (вместо белков gp 120, gp 41, gp 160, gp24 у ВИЧ-1) содержит белки gp 140, gp 105, gp 36. Эго обусловливает различия в течении заболеваний, вызываемых инфекциями ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

ВИЧ-1, как наиболее распространенный, в силу своей изменчивости имеет не менее 10 генотипов (субтипов): А, В, С, D, Е, F и т.д., отличающихся между собой на 25-30% по аминокислотному составу белков. Внутри субтипа уровень такой вариабельности со­ставляет 5-20 %.

В настоящее время ВИЧ-1 делят на 3 груп­пы: М, N, О. Большинство изолятов относится к группе М, в которой выделяют 10 подти­пов: А, В, С, D, F-l, F-2, G, Н, I, К. При этом около 10 % ВИЧ-1 имеют мозаичную структуру, т. е. являются рекомбинантами. Субтипы I распространены по регионам неравномерно.

Культивируется ВИЧ на культуре клеток Т-лимфоцитов и моноцитов человека, но для этого требуется присутствие ИЛ-2. К вирусу нечувствительны все виды животных, кроме шимпанзе, хотя клиническое проявление у последних отличается от такового у человека.

Известны самостоятельные вирусы иммунодефицита, поражающие кошек (ВИК), лошалей, обезьян, овец. Они видоспецифичпы и не поражают другие виды животных и человека.

**Устойчивость ВИЧ.** Вирус чувствителен к физическим и химическим факторам, гибнет в течение 30 мин при нагревании выше 56 °С, гибнет в течение короткого времени (через 10 мин) при действии дезинфектантов (на­пример, после обработки спиртом, эфиром); для него губительны солнечная радиация, ис­кусственное УФ-излучение, ионизирующая радиация. Имеются данные, что ВИЧ теряет активность при воздействии ферментов слю­ны и пота.

Однако вирус можег длительно (до 2 не­дель) сохраняться в высушенном состоянии, в высохшей крови, а в донорской крови мо­жет сохраняться годами. Вирус длительно со­храняется также в кровососущих насекомых, однако это не имеет эпидемиологического значения, так как ВИЧ при укусах насекомых (комары, вши, блохи, клопы, клещи) не пе­редается.

**Факторы патогенности, патогенеза ВИЧ-инфекции.** Вирус обладает лимфотропностью благодаря тому, что на лимфоцитах Т-хелперах и других клетках существуют в норме рецепторы CD4 (до 300 тыс. на одном лимфоците), имеющие сродство к белку gp120 ВИЧ.

Это обусловливает прикрепление вируса к лимфоциту, проникновению вируса в клетку и его репродукцию в лимфоците. В результате размножения ВИЧ в лимфоците последние раз­рушаются или теряют свои функциональные свойства (могут образовываться синцитии). Однако вирус поражает не только 'Г-хелперы, но и другие клетки (В-лимфоциты, макрофаги, лейкоциты, клетки Лангерганса, дендритные, нервные и другие клетки), которые имеют ре­цепторы CD4 как у Т-лимфоцитов.

В результате размножения вируса в раз­личных клетках происходит накопление его в органах и тканях, и он обнаруживается в крови, лимфе, слюне, сперме, слезах, моче, поте, каловых массах, содержимом урогени­тального тракта, грудном молоке, в гное при воспалительных процессах.

При ВИЧ-инфекиии снижается число Т4- лимфоцитов, а также отношение Т-4/Т-8, на­рушается функция В-лимфоцитов, подавля­ется функция естественных киллеров и ответ на антигены и митогены, снижается и нару­шается продукция комплемента, лимфокипов и других факторов, регулируюших иммунные функции (ИЛ, ИФН и др.), в результате чего наступает дисфункция иммунной системы и расстройство всей ее деятельности.

Поражение иммунных и других клеток, на­рушение синтеза важных иммунореагентов приводит к снижению защитных функций иммунной системы, развитию иммунодефи­цитов и проявлению вторичных заболеваний инфекционной и неинфекиионной природы, в первую очередь гнойно-воспалительных за­болеваний. вызываемых условно-патогенной флорой, а также злокачественных опухолей.

