

Лекция 14. Герпесвирусы, пикановирусы, рабдовирусы. (Togaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Filoviridae)

План:

- 1. Семейство Herpesviridae. Классификация. Структура вириона, культивирование. Резистентность, антигены. Персистенция. Вирусы простого герпеса. Патогенетические особенности заболевания. Персистенция, иммунитет. Вирус ветряной оспы. Внутриклеточные включения. Патогенетические особенности заболевания, микробиологическая диагностика. Цитомегаловирус. Вирус Эпштейна-Барра. Морфобиологические особенности, вызываемые заболевания. Микробиологическая диагностика. Другие вирусы герпеса человека (ВГЧ-6, ВГЧ-7, ВГЧ-8).
- 2. Семейство Picornaviridae. Общая характеристика, классификация.
- - Энтеровирусы. Вирус полиомиелита, культивирование, цитопатогенное действие. Устойчивость. Серотипы. Патогенность для человека. Иммунитет. Специфическая профилактика и лечение. Заболевания человека, вызываемые вирусами Коксаки и ЕСНО.
- 3. Семейство Rhabdoviridae. Вирус бешенства. Структура вириона, культивирование, устойчивость. Тропизм к нервным клеткам. Патогенез заболевания. Внутриклеточные элементы (тельца Негри). Микробиологическая диагностика бешенства, специфическая профилактика. Вирус везикулярного стоматита.
- 4. Род Rubivirus. Вирус краснухи. Осложнения для беременных, микробиологическая диагностика, специфическая профилактика и лечение.
- 5. Группа арбовирусов. Общие черты.
- - Семейство Togaviridae. Общие особенности. Классификация. Роль рода Alfvavirus в патологии человека.
- - Семейство Flaviviridae. Клещевой энцефалит, японский энцефалит, вирусы желтой и геморрагической лихорадки, особенности, культивирование. Иммунитет. Пути заражения, природный очаги инфекции.
- - Семейство Bunyaviridae, особенности. Роль в патологии человека.
- - Семейство Filoviridae, особенности. Роль в патологии человека.
- - Семейство Reoviridae, особенности. Роль в патологии человека.
- - Семейство Arenaviridae, особенности. Роль в патологии человека.

Герпес-вирусы (семейство *Herpesviridae*)

Герпес-вирусы (*Herpesviridae* от греч. *herpes* — ползучий) — семейство крупных оболочечных ДНК-содержащих вирусов, вызывающих поражения ЦНС,

кожи, слизистых оболочек и внутренних органов (табл. 16.5). Различают восемь вирусов герпеса, патогенных для человека:

1) вирус простого герпеса — ВПГ тип 1 (*Herpes simplex virus* тип 1 — HSV-1), или герпес-вирус человека ГВЧ-1;

2) вирус простого герпеса — ВПГ тип 2 (*Herpes simplex virus* тип 2 — HSV-2), или герпес-вирус человека ГВЧ-2;

3) вирус ветряной оспы — опоясывающего герпеса (*Varicella-zoster virus* — VZV), или герпес-вирус человека ГВЧ-3;

4) вирус Эпштейна-Барр — ВЭБ (*Epstein—Barr virus*, EBV), или герпес-вирус человека ГВЧ-4;

5) цитомегаловирус — ЦМВ, или герпес-вирус человека ГВЧ-5;

6) герпес-вирус человека тип 6 — ГВЧ-6 (*Human herpesvirus* — HHV6), или герпес вирус человека ГВЧ-6;

7) герпес-вирус человека тип 7 — ГВЧ-7 (*Human herpesvirus* — HHV7);

8) герпес-вирус человека тип 8 — ГВЧ-8 (*Human herpesvirus* — HHV8).

Семейство *Herpesviridae* включает три подсемейства, отличающихся по структуре генома, тканевому тропизму, цитопатологии и локализации латентной инфекции.

1. Подсемейство *Alphaherpesvirinae* включает вирусы герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2, VZV), для которых характерен быстрый рост. Они размножаются в эпителиальных клетках, вызывая цитолитическое действие. В нейронах служат причиной латентной, персистирующей инфекции.

2. Подсемейство *Betaherpesvirinae* включает вирусы герпеса (ЦМВ, ГВЧ-6, ГВЧ-7), для которых характерен медленный рост (латентная инфекция) в клетках эпителия слюнных желез, в glandах, почках, лимфоцитах. Они оказывают цитомегалическое (ЦМВ) и лимфопролиферативное действие.

3. Подсемейство *Gammaherpesvirinae*. Вирусы (ВЭБ) растут в лимфобластоидных клетках, оказывают лимфопролиферативное действие. Вызывают латентную инфекцию в лимфоидной ткани, лимфоцитах, эпителиальных клетках рта и глотки, слюнных желез. ВЭБ вызывает размножение В-лимфоцитов и персистирует в них.

Структура. Вирион герпес-вируса (рис. 16.18) имеет овальную форму, диаметр 150-200 нм. ДНК вируса окружена икосаэдрическим капсидом, состоящим из 162 капсомеров. Снаружи вирус окружает оболочка с гликопротеиновыми шипами, сформированными из внутреннего слоя ядерной мембраны клетки.

Пространство между капсидом и оболочкой называется тегумент (содержит вирусные белки и ферменты, необходимые для инициации репликации).

