



AZƏRBAYCAN TİBB UNIVERSİTETİ
TİBBİ MİKROBİOLOGİYA və İMMUNOLOGİYA KAFEDRASI

ЛЕКЦИЯ 8

**Вирусы семейств Herpesviridae, Picornaviridae, Rabdoviridae,
рода Rubivirus, арбовирусы и робовирусы (*Togaviridae*,
Flaviviridae,
Bunyaviridae, *Arenaviridae*,
Filoviridae, *Reoviridae*)**

FAKÜLTƏ: *Müalicə-profilaktika*
FƏNN: *Tibbi-mikrobiologiya - 2*

План лекции

- 1. Семейство Herpesviridae. Классификация. Структура вириона, культивирование. Персистенция. Вирусы простого герпеса. Патогенетические особенности заболевания. Персистенция, иммунитет. Вирус ветряной оспы- зостер. Патогенетические особенности заболевания, микробиологическая диагностика. Цитомегаловирус. Вирус Эпштейна-Барра. Морфо-биологические особенности, вызываемые заболевания. Микробиологическая диагностика. Другие вирусы герпеса человека (ВГЧ-6, ВГЧ -7, ВГЧ-8), роль в патологии человека.
- 2. Семейство Picornaviridae. Общая характеристика, классификация.
 - - Энтеровирусы. Вирус полиомиелита, культивирование, цитопатогенное действие. Устойчивость. Серотипы. Патогенность для человека. Иммунитет. Специфическая профилактика и лечение.
 - Вирусы Коксаки и ЕСНО, свойства, заболевания человека, вызываемые ими.
- 3. Семейство Rhabdoviridae. Вирус бешенства. Структура вириона, культивирование, устойчивость. Патогенез заболевания. 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 свойства. Классификация. Роль рода Alfavirus в патологии человека.
 - - Семейство Flaviviridae. Клещевой энцефалит, японский энцефалит, вирусы желтой и геморрагической лихорадки, особенности, культивирование, вызываемые заболевания.
 - - Порядок Bunyavirales, свойства. Роль в патологии человека.
 - - Семейство Arenaviridae, свойства. Роль в патологии человека
 - - Семейство Filoviridae, свойства. Роль в патологии человека.
 - - Семейство Reoviridae, свойства. Роль в патологии человека

СЕМЕЙСТВО ВИРУСОВ ГЕРПЕСА (HERPESVIRIDAE)



Герпесвирусы (лат. Herpesviridae)

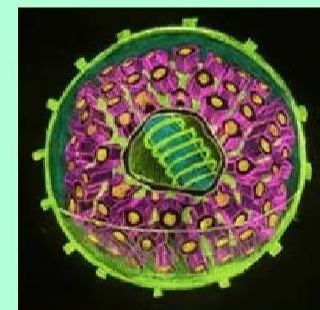
- - большое семейство ДНК-содержащих вирусов, вызывающее разнообразные болезни не только у человека и других млекопитающих, но и у птиц, рептилий, амфибий, рыб.
- Герпесвирусами заражено большинство населения нашей планеты.
- Открыто около 200 видов герпесвирусов, у человека вызывают заболевания 8 типов.
- Отличительным признаком вирусов этого семейства является нахождение вируса в клетках латентно, персистируя, бесконечно длительное время, без клинических проявлений.

Историческая справка

- **1912 г.:** Грютер – вирусная этиология герпетических поражений – экспериментальный кератит у кролика путем введения содержимого везикул больного человека на конъюнктиву.
- **1934 г.:** Кóудри – тельца включений вируса простого герпеса в клетках.
- **1911 г.:** Э. Арага́о – вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая.
- **1953 г.:** Т. Веллер – культивирование вируса ветряной оспы и опоясывающего лишая в фибробластах эмбриона человека.

Историческая справка

- **1956 г.:** М. Смит – цитомегаловирус.
- **1912 г.:** М. Эпштейн и И. Барр – вирус Эпштейна-Барр.
- **1988 г.:** ВГЧ 6 типа.
- **1992 г.:** ВГЧ 7 типа.
- **1994 г.:** У. Чанг – ВГЧ 8 типа.



герпесвирусов человека

«Герпесвирусы»



Альфа-вирусы (ВПГ- 1, 2 и ВВЗ) . Характеризуются быстрой репликацией (4-8 часов), способностью к цитолизу и бессимптомным персистированием в нейтрональных клетках.

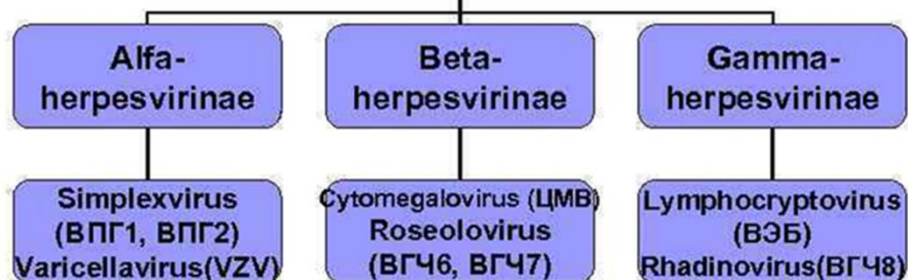
Бета-вирусы (ЦМВ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7). Медленно реплицируются, вызывают цитомегалическую трансформацию клеток, а основными очагами латенции являются моноциты и их предшественники, эндотелиальные клетки сосудов микроциркуляторного русла, альвеолярные макрофаги, Т-лимфоциты и стромальные клетки костного мозга.

Гамма-вирусы (ЭБВ и ВГЧ-8). Трансформирующие вирусы человека, способствующие развитию злокачественного перерождения клеток. Пожизненно персистируя в В-лимфоцитах или находясь в латентном состоянии, обладают способностью озлокачивать их.

MyShared

Таксономия

Herpesviridae



Классификация герпесвирусов, которые патогенны для человека и имеют клиническое значение

1. Вирус простого герпеса 1 типа (HSV-1)
2. Вирус простого герпеса 2 типа (HSV-2)
3. Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (VZV или HHV-3)
4. Вирус Эпштейна-Барра (EBV или HHV-4)
5. Цитомегаловирус (CMV или HHV-5)
6. Вирус герпеса человека 6 типа (HHV-6)
7. Вирус герпеса человека 7 типа (HHV-7)
8. Вирус герпеса человека 8 типа (HHV-8)

Особенности герпесвирусов

Уникальными биологическими свойствами всех герпесвирусов человека являются тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека.