**Клиника.** При ВИЧ-инфекции поражается дыхательная система (пневмоцистная пнев­мония, бронхиты, плевриты); ЦНС (абсцес­сы, менингиты, энцефалиты, деменция и др.); ЖКТ (упорные диареи, энтериты, снижение массы тела и др.); возникают злокачествен­ные новообразования (саркома Капоши, опу­холи внутренних органов).

ВИЧ-инфекция, по В. И. Покровскому, протекает в несколько стадий. 1) инкуба­ционный период, составляющий в среднем 4 недели: 2) стадия первичных проявлений, характеризующаяся вначале острой лихорад­кой, лимфаденопатией, диареей и другими малозначительными симптомами; завершает­ся стадия бессимптомной фазой и персистен- цией вируса, восстановлением самочувствия, однако в крови определяются ВИЧ-антитела

Эта стадия может длиться годами и затем пе­рейти в 3-ю стадию вторичных заболеваний, проявляющихся поражением или дыхатель­ной, или нервной системы, желудочно-ки­шечного тракта, возникновением злокачес­твенных опухолей в различных сочетаниях. Завершается ВИЧ-инфекция последней, 4-й терминальной стадией, собственно СПИДом, характеризующимся кахексией, упорной диа­реей, адинамией, анемией, деменцией, сни­жением всех иммунных показателей с леталь­ным исходом.

В настоящее время среднюю продолжи­тельность жизни инфицированного человека оценивают примерно в 12 лет; средние сроки от сероконверсии до развития СПИДа - в 7– 15 лет, однако эти сроки варьируют как в ту, так и в другую сторону.

**Микробиологическая диагностика.** Основана на установлении факта зараженности ВИЧ и определений стадии заболевания. Для этого применяют комплекс эпидемиологических, клинических, иммунологических и лабора­торных данных.

Вирусологические и серологические ис­следования включают методы определения антигенов и антител ВИЧ. Для этого исполь­зуют ИФА, ИБ и ПЦР. Сыворотки больных ВИЧ-1 и ВИЧ-2 содержат антитела ко всем вирусным белкам. Однако для подтвержде­ния диагноза определяют антитела к белкам gp41, gpl20, gpl60, р24 у ВИЧ-1 и антитела к белкам gp36, gpl05, gpl40 у ВИЧ-2..

**Лечение.** Все испытанные противовирусные химиотерапевтические методы лечения не да­ют эффекта, и они могуг лишь облегчить тече­ние ВИЧ-инфекции. Наиболее действенным оказалось применение ингибиторов обратной трапскриптазы, действующих в активирован­ных клетках. Такими препаратами являются производные тимидина – азидотимидин и фосфазид. Однако полного излече­ния эти препараты не lают.

**Профилактика**. Специфическая профилак­тика не разработана.

**Онкогенные вирусы**

Впервые этиологическая роль вирусов бы­ла продемонстрирована в 1910 г. П. Раусом на примере саркомы кур, хотя гипотеза о ви­русной этиологии опухолей высказывалась и ранее. В 30-е годы XX в. была показана роль фильтруюших агентов в развитии папилло­мы и рака кожи у кроликов, рака молочной железы у мышей, лимфомы у цыплят. В 1946 г. российский вирусолог Л. А. Зильбер опубликовал монографию «Вирусная теория происхождения злокачественных новооб­разований», в которой изложил свою ви­русогенетическую теорию происхождения опухолей. Основу этой теории составляет постулат о необходимости тесного взаи­модействия геномов вируса и клетки для последующей ее трансформации. Благодаря развитию молекулярной биологии, вирусо­генетическая теория онкогенеза в начале 70-х годов XX в. нашла экспериментальное подтверждение.

В настоящее время установлена связь между вирусной инфекцией и последующей транс­формацией клетки для вирусов, входящих в следующие семейства:

* РНК-содержащие: семейство Retroviridae.
* ДНК-содержащие: семейства Papillornaviridae, Polyomaviridae, Adenoviridae 12, 18, 31, Hepadnaviridae, Herpesviridae, Poxviridae

Наиболее хорошо изучен механизм вирус­ного онкогенеза у представителей РНК-содержащих вирусов семейства Retroviridae. РНК-содержащие онкогенные вирусы Семейство Retroviridae включает 7 родов.