Геном — двунитевая линейная ДНК. Она состоит у ВПГ и ЦМВ — из двух фрагментов

(короткого S и длинного L), каждый из которых у ВПГ заключен между двумя наборами инвертированных повторов, позволяющих геному рекомбинировать с образованием четырех изомеров; у VZV — также из двух фрагментов (короткого S и длинного L), но содержит один набор инвертированных повторов, поэтому формируются две изомерные формы.

Вирус простого герпеса

Вирус простого герпеса (ВПГ) вызывает герпетическую инфекцию, или простой герпес (*herpes simplex*), характеризующийся везикулезными высыпаниями на коже, слизистых оболочках, поражением ЦНС и внутренних органов, а также пожизненным носительством (*персистенцией*) и рецидивами болезни.

Различают ВПГ 1-го и 2-го типа, которые распространены повсеместно, поражают большую часть населения Земли и существуют в организме в

латентной форме до момента реактивации. ВПГ-1 поражает преимущественно область рта, глаз, ЦНС; ВПГ-2 — гениталии, за что и получил название генитального штамма.

Таксономия. ВПГ относится к семейству *Herpesviridae* роду *Simplexvirus*. Открыт У. Грютером в 1912 г.

Структура. Структура ВПГ сходна с другими герпес-вирусами. Геном ВПГ кодирует около 80 белков, необходимых для репродукции вируса и взаимодействия последнего с клетками организма и иммунным ответом. ВПГ кодирует 11 гликопротеинов, являющихся прикрепительными белками (gB, gC, gD, gH и gL), белками слияния (gB), структурными белками, иммунными белками «уклонения» (gC, gE, gI) и др. Например, С3-компонент комплемента связывается с gC, а Fc-фрагмент IgG — с gE/gI-комплексом, маскируя вирус и вирусинфицированные клетки. Существуют гликопротеины, имеющие общие антигенные детерминанты (gB и gD) для ВПГ-1 и ВПГ-2.

Репродукция и культивирование. ВПГ может инфицировать большинство типов клеток человека и клеток других видов. Он вызывает литические инфекции фибробластов, эпителиальных клеток и латентные инфекции нейронов.

Для культивирования вируса применяют куриный эмбрион (на хорион-аллантоисной оболочке образуются мелкие плотные бляшки) и культуру клеток, на которой он вызывает цитопатический эффект в виде появления гигантских

многоядерных клеток с внутриядерными включениями. Вирус патогенен для многих животных. При экспериментальном заражении кроликов в роговицу глаза ВПГ вызывает кератит, при введении в мозг — энцефалит. В естественных условиях животные не болеют.

Эпидемиология. Заболевания герпесом широко распространены в виде спорадических случаев и небольших вспышек в детских коллективах, больницах. У 80-90% взрослых людей обнаруживаются антитела к ВПГ. Источник инфекции — больной или вирусоноситель.

ВПГ-1 и ВПГ-2 передаются преимущественно контактным путем (с везикулярной жидкостью, при поцелуях — со слюной, половых контактах — с секретами слизистых оболочек, со спермой), через предметы обихода, реже — воздушно-капельным путем, через плаценту, при рождении ребенка. Возможна реактивация вируса при снижении иммунитета (рецидивирующий герпес). Начальное инфицирование ВПГ-2 происходит в жизни позже, чем инфицирование ВПГ-1, и коррелирует с возрастанием половой активности.

Оба типа вирусов могут вызывать оральный и генитальный герпес. ВПГ-1 чаще поражает слизистые оболочки ротовой полости и глотки, вызывает энцефалиты, а ВПГ-2 — гениталии (генитальный герпес).

Патогенез. Различают первичный и рецидивирующий простой герпес. Чаще вирус вызывает бессимптомную или латентную инфекцию.

Первичная инфекция. Обычно появляются везикулы с дегенерацией эпителиальных клеток. Основу везикулы составляют многоядерные клетки (иногда называемые Тцанк-клетками), выявляемые в препаратах, окрашенных по Гим зе. Пораженные ядра клеток содержат эозинофильные включения (тельца Каудри). Верхушка везикулы через некоторое время вскрывается, и формируется язвочка, которая вскоре покрывается струпом с образованием корочки с последующим заживлением. Минув входные ворота эпителия, вирусы проходят через чувствительные нервные окончания с дальнейшим передвижением нуклеокапсидов вдоль аксона к телу нейрона в чувствительных ганглиях. Репликация вируса в нейроне заканчивается его гибелью. Некоторые вирусы герпеса, достигая ганглионарных клеток, способны приводить к развитию латентной инфекции, при которой нейроны не гибнут, но

содержат в себе вирусный геном. Большинство людей (70-90%) являются пожизненными носителями вируса, который сохраняется в ганглиях, вызывая в нейронах латентную персистирующую инфекцию.

Латентная инфекция чувствительных нейронов — характерная особенность нейротропных герпес-вирусов ВПГ и VZV. Наиболее изучена латентная инфекция, вызванная ВПГ-1. В латентно инфицированных нейронах около 1% клеток в пораженном ганглии несет вирусный геном. При этом вирусная ДНК существует в виде свободных циркулярных эписом (около 20 копий в клетке).

ВПГ-1 обнаруживается в тригеминальных и других ганглиях, а ВПГ-2 — в сакральных ганглиях.

Реактивация герпес-вирусов и обострение (рецидив) вызываются различными факторами (переохлаждение, лихорадка, травма, стресс, сопутствующие заболевания, действие УФ и др.), снижающими иммунитет. Интервал между действием этих факторов и проявлением клинических симптомов составляет 2-5 дней. Предполагают, что ДНК герпес-вирусов проходит по аксону обратно к нервному окончанию, где и может происходить развитие инфекции с репродукцией вируса в эпителиальных клетках.