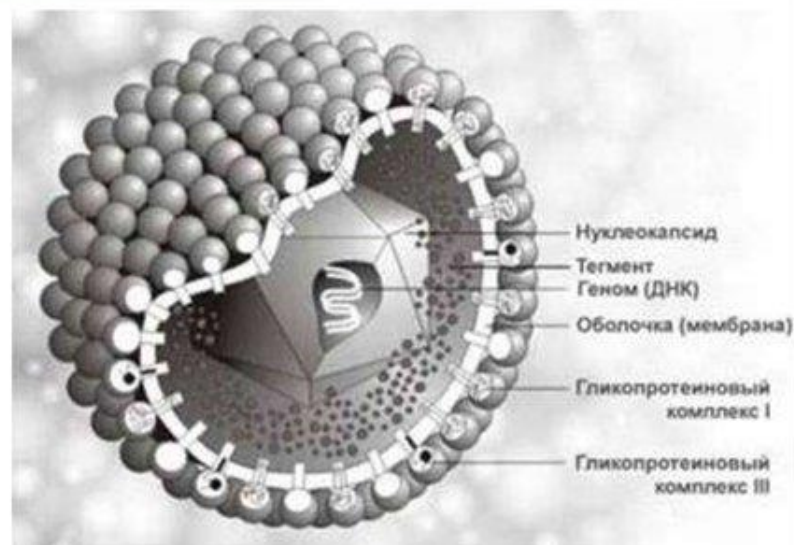
Персистенция представляет собой способность герпесвирусов непрерывно или циклично размножаться (реплицироваться) в инфицированных клетках тропных тканей, что создает постоянную угрозу развития инфекционного процесса.

Латенция герпесвирусов – это пожизненное сохранение вирусов в неярной, морфологически и иммунохимически видоизмененной форме, в нервных клетках регионарных (по отношению к месту внедрения герпесвируса) ганглиях чувствительных нервов.

Все известные герпесвирусные инфекции могут рецидивировать.

Морфология

- Размер вириона – от 100 до 300 нм;
- нуклеокапсид (кор) кубической симметрии, суперкапсид, аморфный слой (tegument);
- нуклеокапсид – 162 капсомера;
- линейная двунитчатая вирусная ДНК;
- 70-200 функциональных и структурных белков:
 - сверххранение,
 - ранние,
 - поздние.



Около 30 гликопротеидов:
поверхностные и капсидные;
ДНК-полимераза;

Культивирование

- В культурах клеток (первичные культуры клеток почек кроликов и обезьян,
- ЦМВ – фибробласты эмбриона человека,
- Эпштейна-Барр, ВГЧ-6, 7 и 8 типов – Т- и В-лимфоциты
- ВПГ-1, 2 типов - в хорион-аллантаической оболочке куриных эмбрионов, в лабораторных животных

с ЦПД – гигантские многоядерные клетки с внутриядерными включениями; ЦМВ – незначительные цитопатические изменения – гигантские клетки с включениями в ядре и светлой перинуклеарной зоной («совиный глаз»).

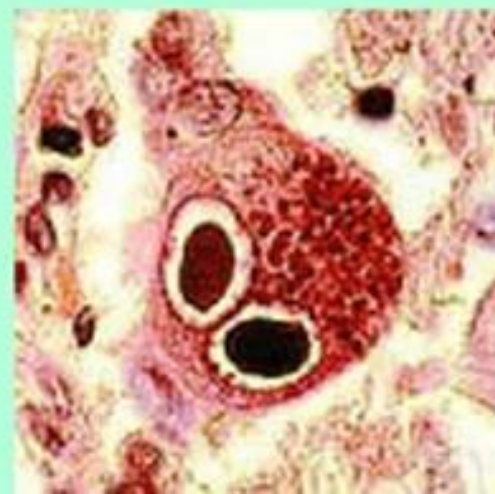


СХЕМА РЕПРОДУКЦИИ ГЕРПЕСВИРУСОВ

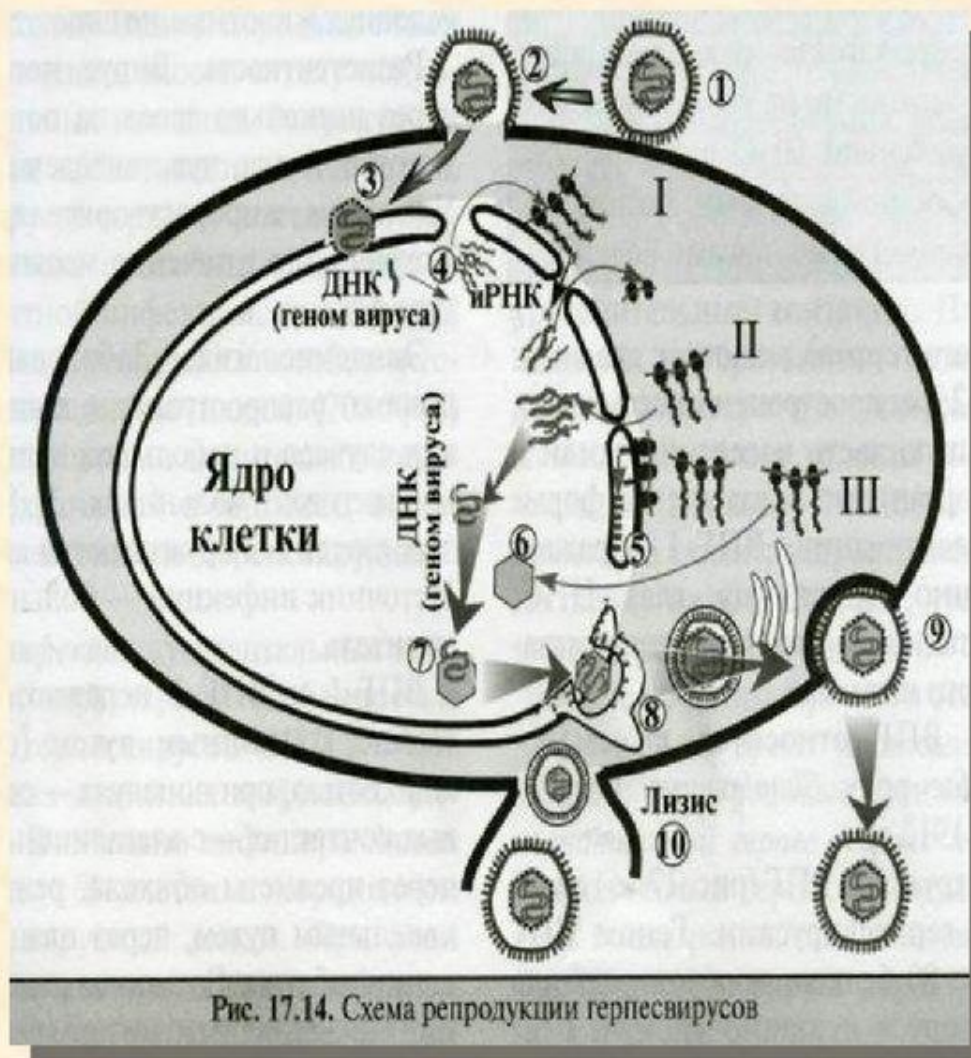


Рис. 17.14. Схема репродукции герпесвирусов

Роль в патологии

Герпесвирусы человека	Основные заболевания, ассоциированные с данным герпесвирусом
Вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1)	Лабиальный герпес (Herpes labialis) Герпес кожи и слизистых Герпетическая экзема Герпетический стоматит Офтальмогерпес (кератоконъюнктивит) Генитальный герпес Герпетические энцефалиты Пневмонии Генерализованная герпетическая инфекция
Вирус простого герпеса 2 типа (ВПГ-2)	Генитальный герпес Неонатальный герпес (герпес новорожденных) Рак шейки матки