Онковирусы являются сложноорганизо­ванными вирусами. Вирионы построены из сердцевины (диаметр 70-80 нм), окружен­ной липопротеиновой оболочкой с шипами. Размеры и формы шипов, а также локализа­ция сердцевины служат основой для подраз­деления вирусов на 4 морфологических типа (А, В. С, D), а также вирус бычьего лейкоза.

Большинство онкогенных вирусов отно­сится к типу С. Этот тип распространен среди рыб, пресмыкающихся, птиц, млекопитаю­щих, включая человека. К типу В относятся вирусы, вызывающие рак молочной железы у мышей, а некоторые онковирусы обезьян принадлежат к типу D.

Капсид онковирусов построен по кубичес­кому типу симметрии. В него заключены нук- леопротеин и фермент ревертаза (обратная транскриптаза). От наличия этого фермента, осуществляющего обратную (лат. retro – об­ратный), и произошло название семейства. Реве рта за обладает способностью транскрибировать ДИК как на матрице РНК, чак и ДНК, а также нуклеазной активностью.

Геном представлен двумя идентичными по­зитивными цепями РНК, т. е. геном обладает диплоидностью. Обе молекулы РНК связаны на 5’-конце водородными связями С 5’-концом каждой цепи связана тРНК клеточного происхождения, которая служит затравкой при транскрипции генома.

Геном состоит из структурных и регуля­торных генов. Последовательность структур­ных генов от 5’-конца к З’-концу следующая: gag–pol–env.

Gag кодирует синтез группоспецифических антигенов капсида, основными из которых я&пяются белки капсида с р27-р30. Pol ко­дирует ревертазу. Env кодирует белки шипов оболочки.

Структурные гены с двух сгорон ограниче­ны длинными концевыми повторами, полу­чившими название LTR (long terminal repeal. англ.), которые выполняют регуляторную функцию. В их состав входят сайты, связы­вающие затравку, которой является тРНК, и клеточные полимеразы. Кроме того, имеется ген-трансактиватор, являющийся усилителем транскрипции.

По краям LTR ограничены повторяющими­ся последовательностями, которые представ­ляют участки узнавания в процессе интегра­ции провируса в геном клетки.

Культивирование вирусов. Не культивируют­ся на куриных эмбрионах, культивируются в организме чувствительных животных, а также культурах клеток.

**Репродукция вирусов.** Онковирусы прони­кают в клетку путем эндоцитоза. После осво­бождения из вакуоли нуклеокапсида начина­ет функционировать ревертаза. Этот процесс включает 3 этапа:

-синтез ДНК, на матрице РНК, при ис­пользовании тРНК в качестве затравки;

- ферментативное расщепление матричной РНК;

-синтез комплементарной нити ДНК на матрице первой нити ДНК.

Все три этапа осуществляются ревертазой. Благодаря наличию на LTR инвертированных повторов, линейная двухцепочечная ДНК замы­кается в кольцо и интегрирует в ДНК клетки.

Транскрипция участков хромосомы, соот­ветствующих геному провируса, осуществляет­ся с помощью клеточной PH К-полимеразы 2.

Существуют две большие группы онковиру­сов: эндогенные и экзогенные.

Эндогенные онковирусы являются состав­ными элементами генома всех органов и тка­ней организма человека и животных и переда­ются потомству от одного поколения другому; т. е. «вертикально», подобно обычным кле­точным генам. Эндогенные онковирусы не являются онкогенными для представителей того вида животного, в клетках которого они находятся в виде постоянного генетического элемента.

Экзогенные онковирусы распространяются «горизонтально» от одной особи другой в форме вирионов.

Механизм онкогенеза, вызываемого онко­вирусами. связан с функционированием опс- генов. которые имеются в геноме всех клеток человека и животных. В нормальных здоро­вых тканях этот onc-ген находится в неактив­ном состоянии, в так называемой форме про­онкогена. В настоящее время известно более двух десятков опс-генов, функционирование которых приводит к трансформации клетки. Например, src-ген связан с развитием сарко­мы Рауса у кур, ras-тен опосредует развитие саркомы у крыс.

Включение в геном клетки ДН К-провируса может приводить к активации onc-гена. ре­зультатом чего будет развитие трансформации клетки. Кроме того, в процессе исключения ДН К-провируса из хромосомы клетки опс- ген может встроиться в вирусный геном и в составе вирусного генома попасть в новые клетки в активном состоянии.