Клиника. Инкубационный период длится 2-12 дней. Болезнь начинается с возникновения на пораженных участках зуда, появления отека и пузырьков, заполненных жидкостью. В месте образования везикулы пациенты ощущают сильную, жгучую боль. После подсыхания пузырьков и отторжения корочек рубцы не образуются. ВПГ поражает кожу (везикулы, экзема), слизистые оболочки рта, глотки (стоматит) и кишечника, печень (гепатиты), глаза (кератит и др.) и ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит). Рецидивирующий герпес обусловлен реактивацией вируса, сохранившегося в ганглиях. Он характеризуется повторными высыпаниями и поражением органов и тканей.

Генитальная инфекция является результатом аутоинокуляции из других пораженных участков тела; но наиболее часто встречающийся путь заражения — половой, включая уrogenитальные контакты. Поражение проявляется в образовании везикулы, которая довольно быстро изъязвляется. Чаще поражаются у мужчин головка и тело полового члена, а у женщин — половые губы и вагина, возможно также распространение процесса и на шейку матки. Считают, что ВПГ-2 может вызвать рак шейки матки.

Вирус простого герпеса, в основном ВПГ-2, проникает во время прохождения новорожденного через родовые пути матери, вызывая *неонатальный герпес*

(*герпес новорожденных*). Неонатальный герпес обнаруживается на 6-й день после родов, т.е. с момента заражения. Вирус диссеминирует во внутренние органы с развитием генерализованного сепсиса. Основная мера предупреждения заболевания неонатальным герпесом — выявление генитального герпеса у матери.

лечение; кесарево сечение также снижает риск заражения ребенка.

Иммунитет. Основной иммунитет при простом герпесе — клеточный. Развивается ГЗТ. Новорожденные «получают» антитела матери через плаценту, что облегчает последствия неонатального герпеса.

Микробиологическая диагностика. Для диагностики используют содержимое герпетических везикул, слюну, соскобы с роговой оболочки глаз, кровь, цереброспинальную жидкость и мозг при летальном исходе. В окрашенных мазках наблюдают гигантские многоядерные клетки (синцитий), клетки с

увеличенной цитоплазмой и внутриядерными включениями Каудри. Для выделения вируса исследуемым материалом заражают клетки HeLa, Herp-2, человеческие эмбриональные фибробласты. Рост в культуре клеток идет быстро, и через 24 ч становится видимым ЦПЭ. Он проявляется округлением клеток с последующим прогрессирующим поражением всей культуры клеток. Заражают также куриные эмбрионы или мышей-сосунков, у которых после внутримозгового заражения развивается энцефалит. Выделенный вирус идентифицируют в РИФ и ИФА с использованием моноклональных антител.

Серодиагностику проводят с помощью РСК, РИФ, ИФА и реакции нейтрализации по нарастанию титра антител больного. ИБ также способен выявлять типоспецифические антитела.

При экспресс-диагностике в мазках-отпечатках из высыпаний, окрашенных по Романовскому-Гимзе, выявляются гигантские многоядерные клетки с внутриядерными включениями. Для идентификации вируса используют также амплификацию генов вирусной ДНК в реакции ПЦР.

Лечение. Для лечения применяют препараты интерферона, индукторы интерферона и противовирусные химиотерапевтические препараты (ацикловир, фамцикловир, валацикловир, идоксуридин, видарабин, теброфеновую и флореналевую мазь и др.).

Профилактика. Специфическая профилактика рецидивирующего герпеса осуществляется в период ремиссии многократным введением инактивированной культуральной герпетической вакцины из штаммов ВПГ-1 и ВПГ-2.

Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Вирус вызывает две болезни (ветряную оспу и опоясывающий лишай). Ветряная оспа (*varicella*) встречается главным образом у детей, протекает с лихорадкой, интоксикацией, сыпью в виде везикул с прозрачным содержимым. Опоясывающий герпес (*herpes zoster*), или опоясывающий лишай, — эндогенная инфекция взрослых, перенесших в детстве ветряную оспу. Болезнь проявляется в виде везикулезной сыпи по ходу нервов.

натуральной Таксономия. Вирус получил название *Varicella-zoster virus* (VZV), или вирус герпеса человека типа 3. Открыт Б.Э. Арагао в 1911 г., относится к семейству *Herpesviridae* роду *Varicellovirus*.

Структура. Строение VZV и других герпес-вирусов сходно. Однако он имеет самый малый геном среди герпес-вирусов.

Культивирование. VZV размножается в человеческих диплоидных фибробластах с образованием внутриядерных включений. Вызывает цитопатический эффект, образует гигантские многоядерные клетки-симпласты. Вирус размножается более медленно и поражает меньше типов клеток, чем ВПГ. Для животных непатогенен.

длится с конца инкубационного периода и в течение 5 дней с момента появления сыпи; больной опоясывающим герпесом иногда бывает заразен. Вирус передается воздушно-капельным путем, через контакт с везикулами кожи; возможна трансплантационная передача. Он длительно персистирует в клетках человека, обуславливая латентную инфекцию.

Опоясывающим герпесом болеют в основном взрослые; болезнь развивается в результате реактивации вируса, персистирующего в организме, т.е. вируса, сохранившегося после перенесенной в детстве ветряной оспы.