Герпесвирусы человека	Основные заболевания, ассоциированные с данным герпесвирусом
Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6)	Внезапная экзантема Синдром хронической усталости
Вирус герпеса человека 7 типа (ВГЧ-7)	Синдром хронической усталости
Вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8)	Саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей Саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом

Герпесвирусы человека	Основные заболевания, ассоциированные с данным герпесвирусом
Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-herpes zoster virus, ВГЧ-3)	Ветряная оспа Опоясывающий герпес (Herpes zoster)
Вирус Эпштейна-Барр (ВГЧ-4)	Инфекционный мононуклеоз Лимфома Беркитта Назофарингеальная карцинома
Цитомегаловирус (ВГЧ-5)	Врожденные поражения ЦНС Ретинопатии Пневмонии Миокардиты Гепатиты ЦМВ-мононуклеоз Генерализованная ЦМВ инфекция

The Clinical Spectrum of HHV



Подсемейство *альфа* герпесвирусов

ВПГ-1
возбудитель
негенитальных
форм

ВПГ-2
возбудитель
генитальных
форм

ВГ-3, ВОГ или VZV
вирус ветряной
оспы и
опоясывающего
лишая

Общая характеристика:

короткий репродуктивный цикл;
быстрое распространение по культуре нервных клеток
с выраженным цитотоксическим эффектом;
способность пожизненно сохраняться в латентной форме,
в большей степени в нервных клетках

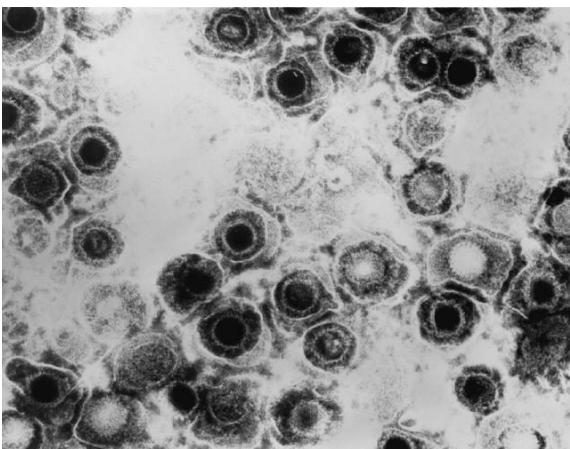
Что такое герпес?

Герпес - это вирусное заболевание с характерным высыпанием сгруппированных пузырьков на коже и слизистых оболочках.

В народе его называют "лихорадкой" или "простудой". Название "герпес" происходит от древнегреческого слова "герпейн" ("ползать"). Это характерное свойство герпеса: от одиночного небольшого пузырька расползаться по всему телу.

Вирус простого герпеса

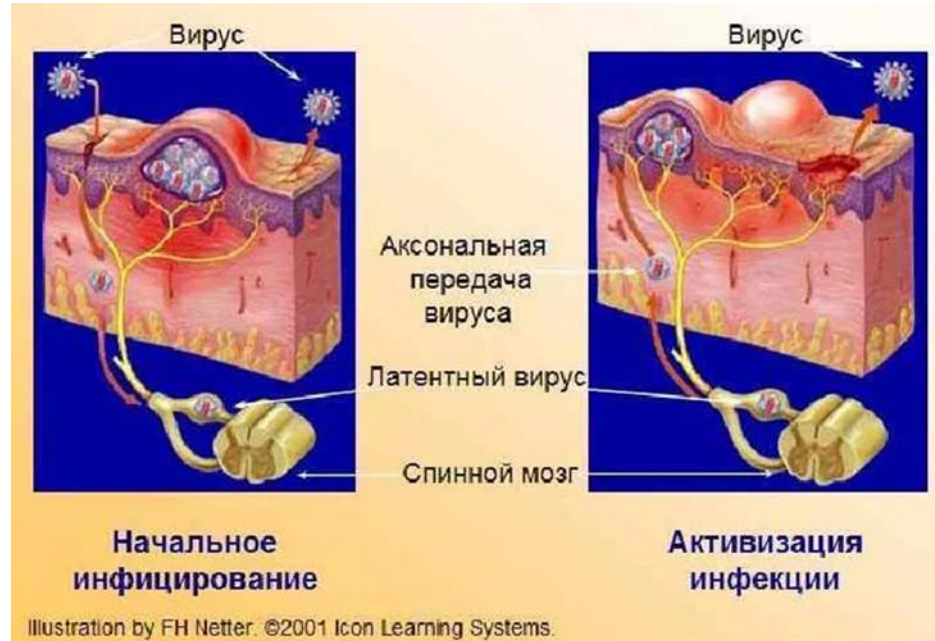
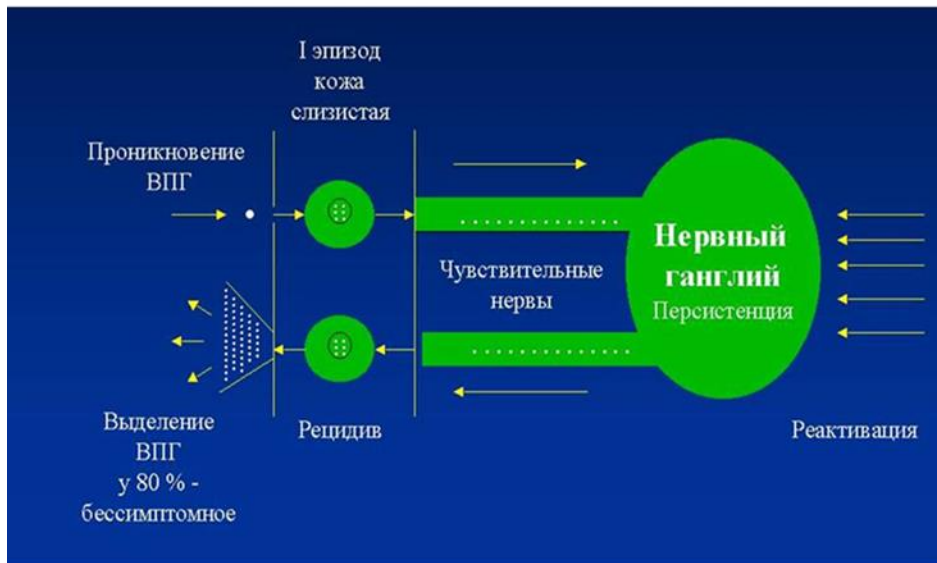
- **Таксономия.** Относится к семейству Herpesviridae роду Simplexvirus.
- **Морфология.** Вирион имеет характерную для герпесвирусов форму.
- **Антигенная структура.** Группоспецифические антигены представлены [нуклеопротеидами](#). Типоспецифические антигены представлены [гликопротеинами](#), структурными белками, иммунными белками «уклонения» (gC, gE, gI) и др.) капсида, на основе которых и выделяют два типа вирусов: *Human alphaherpesvirus 1* и [Human alphaherpesvirus 2](#).
- **Вирус простого герпеса первого типа (ВПГ-1) или герпесвирус человека тип 1** (ГВЧ-1, англ. Human alphaherpesvirus 1, ранее Human herpesvirus 1) — вид вирусов семейства герпесвирусов, вызывающий у человека **оральный герпес**.
- **Вирус простого герпеса второго типа (ВПГ-2) или герпесвирус человека тип 2** (ГВЧ-2, [англ. Human alphaherpesvirus 2](#), ранее Human herpesvirus 2) — вид вирусов семейства [герпесвирусов](#), вызывающий у человека **генитальный герпес**¹.
- Является нейротрофным и нейроинвазивным, то есть после заражения мигрирует в нервную систему.
- **Устойчивость.** Вирус нестойк, чувствителен к нагреванию, погибает через несколько часов на поверхности предметов обихода, быстро инактивируется солнечными лучами, ультрафиолетом и дезинфицирующими средствами, жирорастворителями, детергентами. Сохраняется в течение месяца при температуре 4 °С.