Последовательность одного и того же про­тоонкогена может определять трансформи­рующую активность онковирусов разных жи­вотных.

Активация протоонкогена может быть результатом увеличения транскрипци­онной активности вследствие действия трансактиватора, расположенного на LTR генома провируса, а также результатом пе­рестройки генетического материала, как следствие включения провируса в геном клетки.

Помимо онковирусов активаиию прогоон- когена могут вызвать мутагены, подвижные генетические элементы.

Онковирусы чувствительны к эфиру, де­тергентам, формалину, инактивируются при температуре +56 °С. Устойчивы к УФ-лучам и низким температурам.

К семейству Retroviridae относится пример­но 150 видов вирусов, вызывающих развитие опухолей у животных, и только 4 вида вызы­вают опухоли у человека: HTLV-I. HTLV-2, ВИЧ-1, ВИЧ-2.

**Вирусы Т-клеточного лейкоза человека**

К семейству Retroviridae роду Deltaretrovirus относятся вирусы, поражающие CD4 Т-лимфоциты, для которых доказана этиологичес­кая роль в развитии опухолевого процесса у людей: HTLV-1 и HTLV-2

Вирус HTLV-I (human T-lymphotropic virus) является возбудителем Т-клеточного лимфо- лейкоза взрослых. Вирус был изолирован в 1980 г. от больного Т-лимфомой. Он является экзогенным онковирусом, который, в отли­чие от других онковирусов, имеет два допол­нительных структурных гена: tax и гех.

Продукт гах-гена действует на герминаль­ные повторы LTR, стимулируя синтез вирусной и PH К, а также образование ИЛ-2 рецеп­торов на поверхности зараженной клетки.

Продукт гех-гена определяет очередность трансляции вирусных иРНК.

HTLV-2 был изолирован от больного во­лосисто-клеточным лейкозом. Отличается от HTLV-1 по фуппоспецифическим антигенам.

Оба вируса передаются половым, трансфузионным и трансплаиентарным путями. Заболевания, вызываемые вирусами, ха­рактеризуются медленным развитием (ин­кубационный период – до 20 лет с мо­мента заражения) и летальным исходом. Патогенез и течение инфекции напоминают таковые ВИЧ-инфекции, так как при обе­их инфекциях поражается иммунная систе­ма. В крови у больных можно обнаружить антитела к вирусам.

**ДНК-содержашие онкогенные вирусы**

Для многих ДНК-содержащих онкогенных вирусов механизмы вызываемого ими онкоге­неза схожи. Это связано с тем, что большинс­тво таких вирусов вызывают трансформацию непермиссивных клеток, т. е. тех «легок, в которых они не реплицируются с формирова­нием новою поколения вирионов.

Существенным шагом в осуществлении он­когенеза ДНК-содержащими вирусами являет­ся экспрессия так называемых «ранних» генов. Эги гены кодируют набор белков, называемых Т- (англ. tumor - опухоль) антигенами, боль­шинство из когорых локализуется в ядре, но некоторые – в клеточной мембране.

В механизм онкогенеза, вызываемого ДНК-содержащими вирусами, также вов­лечены клеточные белки, являющиеся про­дуктами опухоль-супрессируюших генов: р53 и Rb.

Белок р53 является супрессором опухоле­вого роста. Он представляет собой фосфопротеин, синтез которого усиливаегся в ответ на поврежденную ДНК. Р53 активирует транс­крипцию белка (WAR), который, в свою оче­редь, связывает и инактивирует два важных циклина, усиливающих клеточное деление. Результатом деятельности белка р53 явля­ется ограничение деления клеток. Если же происходит репарация поврежденной ДНК, уровень р53 падает и клеточное деление вос­станавливается.

Rb (англ. retinoblastome – ретинобластома) ген кодирует белок, который осуществляет контроль клеточной пролиферации.

Семейство *Papillomaviridae* включает в себя вирусы папилломы человека, кроликов, ко­ров, собак.

Вирусы папилломы человека вызывают продуктивную инфекцию только в диффе­ренцированных клетках плоского эпителия. Размножающиеся клетки базального слоя не способны к поддержанию полного репродук­тивного цикла.