Патогенез. Возбудитель проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей и током крови заносится в различные органы и ткани, но главным образом в эпителий кожи (дерматотропное действие) и слизистых оболочек.

После первичной инфекции вирус становится латентным в заднем корешке или ганглии черепно-мозгового нерва.

Клиника. *Инкубационный период* при ветряной оспе составляет 11-23 дня. Болезнь характеризуется лихорадкой, появлением папулезно-везикулярной сыпи на коже туловища, шеи, лица и конечностей, иногда половых органов и полости рта. Сыпь похожа на высыпания при натуральной оспе (отсюда произошло название болезни).

Образовавшиеся круглые пузырьки через 1-3 дня лопаются и подсыхают.

После отпадения корок рубцы не остаются (в отличие от оспы).

У детей в возрасте от 2 мес. до 1 года и у взрослых ветряная оспа протекает тяжело, с развитием иммунодефицита; возможны пневмонии, гепатиты, энцефалиты, отиты, пиодермии и другие осложнения. Летальность при ветряной оспе составляет 0,01-0,05%.

Опоясывающий герпес может развиваться в результате реактивации вируса, длительно сохраняющегося в нервных клетках спинного мозга. Этому способствуют различные заболевания, переохлаждение и травмы, снижающие иммунитет.

При инфицировании вирус, проникая через кожу и слизистые оболочки, поражает спинальные и церебральные ганглии, что сопровождается болевым синдромом, характерным для опоясывающего герпеса. Появляется сыпь в виде обруча вокруг туловища по ходу пораженных (чаще межреберных) нервов; возможны высыпания по ходу тройничного нерва, на ушной раковине, а также гангренозная (некротическая) форма поражения.

Иммунитет. Заболевание оставляет пожизненный клеточно-гуморальный иммунитет. Однако это не мешает длительному сохранению вируса в организме и возникновению рецидивов опоясывающего герпеса.

Микробиологическая диагностика. Для исследования отбирают содержимое высыпаний, отделяемое носоглотки и кровь. Вирус можно выявить в мазках-отпечатках, окрашенных по Романовскому-Гимзе, по образованию синцития и внутриядерных включений (*тельца Липшютца*). Вирус плохо реплицируется в культурах клеток. Культивирование в человеческих диплоидных фибробластах возможно после длительного инкубационного периода. Идентифицируется вирус в РИФ, РСК, ИФА и реакции нейтрализации. При серодиагностике применяют ИФА, РСК и реакцию нейтрализации.

Лечение. Для лечения можно применять ацикловир, видарабин, а также интерфероны, интерфероногены и другие иммуномодуляторы. Элементы сыпи смазывают 1-2% водным раствором перманганата калия или 1-2% водным или спиртовым раствором бриллиантового зеленого.

Специфическая профилактика. Разработана живая ослабленная вакцина для VZV. В очагах ветряной оспы ослабленным детям можно вводить препараты иммуноглобулина.

Вирус Эпштейна-Барр

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) вызывает лимфопролиферативные болезни, а также инфекционный мононуклеоз, характеризующийся интоксикацией, поражением небных и глоточных миндалин, увеличением лимфатических узлов, печени, селезенки, изменениями в крови.

Таксономия. ВЭБ (вирус герпеса человека типа 4) относится к семейству *Herpesviridae* роду *Lymphocryptovirus*. Вирионы вируса были обнаружены при электронной микроскопии биоптата лимфомы Беркитта.

Структура. ВЭБ имеет вирусный капсидный антиген (VCA); ядерные антигены — nuclear antigens (EBNAs) 1, 2, 3A, 3B, 3C; латентные мембранные протеины (LMPs) 1,2 и две маленькие Эпштейна-Барр-кодируемые РНК (EBER) молекулы — EBER1 и EBER2. EBNAs и LPs являются ДНК-связывающими белками, считающимися основными для развития инфекции (EBNA-1), immortalization (EBNA-2) и других целей. LMPs — мембранные белки с онкогенноподобным действием.

Эпидемиология. Заболевание малоконтагиозно. Источником инфекции являются больной человек или вирусоноситель. Вирус передается воздушно-капельным путем, при контакте через слюну. Антитела к вирусу имеются у большинства населения.

Патогенез и клиника. ВЭБ взаимодействует с молекулой CD21 В-лимфоцита и, проникнув в клетку, вызывает размножение В-лимфоцитов, персистирует в них; обуславливает латентную инфекцию в лимфоидной ткани, эпителиальных клетках рта и глотки, слюнных желез. Особенно много инфицированных

В-лимфоцитов находится в небных миндалинах. ВЭБ вызывает бессимптомную, хроническую или острую инфекцию, а также лимфопролиферативные болезни. При реконвалесценции он несколько месяцев выделяется со слизистых оболочек рта и носоглотки.

1. *Инфекционный мононуклеоз* характеризуется высокой лихорадкой, недомоганием, фарингитом, лимфаденопатией, спленомегалией.

2. *Хроническая инфекция* может развиваться как циклическая рекуррентная болезнь. Сопровождается низкой лихорадкой, повышенной утомляемостью, головной болью и воспалением горла.