Вирус простого герпеса - основные факты (ВОЗ, март 2022)

- Различается два вида вируса простого герпеса (ВПГ): **ВПГ-1 и ВПГ-2**.
- **ВПГ-1** передается в основном при **оральном контакте** и вызывает герпес ротовой полости (симптомы которого могут проявляться в виде «лихорадки на губах»), но может также вызывать и генитальный герпес.
- **ВПГ-2** относится к числу инфекций, передаваемых **половым путем**, и вызывает генитальный герпес.
- По оценкам, около **3,7 миллиарда человек в возрасте до 50 лет (67%) в мире инфицированы ВПГ-1**.
- По оценкам, **491 миллион человек в возрасте от 15 до 49 лет (13%) в мире инфицированы ВПГ-2**.
- Большинство инфекций ВПГ протекают **бессимптомно**.
- **Симптомы** герпеса включают болезненные пузырьки или язвы в инфицированной области.
- Герпетическая инфекция **наиболее контагиозна в период проявления симптомов**, но может передаваться и в их отсутствие

Патогенез ВПГ инфекции



- **Патогенез.** Воротами инфекции является кожа или слизистые оболочки. После инфицирования репликация вируса начинается в клетках эпидермиса и собственно кожи. Вирус распространяется по аксону к телу нервной клетки в ганглии. Во время первой фазы инфекционного процесса размножение вирусов происходит в ганглии и окружающих его тканях. Затем по эфферентным путям, представленным периферическими чувствительными нервными окончаниями, активный вирус мигрирует, приводя к диссеминированной кожной инфекции.
- После завершения первичного заболевания из нервного ганглия не удастся выделить ни активный вирус, ни поверхностные вирусные белки. Факторами реактивации являются ультрафиолетовое облучение, травма кожи или ганглия, а также иммуносупрессия.
- В формировании иммунитета против вируса герпеса играют роль факторы как клеточного, так и гуморального иммунитета. У лиц с ослабленным иммунитетом латентная инфекция переходит в манифестную, а манифестные формы протекают значительно тяжелее, чем у лиц с нормальной деятельностью иммунной системы.

ВПГ-1- инфекция

ВПГ-1 — высококонтагиозная инфекция, широко распространенная и эндемичная во всем мире.

Инфицирование ВПГ-1 происходит в большинстве случаев в детстве, и инфекция остается на всю жизнь.

В подавляющем большинстве случаев при инфицировании ВПГ-1 развивается герпес ротовой полости, но в некоторых случаях ВПГ-1 вызывает и генитальный герпес.

Передача инфекции

ВПГ-1 передается в основном при оральном контакте (обычно при поцелуях) и вызывает герпетическую инфекцию ротовой полости. Однако вследствие орально-генитального контакта ВПГ-1 может также попадать на область гениталий и вызывать генитальный герпес.

В редких случаях инфекция, вызванная ВПГ-1, может передаваться от матери с генитальной формой инфекции ВПГ-1 ребенку при родах и приводить к неонатальному герпесу.



Офтальмогерпес



ВПГ-2 - инфекция

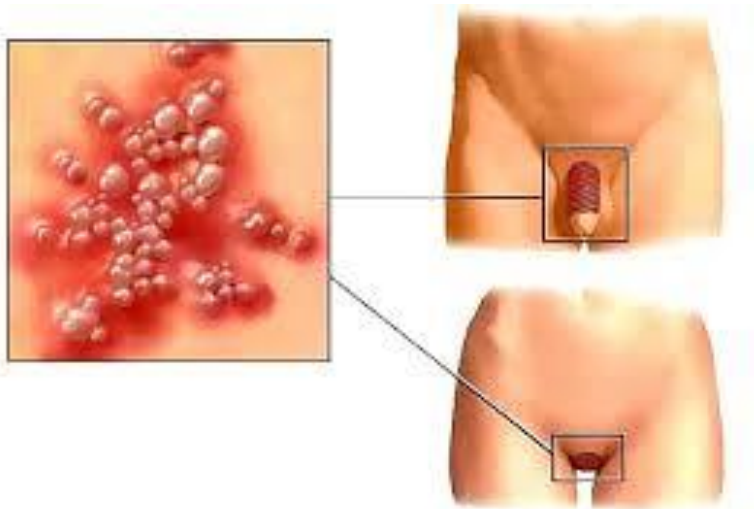
Инфекция ВПГ-2, вызывающая генитальный герпес, широко распространена во всем мире и передается почти исключительно половым путем. ВПГ-2 является основной причиной генитального герпеса, хотя его может также вызывать и вирус простого герпеса первого типа (ВПГ-1). Инфекция ВПГ-2 остается на всю жизнь и не излечивается.

Распространенность инфекции повышается с возрастом, хотя наибольшее число впервые инфицированных лиц составляют подростки.