Насчитывается более 100 типов вируса па­пилломы человека, большинство из которых вызывает образование доброкачественных бородавок, папиллом и кондилом в области половых органов, ануса, на слизистых обо­лочках дыхательных путей и пищеваритель­ного тракта, а также на коже. В клетках этих обраюваний ДНК вируса находится в ядре в виде независимой от генома клетки плаз­мид ной формы кольцевой лвухиепочечной ДНК.

Определенные типы вируса папилломы че­ловека, в частности типы 2, 5, 8, способны вызвать рак кожи, злокачественные опухоли в полости рта, гортани. Типы 16 и 18 почти в 100 % случаев являются возбудителями рака шейки матки.

В раковых клетках вирусная ДНК интегри­рована в клеточную. Канцерогенез связан с экспрессией белков Е6 и Е7, которые инак­тивируют супрессируюшие опухолевый рост белки р53 и Rb

Семейство Polyomaviridae (от лат. poly– мно­го, опт – опухоль), а также вакуолизирую- ший вирус обезьян SV-40 различаются между собой по антигенным свойствам.

Полиомавирусы и вирус SV-40 имеют оди­наковый механизм онкогенеза. Эти вирусы вызывают продуктивную инфекцию в клет­ках природных хозяев. При инфицировании новорожденных животных других видов или гетероло1 ических культур клеток они сти­мулируют образование опухолей широкого гистологического спектра.

В трансформированных клетках вирусная ДНК интегрирована в клеточную и экспрес­сирует только ранние белки. Некоторые из них, в частности Т-антиген, препятствуют связыванию белка р53 с клеточной ДН К.

Известны два вируса полиомы человека: ВК, изолированный из мочи больного, с трансплантацией почки и JC.

Вирус JC был выделен из мозга человека, страдающего прогрессирующей многоочаго­вой лейко'лшефалопатией – заболевания, ха­рактеризующегося демиелинизацией белого вещества мозга и встречающегося у лиц с по­ниженным Т-клегочным иммунитетом. Вирус JC способен вызвать развитие опухолей мозга у обезьян и новорожденных хомячков.

Вакуолизируюидий вирус SV-40 был обна­ружен в культуре клеток почки макаки-резуса, в которой он не вызывал ни ЦПД, ни транс­формации. При заражении этим вирусом культуры клеток из почки зеленой мартышки он вызвал вакуолизацию и гибель клеток. SV- 40 вызывает также развитие опухолей у хомя­ков, крыс и обезьяи-мармозеток.

Вирус SV-40 не обладает онкогенным эффектом в отношении человека. Об этом свидетельствуют наблюдения за десятками миллионов лиц, которым в детстве (в пер­вые годы массовых прививок против поли­омиелита) был введен эггог вирус, гак как им были контаминированы культуры клеток почки макаки-резуса, на которых получа­ли вакцину. Тщательные наблюдения за эти контингентом, а также ja добровольцами из США, которые были инфицированы SV-40, показали, что вирус вызывает у человека бессимптомное носительство. стимулирует образование антител, но не вызывает опухо­леродного эффекта.

**Семейство Adenoviridae.** Некоторые аденови­русы человека, особенно ссроггипы 12, 18 и 31, индуцируют саркомы у новорожденных хомяч­ков и трансформируют культуры клеток грызу­нов. Механизм онкогенезааналогичен таковому у полиомавирусов, за исключением того факта, что в непермиссивных клетках не вся ДНК ви­руса, а только 10 % генома итерирует в ДНК- клегки, экспрессируя при этом Т-антиген.

Данные о способности аденовирусов вызы­вать онкогенез у человека отсутствуют.

**Вирус гепатита В.** ВГВ вызывает развитие первичного рака печени. Опухоль развивается у хронических носителей вируса, у которых вирусная ДН К интегрирована в геном гепато цита. Онкогенез связывают с возможностью интеграции вирусной ДНК в район сильно­го промотора, в результате чего начинается синтез и накопление НВх-антигена, который обладает способностью связывать супрессор опухолевого роста р53.

**Семейство Poxviridae.** В состав семейства входят вирусы фибромы-миксомы кролика, вирус Ябы, вызывающий развитие опухолей у обезьян, и вирус контагиозного моллюска, патогенный для человека. Этот вирус вызыва­ет образование эритематозных узелков, лока- лизуюшихся на коже липа. шеи. век. половых органов. Болезнь перелается при прямом и половом контакте.