3. *Лимфопролиферативные болезни* также могут индуцироваться ВЭБ. Вирус является митогеном для В-лимфоцитов. Способствует развитию опухолей. Люди с дефектом Т-клеточного иммунитета вместо инфекционного мононуклеоза могут страдать поликлональной лейкемиеподобной В-клеточной пролиферативной болезнью и лимфомой. Возможна также *X-связанная лимфопролиферативная болезнь*. Реципиенты трансплантата после иммуносупрессивной терапии являются группой риска для *посттрансплантационной лимфопролиферативной болезни* вместо развития инфекционного мононуклеоза после контакта с вирусом или реактивации латентного вируса. Подобные болезни развиваются у больных ВИЧ-инфекцией.

Африканская лимфома Беркитта (эндемическая лимфома) ассоциирована с малярией в Африке. Большой процент с лимфомой Ходжкина также содержит последовательности ДНК ВЭБ. Опухолевые клетки *носоглоточной карциномы*, эндемичной на Востоке, также содержат последовательности ДНК ВЭБ. В отличие от лимфомы Беркитта, в которой опухолевые клетки получены из лимфоцитов, опухолевые клетки носоглоточной карциномы имеют эпителиальное начало.

4. *Волосистая оральная лейкоплакия* — характерное для СПИДа поражение слизистой оболочки рта.

Иммунитет клеточный (действие CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов) и гуморальный, обусловленный действием антител на вирионы. Повторные заболевания не описаны.

Микробиологическая диагностика. Инфекционный мононуклеоз документируется обнаружением атипичных лимфоцитов, лимфоцитозом (моноциты составляют 60-70% белых кровяных клеток с 30% атипичных

лимфоцитов). Применяют также вспомогательные реакции (агглютинация эритроцитов барана сывороткой крови больного и др.).

Недавняя ВЭБ-инфекция определяется по различным показателям: появление IgM-антител к вирусному капсидному антигену (VCA); повышение титра EBNA и др. Затем при развитии клинических признаков появляются IgG-антитела к VCA.

Лечение и специфическая профилактика не разработаны.

Вирус цитомегалии

Вирус цитомегалии, или цитомегаловирус — ЦМВ (от греч. *cytos* — клетка, *megas* — большой), вызывает инфекцию человека, характеризующуюся поражением многих органов и тканей и протекающую разнообразно — от пожизненной латентной инфекции до тяжелой острой генерализованной формы с летальным исходом.

Таксономия. ЦМВ (ВГЧ-5) содержит ДНК, относится к семейству *Herpesviridae* роду *Cytomegalovirus*. Впервые выделен К. Смитом в 1956 г.

Структура и культивирование. ЦМВ имеет самый большой ДНК-геном среди герпес-вирусов. Реплицируется только в клетках человека (фибробластах, эпителиоцитах и макрофагах). Вызывает латентную инфекцию в мононуклеар-

ных лимфоцитах, клетках стромы костного мозга и других клетках.

Вирус культивируется в культуре фибробластов и в диплоидных клетках легких эмбриона человека с образованием гигантских (цитомегалических) клеток с внутриядерными включениями. Патогенен для обезьян.

Резистентность. Вирус неустойчив, термолабилен, чувствителен к дезинфектантам и жирорастворителям.

Эпидемиология. ЦМВ-инфекция широко распространена. Более 60% населения имеют антитела против цитомегаловируса. Острая инфекция проявляется

Патогенез и клиника. Болезнь развивается в результате первичного инфицирования цитомегаловирусом, но чаще формируется латентная инфекция,

сохраняющаяся на протяжении всей жизни. Вирус обладает выраженным тропизмом к эпителию слюнных желез и канальцев почек, где происходит его репродукция. Выделение вируса из организма происходит со слюной и мочой. Реактивация вируса нередко происходит у беременных, у лиц после переливания крови, трансплантации органов и при других состояниях, сопровождающихся снижением иммунитета. ЦМВ вызывает разнообразные патологические проявления: латентную инфекцию в почках и слюнных железах, иммунодефицит, нарушение зрения, слуха и умственной деятельности, пневмонию.

Инкубационный период не установлен, так как инфекция чаще протекает в латентной форме.

Иммунитет. Формируется гуморальный и клеточный иммунитет, однако вируснейтрализующие антитела не препятствуют сохранению вируса в организме.

Микробиологическая диагностика. Исследуют кровь, грудное молоко, мочу, слюну, отделяемое цервикального канала и спинномозговую жидкость.

Инфицированные клетки в организме человека характеризуются увеличенными размерами (25-40 мкм) и внутриядерными включениями в виде «глаза совы» (окраска гематоксилином и эозином). Вирус выделяют в

культуре клеток.

Идентификацию проводят с помощью ПЦР, а также в РИФ и ИФА с использованием моноклональных антител. Антитела (IgM, IgG) к вирусу в сыворотке крови больных определяют посредством ИФА, РСК, реакции нейтрализации и др.

Лечение. Для лечения применяют аналоги нуклеозидов (ацикловир, ганцикловир, фоскарнет и др.), иммуномодуляторы (интерферон, левамизол и др.) и индукторы интерферона (полудан и др.), а также нормальный иммуноглобулин человека.

Профилактика. Специфические методы профилактики отсутствуют. Необходимо оберегать лиц с ослабленным иммунитетом от контактов с инфицированными лицами, детьми с врожденной цитомегалией, которые могут до 5 лет выделять вирус в окружающую среду.

При рождении ребенка с врожденной цитомегалией повторная беременность может быть рекомендована не ранее чем через два года (срок персистенции вируса).