Передача инфекции

ВПГ-2 передается в основном при половых сношениях, при контакте с поверхностями половых органов, кожей, пораженными местами или жидкостями человека, инфицированного этим вирусом.

В редких случаях инфекция, вызванная ВПГ-2, может передаваться от матери ребенку при родах и вызывать неонатальный герпес



Клиника.

Инкубационный период 2—12 дней. Болезнь начинается с возникновения на пораженных участках зуда, появления отека и пузырьков, заполненных жидкостью. ВПГ поражает кожу (везикулы, экзема), слизистые оболочки рта, глотки (стоматит) и кишечника, печень (гепатиты), глаза (кератит) и ЦНС (энцефалит). Рецидивирующий герпес обусловлен реактивацией вируса, сохранившегося в ганглиях. Он характеризуется повторными высыпаниями и поражением органов и тканей.



Простой герпес на коже



Офтальмогерпес



Герпетическая экзема



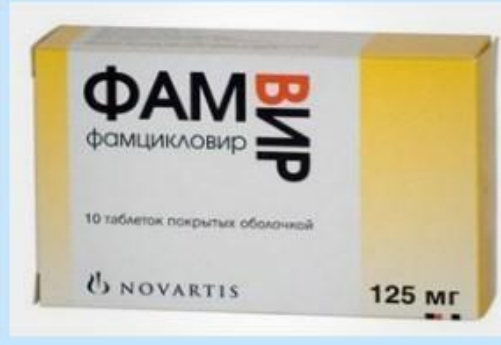
Лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции



- Вирусологический метод – выделение вируса из клинического материала в культуре клеток
- Обнаружение ДНК вируса методом ПЦР
- Выявление антигена:
 - иммуноферментный анализ
 - иммунофлюоресцентный метод (прямой и непрямой)
 - радиоиммунный метод
- Выявление антител в сыворотке

Лечение и профилактика

- **Лечение.** При лечении поражений, вызванных ВПГ-1, местно используют противовирусные препараты - ацикловир, ганцикловир, зовиракс, фоскарнет, фамцикловир. При тяжёлых поражениях назначают пероральное применение ацикловира.



- **Для специфической профилактики** разработаны инаktivированные культуральные герпетические вакцины (Витагерпавак, Герповакс), многократная иммунизация которыми в период ремиссии снижает частоту рецидивов герпетической инфекции. Однако вакцины не позволяют полностью избавиться от вируса.

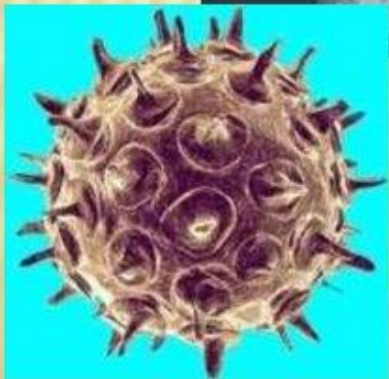
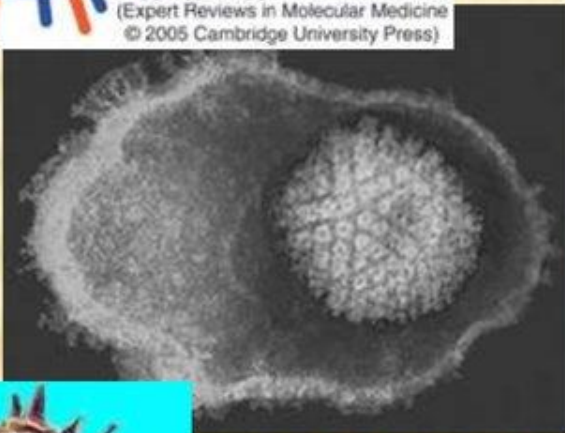
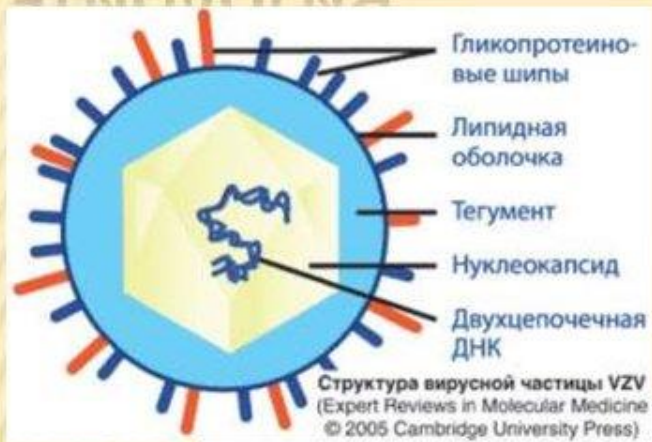


Varicella-Zoster Virus

- ВГЧЗ: Вирус вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса – Varicella-Zoster Virus, (ВОВ, VZV).
- Вирус ветряной оспы вызывает распространенную детскую инфекцию – ветряную оспу или ветрянку, персистируя в чувствительных ганглиях, вирус реактивируется в виде опоясывающего герпеса (герпес-зостер), проявляющегося невралгиями и высыпаниями по ходу нервных стволов.



ЭТИОЛОГИЯ



Вирус ветряной оспы –
Varicella zoster virus семейства α -
Herpesviridae (3 тип ВГЧ).

Размер вируса от 150 до 200 нм
Геном имеет двуспиральную линейную
молекулу ДНК

В окружающей среде вирус неустойчив и
быстро погибает, в каплях слюны,
слюны вирус сохраняется не более
10–15 мин.

Ускоряют гибель нагревание, солнечные
лучи, УФ-излучение.

Летуч (от источника распространяется до
20-50 метров)