**Семейство Herpesviridae.** Различные пред­ставители семейства вызывают лимфомы у обезьян, карциному почки у лягушки (бо­лезнь Люке), нейролимфому у цыплят (бо­лезнь Марека)

Онкогенез у человека связан с вирусом простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) и вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). ВПГ-2 связывают с развитием рака шейки матки у женщин. Эта корреляция основана на результатах эпидемиологических обсле­дований, показывающих взаимосвязь между половым герпесом у женщин и последующим раком шейки матки. Кроме того, у больных раком шейки матки женшин обнаруживаются антитела к ВПГ-2 чаще, чем у злоровых жен­шин.

С ВЭБ связываютлимфомы Беркитта - опу­холи верхней челюсти, встречающейся у детей и юношей в странах Африки, и карциномы но­соглотки, которая, в основном, поражает муж­ское население в некоторых районах Китая. В клетках опухолей обнаруживаются множест­венные копии интегрированного генома ви­руса. В ядрах пораженных клеток выявляется ядерный антиген ВЭБ. В крови больных вна­чале появляются антитела к капсидиому ан­тигену, а позже – к мембранному и ядерному антигенам ВЭБ.

**Медленные вирусные инфекции и прионные болезни**

Медленные вирусные инфекции характери­зуются следующими признаками:

* необычно длительным инкубационным периодом (месяцы, годы);
* своеобразным поражением органов и тканей, преимущественно ЦНС;
* медленным неуклонным прогрессиро­ванием заболевания;
* неизбежным летальным исходом.

Медленные вирусные инфекции могут вы­зывать вирусы, известные как возбудители острых вирусных инфекций. Например, ви­рус кори иногда вызывает ПСПЭ, вирус краснухи – прогрессирую­щую врожденную краснуху и краснушный панэнцефалит.

Типичную медленную вирусную инфекцию животных вызывает вирус Мэди/Висна от­носящийся к ретровирусам. Он является воз­будителем медленной вирусной инфекции и прогрессирующей пневмонии овей.

Сходные по признакам медленных вирус­ных инфекций заболевания вызывают прионы – возбудители прионных инфекций.

Прионы – белковые инфекционные частицы (транслитерация от сокр. англ. proteinacous infection particle). Прионный белок обозначается как РгР (англ. prion protein), он может быть в двух изоформах: клеточной, нормальной (РгРс) и изменен­ной. патологической (РгР54-). Ранее патоло­гические прионы относили к возбудителям медленных вирусных инфекций, теперь бо­лее правильно их относить к возбудителям конформационных болезней1, вызывающим диспротенноз.

Прионы – неканонические патогены, вызывающие трансмиссивные губкообраз­ные энцефалопатии: человека (куру, бо­лезнь Крейтпфельдта–Якоба, синдром Герстманна– треусслера–Шейнкера, се­мейная фатальная бессонница, амиотрофи­ческий лейкоспонгиоз); животных (скрепи овец и коз, трансмиссивная энцефалопатия норок, хрохроническая изнуряющая болезнь находящихся в неволе оленя и лося, губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота, губкообрзу-ная энцефалопатия кошек).

PrPc (cellular prion proiein) – клеточная, нормальная изоформа прнонного белка с молекулярной массой 33–35 кДа. Де­терминируется геном прионного белка (прионный ген – PrNP – находится на коротком плече 20-й хромосомы чело­века)- Нормальный РгР' появляется на поверхности клетки (заякорен в мембрану гликопротеином молекулы), чувствителен к протеаэе. Он регулирует передачу не­рвных импульсов, циркадианные ритмы (суточные) циклы, участвует в метаболиз­ме ЦНC.

РгРSC(scrapie prion protein)

PrPSC(scrapie prion protein – от названия прионной болезни овен скрепи – scrapie) и другие, например, РгР4,1 (при болез­ни Крейтцфельлта–Якоба) – патологические, измененные поспрансляционными модификациями изоформы прионного белка с молекулярной массой 27-30 кДа. Такие прионы ус­тойчивы к протеояизу (к Протеазе К), к изучениям, высокой температуре, формальдегиду, глютаральяегилу, бета-пропио- лакгону: не вызывают воспаления и иммунной реакции. От­личаются способностью к агрегации н амилоидные фибриллы, гилрофобностью и вторичной структурой в результате повы­шенного содержания бета-складочных структур.