Пикорнавирусы (семейство *Picornaviridae*)

Picornaviridae (от исп. *pico* — малый, *ma* — рибонуклеиновая кислота) — семейство безоболочечных вирусов, содержащих однонитевую плюс-РНК. Семейство насчитывает более 230 представителей и включает роды: *Enterovirus* (260 серо-типов), *Aphovirus* (7 серотипов), *Hepatovirus* (два серотипа — 1 человека, 1 обезьяны), *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.

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

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

Энтеровирусы (от греч. *enteron* — кишка) — группа вирусов, обитающая преимущественно в кишечнике человека и вызывающая у него разнообразные по клиническим проявлениям болезни.

Энтеровирусы — РНК-содержащие вирусы семейства *Picornaviridae* рода

Enterovirus. Род включает вирусы полиомиелита, Коксаки А и В (по названию

населенного пункта в США, где они были впервые выделены), ЕСНО (аббревиатура от англ. *Enteric cytopathogenic human orphan viruses* — кишечные цитопатогенные человеческие вирусы-сироты), энтеровирусы серотипов 68, 69, 70,

71 и др. В настоящее время имеются другие варианты классификации рода *Enterovirus*: например, энтеровирусы человека представлены видами энтеровируса А, В, С и D, состоящими из серотипов.

Структура и антигенные свойства. Энтеровирусы — мелкие и наиболее просто организованные вирусы, имеют сферическую форму, диаметр 20-30 нм,

состоят из одноцепочечной плюс-нитевой РНК и капсида с кубическим типом симметрии. Вирусы не имеют липопротеиновой оболочки. В их составе нет углеводов и липидов, поэтому они нечувствительны к эфиру и другим растворителям жира. Энтеровирусы имеют общие для всего рода группо- и типоспецифические антигены.

Культивирование. Большинство энтеровирусов (за исключением вируса Коксаки А) хорошо репродуцируется в первичных и перевиваемых культурах клеток из тканей человека и сопровождается цитопатическим эффектом.

В культурах клеток под агаровым покрытием энтеровирусы образуют бляшки.

Клиника. Энтеровирусы вызывают заболевания, характеризующиеся многообразием клинических проявлений, так как могут поражать различные органы и ткани: ЦНС (полиомиелит, полиомиелитоподобные заболевания (миалгия, миокардит), органы дыхания (острые респираторные заболевания), пищеварительный тракт (гастроэнтерит, диарея), кожные и слизистые покровы (конъюнктивит, лихорадочные заболевания с сыпью и без нее) и др.

Иммунитет. После перенесенной энтеровирусной инфекции формируется стойкий, но типоспецифический иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Методы диагностики — *вирусологический* и *серовологический* с парными сыворотками больного.

Лечение патогенетическое. Применяют препараты интерферона в первые дни заболевания и другие противовирусные препараты.

Профилактика. Для профилактики энтеровирусных инфекций (за исключением полиомиелита) специфические средства не применяют.

Вирусы полиомиелита

Полиомиелит — острое лихорадочное заболевание, которое иногда сопровождается поражением серого вещества (от греч. *polios* — серый) спинного мозга и ствола головного мозга, в результате чего развиваются вялые параличи и парезы мышц ног, туловища, рук.

Таксономия. Полиомиелит известен с глубокой древности. Вирусную этиологию болезни доказали К. Ландштайнер и Э. Поппер в 1909 г. Возбудитель полиомиелита относится к семейству *Picornaviridae* роду *Enterovirus* виду *Enterovirus C*.

В результате этого возникают параличи мышц. В случае накопления в крови вируснейтрализующих антител, блокирующих проникновение вируса в ЦНС, ее поражения не наблюдается.

Инкубационный период продолжается в среднем 7-14 дней. Различают три клинические формы полиомиелита: паралитическую (1% случаев), менингеальную (без параличей), abortивную (легкая форма). Заболевание начинается с повышения температуры тела, общего недомогания, головных болей, рвоты, болей в горле. Полиомиелит нередко имеет двухволновое течение, когда после легкой формы и наступившего значительного улучшения развивается тяжелая форма болезни. Паралитическую форму чаще вызывает вирус полиомиелита серотипа 1.

Иммунитет. После перенесенной болезни остается пожизненный типоспецифический иммунитет. Иммунитет определяется в основном наличием вируснейтрализующих антител, среди которых важная роль

принадлежит местным секреторным антителам слизистой оболочки глотки и кишечника (местный иммунитет). Эффективный местный иммунитет играет важнейшую роль в прерывании передачи «диких» вирусов и способствует вытеснению их из циркуляции. Пассивный естественный иммунитет сохраняется в течение 3-5 нед. после рождения ребенка.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат кал, отделяемое носоглотки, при летальных исходах — кусочки головного и спинного мозга, лимфатические узлы.

Вирусы полиомиелита выделяют путем заражения исследуемым материалом

первичных и перевиваемых культур клеток. О репродукции вирусов судят по цитопатическому действию. Идентифицируют (типировать) выделенный вирус с помощью типоспецифических сывороток в реакции нейтрализации в культуре клеток. Важное значение имеет внутривидовая дифференциация вирусов, кото-

рая позволяет отличить «дикие» патогенные штаммы от вакцинных штаммов, выделяющихся от людей, иммунизированных живой полиомиелитной вакциной. Различия между «дикими» и вакцинными штаммами выявляют с помощью ИФА, реакции нейтрализации цитопатического действия вируса в культуре клеток со штаммоспецифической иммунной сывороткой, а также ПЦР.