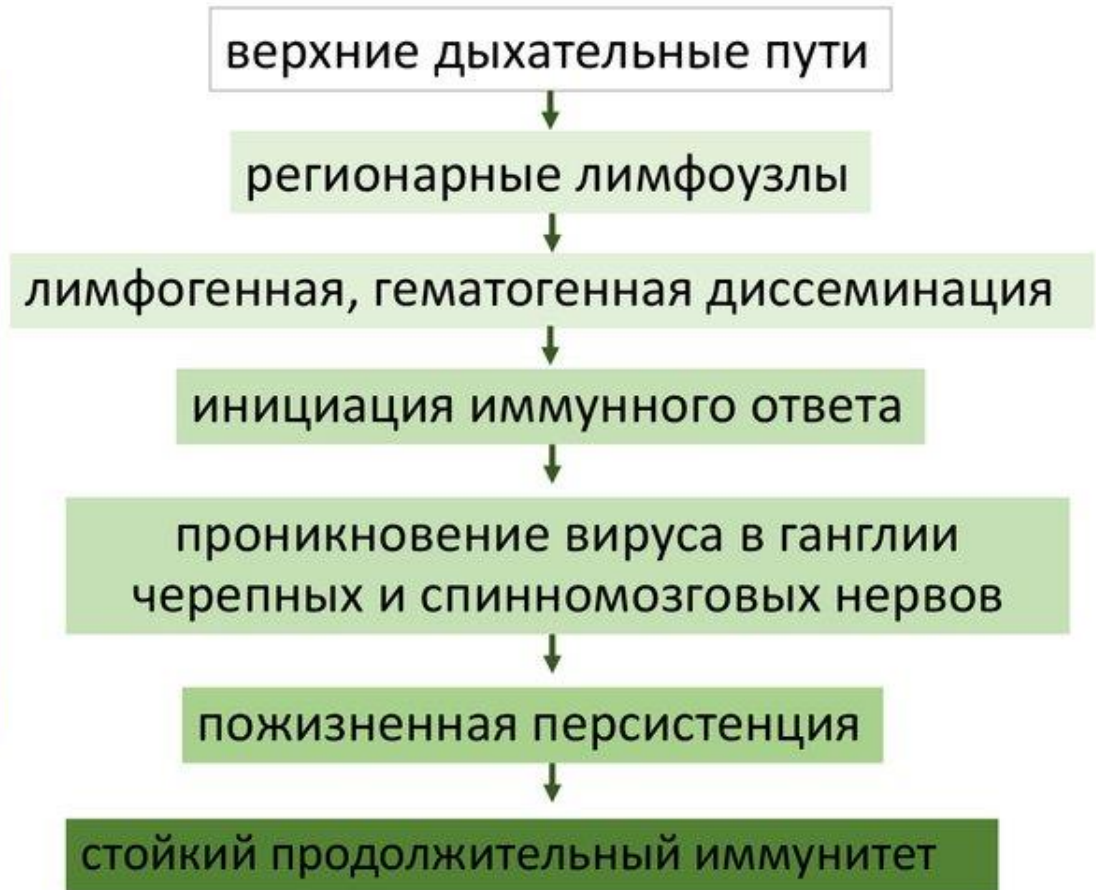
Культивирование. Вирус репродуцируется в
первичных и перевиваемых культурах клеток с
цитопатическим эффектом (симпласты) и
образованием внутриядерных включений.

Эпидемиология

- ▶ *Источник инфекции* — больной ветряной оспой
- ▶ *Путь передачи:* воздушно-капельный, реже - контактно-бытовой, вертикальный.
- ▶ Индекс контагиозности составляет 0,9–1,0.
- ▶ Часто болеют дети в возрасте от 5 до 9 лет
- ▶ Повторные случаи ветряной оспы регистрируются очень редко (2–3%).



Патогенез ветряной оспы

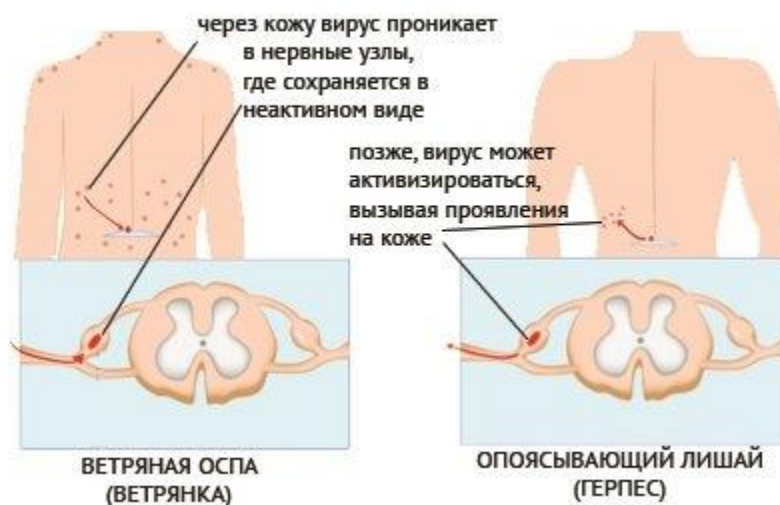


Иммунитет при ветряной оспе обуславливает невосприимчивость к новому заражению, но не обеспечивает удаление вируса из организма. Вирус пожизненно пребывает в спинальных ганглиях и/или ядрах черепно-мозговых нервов, которые связаны с зонами кожи, наиболее поражёнными при первичной инфекции. Повторная активация вируса происходит в условиях ослабленного иммунитета в виде опоясывающего герпеса.

У лиц с тяжелым иммунодефицитом возможно повторное заражение.



Развитие опоясывающего герпеса (лишая)



КЛИНИКА

Ветряная оспа - высыпания:



- Инкубационный период продолжается от 11 до 21 дня. В типичных случаях болезнь протекает легко.

Типичные клинические признаки ветряной оспы:

- везикулярная сыпь: -появляется «толчками», сопровождающимися повышением температуры; -зудящая; -локализуется на волосистой части головы, лице, туловище, конечностях, слизистых оболочках(отсутствует на ладонях и подошвах)-в своем развитии проходит несколько стадий (пятно - папула - везикула - корочка);
- ложный полиморфизм сыпи (на коже одновременно имеются элементы сыпи на разных стадиях своего развития).
- Развитие осложнений связано со вторичным инфицированием элементов сыпи (пиодермии, абсцессы, стоматиты, импетиго, конъюнктивиты, буллезная стрептодермия, рожа и др.). Обычно эти осложнения встречаются у ослабленных детей при нарушении гигиенического содержания кожи и слизистых оболочек.

Ранняя и поздняя стадии ветряной оспы



Микробиологическая диагностика ветрянки и опоясывающего лишая

Исследуемый материал – содержимое везикул, кровь, СМЖ, смывы из зева.

1. **Вирусоскопический метод** – обнаружение в мазках из везикулярной жидкости, окрашенных серебрением по Морозову или по Романовскому-Гимзе в световом микроскопе, гигантских многоядерных клеток с эозинофильными ядерными включениями (тельца Арагона), электронная микроскопия.
2. **Вирусологический метод** – выделение возбудителя на культурах фибробластов эмбриона человека с индикацией по ЦПД (гигантские многоядерные клетки с внутриядерными включениями); идентификация в РСК.
3. **Серологический метод** – РН, РСК, РИФ, ИФА, иммуноблотинг.
4. **Молекулярно-биологический метод** – ПЦР.

Лечение

- 1. Этиотропное лечение ветряной оспы
- Вироцидные препараты, направленные конкретно против герпес вирусов:
 - ацикловир = зовиракс = виroleкс (с 2 лет);
 - валцикловир (с 12 лет),
 - фамцикловир (с 17 лет), изопринозин; Также используют Ацикловир-мазь на высыпания и при конъюнктивитах (поражении глаз).