**Патогенез н клиника.** Прионные инфекции характеризуются губкообразными измене­ниями мозга (трансмиссивные губкообраз­ные энцефалопатии). При этом развивают­ся церебральный амилоидоз (внеклеточный диспротеиноз, характеризующийся отло­жением амилоида с развитием атрофии и склероза ткани) и астроцитоз (разрастание астроцитарной нейроглии, гиперпродукция глиальных волокон). Образуются фибриллы, агрегаты белка или амилоида. Иммунитета к прионам не существует.

Куру – прионная болезнь, ранее рас­пространенная среди папуасов (в переводе означает дрожание или дрожь) на о. Новая Гвинея в результате ритуального канни­бализма – поедания недостаточно терми­чески обработанного инфицированного прионами мозга погибших сородичей. В результате поражения ЦНС нарушаются координация движений, походка, появля­ются озноб, эйфория («хохочущая смерть»). Смертельный исход наступает через год. Инфекционные свойства болезни доказал К. Гайдушек.

Болезнь Крейтцфельдта–Якоба – прион­ная болезнь (инкубационный период – до 20 лет), протекающая в виде деменции, зри­тельных и мозжечковых нарушений и дви­гательных расстройств со смертельным ис­ходом через 9 месяцев от начала болезни. Возможны различные пути инфицирования и причины развития болезни: 1) при упот­реблении недостаточно термически обрабо­танных продуктов животного происхожде­ния, например мяса, мозга коров, больных губкообразной энцефалопатией крупного рогатого скота, а также; 2) при транспланта­ции тканей, например роговицы глаза, при применении гормонов и других биологичес­ки активных веществ животного происхож­дения, при использовании контаминирован­ных или недостаточно простерилизованных хирургических инструментов, при прозек­торских манипуляциях; 3) при гиперпродук­ции РгР и других состояниях, стимулирую­щих процесс преобразования РгРС в PrPSC Заболевание может развиваться в результате мутации или вставки в области нрионового гена. Распространен семейный характер бо­лезни в результате генетической предраспо­ложенности к данному заболеванию.

Синдром Герстманна–Штреусслера – Шейнкера – прионная болезнь с наследс­твенной патологией (семейноезаболевание), протекающая с деменцией, гипотонией, на­рушением глотания, дизартрией. Нередко носит семейный характер. Инкубационный период – от 5 до 30 дет. Летальный исход наступает через 4-5 лет от начала заболе­вай ия.

Фатальная семейная бессонница – аутосомно-доминантное заболевание с прогрес­сирующей бессонницей, симпатической ги- перреактивностью (гипертензия, гипертер­мия, гипергидроз, тахикардия), тремором, атаксией, миоклониями, галлюцинациями. Нарушаются циркадианные ритмы. Смерть – при прогрессировании сердечно-сосудистой недостаточности.

Скрепи (от англ. scrape - скрести) – «чесот­ка», прионная болезнь овец и коз, характери­зующаяся сильным кожным зудом, пораже­нием ЦНС, прогрессирующим нарушением координации движений и неизбежной гибе­лью животного.

Губкообразная энцефалопатия крупного рога­того скота – прионная болезнь крупного ро­гатого скота, характеризующаяся поражением ЦНС, нарушением координации движений и неизбежной гибелью животного. У животных наиболее инфицированы юловной, спинной мозг и глазные яблоки.

**Микробиологическая диагностика.** При прионной патологии характерны губкообразные изменения мозга, астроцитоз (глиоз), отсутс­твие инфильтратов воспаления; окраска. Мозг окрашивают на амилоид. В цереброспиналь­ной жидкости выявляют белковые маркеры прионных мозговых нарушений (с помошью ИФА, ИБ с моноклональными антителами). Проводят генетический анализ прионного ге­на; ПЦР для выявления РгР.

**Профилактика**. Введение ограничений на использование лекарственных препаратов животного происхождения. Прекращение про­изводства гормонов гипофиза животного про­исхождения. Ограничение трансплантации твердой мозговой оболочки. Использование резиновых перчаток при работе с биологичес­кими жидкостями больных.