Серологический метод основан на использовании парных сывороток больных с применением эталонных штаммов вируса в качестве диагностикума. Содержание сывороточных иммуноглобулинов классов IgG, IgA, IgM определяют методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Лечение. Патогенетическое. Применение гомологичного иммуноглобулина для предупреждения развития паралитических форм весьма ограничено. Эпидемиология и специфическая профилактика. Эпидемии полиомиелита охватывали в 1940-1950-х годах тысячи и десятки тысяч человек, из которых 10% умирали и примерно 40% становились инвалидами. Основной мерой профилактики полиомиелита является иммунизация. Массовое применение вакцины против полиомиелита привело к резкому снижению заболеваемости.

Первая инактивированная вакцина для профилактики полиомиелита была разработана американским ученым Дж. Солком в 1953 г. Однако парентеральная вакцинация этим препаратом создавала лишь общий гуморальный иммунитет, не формировала местной резистентности слизистых оболочек ЖКТ и не обеспечивала надежной специфической защиты.

Естественно аттенуированные штаммы вирусов полиомиелита всех трех типов получил в 1956 г. А. Сэбин, а в 1958 г. М.П. Чумаков и А.А. Смородинцев разработали первую пероральную живую культуральную вакцину из трех серотипов штаммов Сэбина. Вакцину используют для массовой иммунизации детей, она создает стойкий общий и местный иммунитет.

ВОЗ в 1988 г. приняла решение о глобальной ликвидации полиомиелита путем охвата прививками всего детского населения планеты. Использование оральной полиовакцины привело к практически полному исчезновению случаев полиомиелита в развитых странах Европы и в Америке и резкому снижению заболеваемости в развивающихся странах. В России случаи полиомиелита не регистрируются с 1 июля 2002 г.

Неспецифическая профилактика сводится к санитарно-гигиеническим ме-

роприятиям: обеспечение населения доброкачественными водой, пищевыми продуктами, соблюдение личной гигиены; выявление больных и подозрительных на заболевание.

Вирусы Коксаки А и В

Вирусы Коксаки — РНК-содержащие вирусы семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus*. Вирусы названы по населенному пункту в США, где они были впервые выделены. По патогенности для новорожденных мышей вирусы разделены

на группы А и В (более 30 серотипов): вирусы Коксаки А вызывают диффузный миозит и очаговый некроз поперечно-полосатых мышц; вирусы Коксаки В — поражение ЦНС, развитие параличей, некроз скелетной мускулатуры и иногда миокарда и др.

Вирусы Коксаки А вызывают у человека герпангину (герпетиформные высыпания на задней стенке глотки, дисфагия, лихорадка), пузырьчатку в полости рта и конечностей, полиомиелитоподобные заболевания, диарею у детей; возможна сыпь.

Вирусы Коксаки В вызывают полиомиелитоподобные заболевания, энцефалит, миокардит, плевродинию (болезненные приступы в области груди, лихорадка, иногда плеврит).

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: вирус выделяют из фекалий, отделяемого носоглотки, заражают культуры клеток HeLa, почек обезьян (Коксаки В, отдельные серотипы Коксаки А) или мышей-сосунков. Учитывают характер патологических изменений у зараженных мышей. Вирусы идентифицируют с помощью РТГА, РСК, РН, ИФА.

Вирусы группы ЕСНО

Вирусы группы ЕСНО — РНК-содержащие вирусы семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus*; насчитывают более 30 типов. Вирусы ЕСНО непатогенны для всех видов лабораторных животных. Вызывают ОРВИ, асептический менингит, полиомиелитоподобные заболевания; возможна сыпь.

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: вирус выделяют из цереброспинальной жидкости, фекалий, отделяемого носоглотки; заражают культуры клеток почек обезьян. Вирусы идентифицируют с помощью РТГА, РСК, РН, ИФА. *Серологический метод*: в сыворотке крови выявляют нарастание титра антител, используя РТГА, РСК, РН, ИФА.

Риновирусы

Риновирусы — РНК-содержащие вирусы семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus*. Риновирусы включают более 100 серотипов, наиболее часто вызывающих острые инфекции верхних дыхательных путей (ОРВИ). Рецептором риновирусов является межклеточная адгезивная молекула I (ICAM-I), которая экспрессируется на эпителиальных клетках, фибробластах и эндотелиальных клетках.

Риновирусы могут передаваться двумя механизмами: аэрогенным и контактным. Проникают в организм через нос, полость рта, конъюнктиву. Процесс начинается в верхних дыхательных путях.

Микробиологическая диагностика. *Вирусологический метод*: вирусы выделяют на культуре клеток, обнаруживают в РИФ. *Серологический метод*: антитела выявляют в парных сыворотках крови пациента с помощью РН.

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 лихорадки крупного рогатого скота).

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

Вирионы рабдовирусов состоят из двухслойной липопротеиновой оболочки и рибонуклеокапсида (нуклеопротеина) спиральной симметрии. Оболочка изнутри выстлана М-белком (от англ. *matrix*), а снаружи от нее отходят шипы гликопротеина G (5-10 и 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 бешенства вызывает бешенство (*Rabies*, син.: водобоязнь, гидрофобия) — зоонозную инфекцию, развивающуюся после укуса или ослюения 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 летучих 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 (см. рис. 16.10); состоит из сердцевинки (рибонуклеокапсида спирального типа и матриксного белка), окруженной липопротеиновой оболочкой с гликопротеиновыми шипами. Гликопротеин G от-вечает 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.