Специфическая профилактика рецидивирующего герпеса

Специфическая профилактика рецидивирующего герпеса осуществляется в период ремиссии многократным введением **инактивированной культуральной герпетической вакцины**



снижение частоты возникновения рецидивов.

Специфическая профилактика (вакцинация)

Схемы вакцинации:

Дети от 12 месяцев до 13 лет: 1 доза вакцины (0,5 мл) однократно.

Лица, старше 13 лет (включая контактных с группами высокого риска и заболевшими): по 1 дозе (0,5 мл) двукратно с интервалом введения 6-10 недель.

Экстренная профилактика:

Вакцинацию проводят однократно 1 дозой вакцины (0,5 мл) в течение первых 96 часов после контакта (предпочтительно в течение первых 72 часов)

Специфическая профилактика



Подсемейство бетта
герпесвирусов

Герпесвирусы
человека 6 и 7

Цитомегаловирус

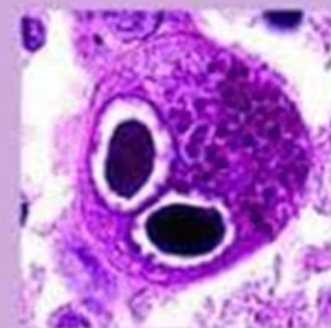
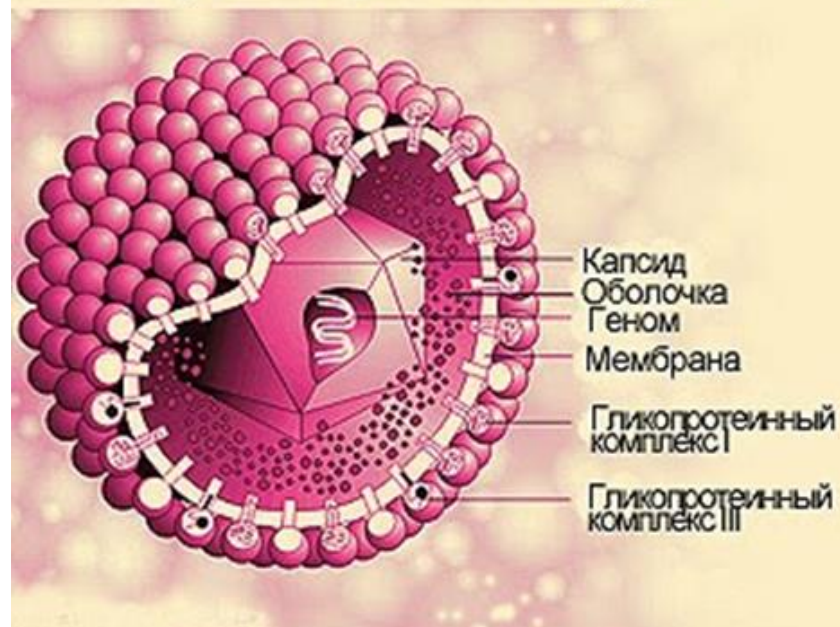
Общая характеристика:

длинный репродуктивный цикл;
медленно распространяются по культуре клеток,
(пораженная клетка увеличивается в размерах);
резервируются в клетках эпителия слюнных желез,
почек и других органов, определяя латентное
течение инфекции

Цитомегаловирус (ЦМВ)

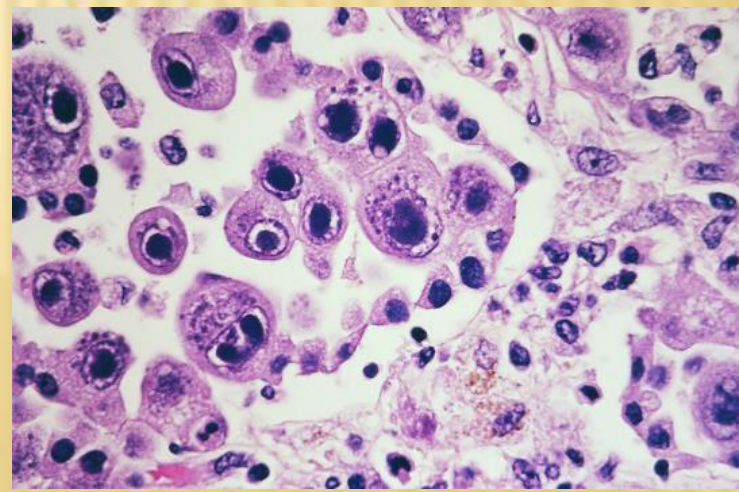
- Цитомегаловирус (ЦМВ) или вирус герпеса 5 типа, – ДНК-содержащий вирус **Cytomegalovirus hominis** семейства *Herpesviridae* подсемейства **Betaherpesvirinae**.
- Название образовано от др.-греч. κύτος — клетка + μέγας — большой + лат. *Virus*.
- Общей чертой ЦМВ и других герпетических вирусов является **способность персистировать в организме** с нерегулярной продукцией вирусных частиц и обострениями хронической инфекции.
- Отличительными особенностями инфекции являются возможность ЦМВ персистировать во многих органах и способность его к инфицированию практически всех клеток организма человека, что предопределяет многообразие клинических проявлений.
- При этом наблюдается цитомегалия (увеличение пораженных клеток в размерах в 3-4 раза). В ядрах клеток происходит формирование незрелых вирионов. В результате клеточные структуры приобретают вид «совиного глаза».
- ЦМВ рассматривается в качестве основного возбудителя внутриутробной инфекции, имеющей самые различные исходы: от инфицирования без реализации инфекции, формирования пороков развития и заболевания новорожденных до гибели плода и мертворождения.

Строение цитомегаловируса



ЦИТОМЕГАЛОВИРУС

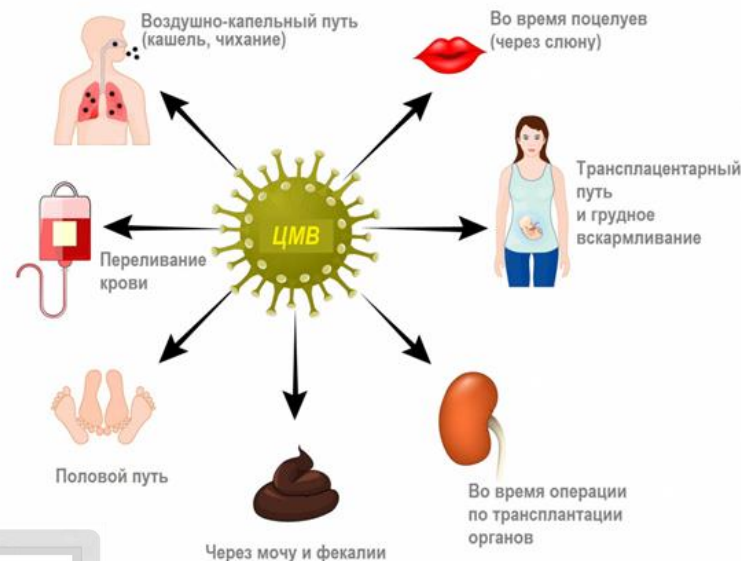
Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — хроническая антропонозная инфекционная болезнь с многообразными механизмами передачи возбудителя, характеризуется пожизненным персистированием возбудителя в организме, образованием в пораженных органах специфических гигантских клеток (цитомегалов), а также многообразием клинических проявлений.