Рибонуклеокапсид — группоспецифический антиген, который выявляется в РСК, РИФ, РП.

Различают два идентичных по антигенам вируса бешенства:

х 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 вирусного рибонуклеопротеина).

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, инактивированной 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 подчелюстных 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. Важно соблюдение правил содержания домашних животных. Проводятся карантинные мероприятия при импорте животных. Большое значение имеет иммунизация антирабической вакциной служебных и домашних собак.

Животное, покусавшее людей или животных, необходимо наблюдать в течение 10 дней. Пострадавшему промывают рану водой с мылом, обрабатывают спиртом или препаратами йода. Края раны иссекают и в первые 3 дня не зашивают. Специфическую профилактику проводят антирабической вакциной и антирабической сывороткой или иммуноглобулином.

В настоящее время для специфической профилактики применяют инактивированную УФ- или J-лучами культуральную вакцину. Разрабатывается генно-инженерная вакцина, содержащая гликопротеин G возбудителя.

Иммунизации вакциной подлежат люди, связанные с риском заражения (собаководы, 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.

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*. Прототипом вирусов данного семейства является впервые выделенный в Центральной Африке и переносимый комарами вирус Буньямвера, названный по местности Буньямвера в Уганде.

Структура. Вирионы имеют овальную или сферическую форму, диаметр 80-120 нм (рис. 16.5). При электронной микроскопии они напоминают пончик.

Это сложные РНК-геномные вирусы, содержащие три нуклеокапсида со спиральным типом симметрии. Каждый нуклеокапсид состоит из нуклеокапсидно-го 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 обуславливают гемагглютинирующие свойства, индуцируют образование вируснейтрализующих антител и служат основными детерминантами патогенности, определяющими 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 транспортируются к плазмолемме. Выход вирусных частиц происходит путем экзоцитоза, а иногда — лизиса клетки.

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 эмбрио-нов человека, ВНК-21, фибробласты куриного эмбриона, где они не оказывают выраженного ЦПД. Вирусы можно культивировать в куриных эмбрионах. Универсальной моделью для выделения арбовирусов можно считать заражение новорожденных белых мышей, у которых они вызывают смертельный энцефалит.

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.

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. Идентификация вирусов проводится в РН на мышах-сосунках, в РСК, РТГА, РНГА, а также с помощью РИФ, ИФА и РИА.

Лечение и профилактика. Препараты для специфического лечения не разработаны. В ряде случаев применяют иммунные сыворотки переболевших лиц, рибавирин, реаферон. Профилактика основана на защите от комаров, клещей и других кровососущих насекомых. Для создания искусственного активного приобретенного иммунитета применяют убитые вакцины.

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 *арбовирусов*. Типовым представителем рода является вирус Синдбис. Род *Rubivirus*

включает вирус краснухи, который передается воздушно-капельным путем и не относится к арбовирусам.

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 арбовирусных инфекций, и *Hepacivirus*, включающий вирус гепатита С (ВГС), служащий в 40-65% случаев возбудителем всех посттрансфузионных гепатитов, и вирус гепатита G. Данные вирусы не являются

арбовирусами. 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, окружен липопротеиновой оболочкой, которая содержит на своей поверхности гликопротеин Е. На внешней стороне липопротеиновой оболочки расположен

Антигенные свойства. Гликопротеин Е 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.

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 эндоцитоза образуют кристаллоподобные образования, формируемые вирусными белками.

Культивирование. Вирусы культивируют во многих первичных и перевиваемых культурах клеток человека и теплокровных животных, где они вызывают слабовыраженное ЦПД, которое хорошо проявляется в культурах клеток СПЭВ, ВНК-21. 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 эмбрионы на хорионаллантоисную оболочку и в желточный мешок. Гибель куриных эмбрионов отмечается через 72 ч. Для вирусов лихорадки денге высокочувствительной моделью является интраторакальное и интракапюлярное заражение комаров.

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 до сих пор наличие трансфазовой и трансвариальной 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. Важную роль в поддержании флавивирусов в природе играют прокормители кровососущих членистоногих переносчиков, а именно, грызуны, птицы, летучие мыши, приматы и т.д., у которых инфекция обычно протекает бессимптомно, но сопровождается выраженной вирусемией, что способствует трансмиссивному механизму заражения. Человек — случайное,

«тупиковое» звено в экологии флавивирусов, однако для лихорадки денге и гоосновным резервуаром и источником вируса.

Патогенез и клиника. Патогенез заболеваний, вызываемых флавивирусами, сходен с нарушениями, вызываемыми другими арбовирусами (см. патогенез буньявирусных и альфа-вирусных инфекций). Флавивирусы, помимо бессимптомных форм заболеваний, а также системных лихорадок с сыпью или без нее, вызывают тяжело протекающие заболевания, сопровождающиеся поражением печени и геморрагическим синдромом (желтая лихорадка, лихорадка денге, омская геморрагическая лихорадка, болезнь леса Киассанур) или развитием энцефалитов (клещевой энцефалит, японский энцефалит).

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 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 основании 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 радки.

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 Мишенями филовирусов являются клетки миелоидного ряда (моноциты/ макрофаги, гепатоциты, дендритные клетки).

Вирусы Марбург и Эбола

Вирус Марбург вызывает геморрагическую лихорадку Марбург — тяжелое заболевание 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 внутрилабораторных заражений.