Эпидемиология

- Антропоноз
- Единственным источником инфекции является больной или носитель латентной инфекции
- Заражение цитомегаловирусом происходит через сперму, слизь канала шейки матки, слюну, кровь и грудное молоко. Грудные дети заражаются от своих матерей во время родов или через грудное молоко. Дети заражаются друг от друга в детских садах (обычно через слюну). Взрослые нередко заражаются при половых контактах и поцелуях.
- Распространён повсеместно, обнаружен в слюне у 50-75% исследуемых!
- Пути передачи: контактный, воздушно-капельный, фекально-оральный, половой, вертикальный, парэнтеральный, ятрогенный (при переливаниях крови и трансплантации)

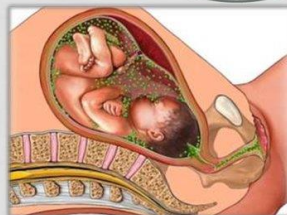
Передача цитомегаловируса



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

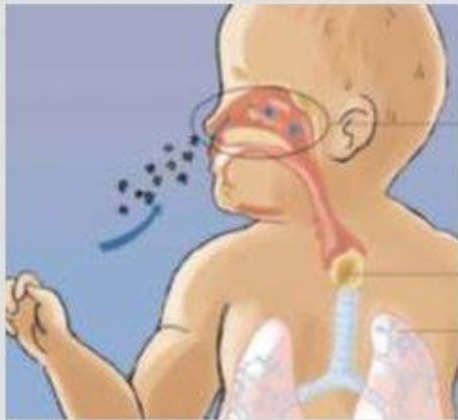
Группа риска:

- медицинские работники
- недоношенные новорождённые
- рождённые от серопозитивных матерей
- реципиенты крови и органов
- онкологические и гематологические больные
- ВИЧ-инфицированные
- работники коммерческого секса



- ЦМВИ – наиболее частая врожденная инфекция
- тяжелые поражения плода при ЦМВИ могут развиваться в любом триместре беременности (в отличие от других инфекций группы TORCH)

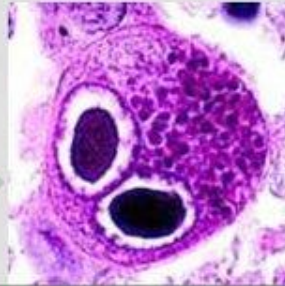
ПАТОГЕНЕЗ



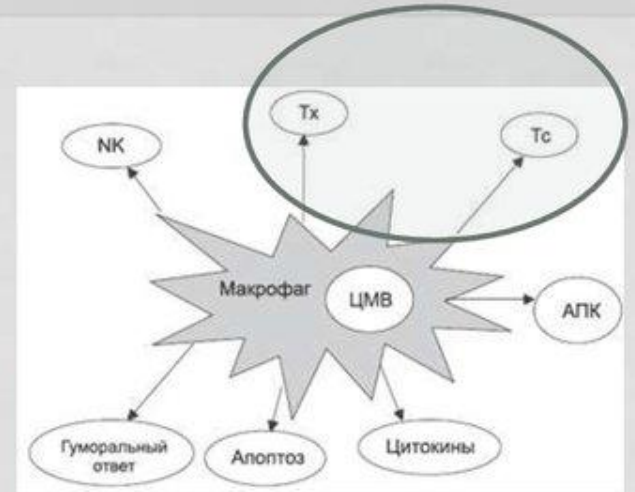
ворота инфекции

- **СО ВДП, ЖКТ, половых органов**
- **плацента и плодные оболочки**

кратковременная
виремия



ЛОКАЛИЗАЦИЯ
внедрение в
лейкоциты и
моноклеары

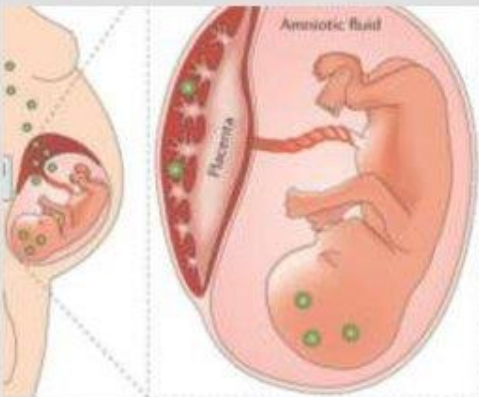


персистенция в органах, богатых
лимфоидной тканью

1. латентная стадия

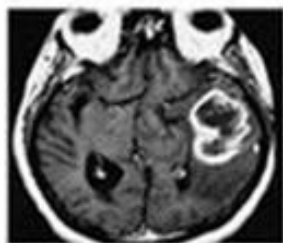
- **эпителиотропен**
(слюнные железы, канальцы почек)
- **возможно бессимптомное вирусывыделение**
- **подавление** клеточного иммунитета

- уклоняется от элиминации NK
- нарушает функцию АПК (снижает экспрессию HLA-I и II, изменяет алгоритм цитокиновой секреции, нарушает миграцию ДК)
- **супрессия прямого Т-клеточного ответа**
- предотвращает активацию CD4+ Т-л
- нарушает гуморальный ответ
- углубляет иммуносупрессию в инфицированном организме
- ингибирует апоптоз



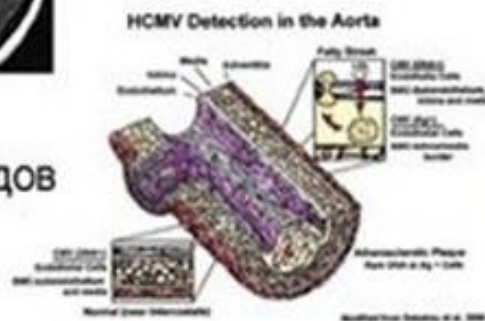
Клинические проявления ЦМВ-инфекции

Поражение внутренних органов на фоне иммуносупрессии

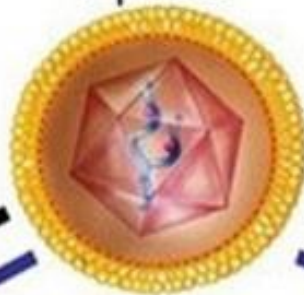


Рак (глиобластома)

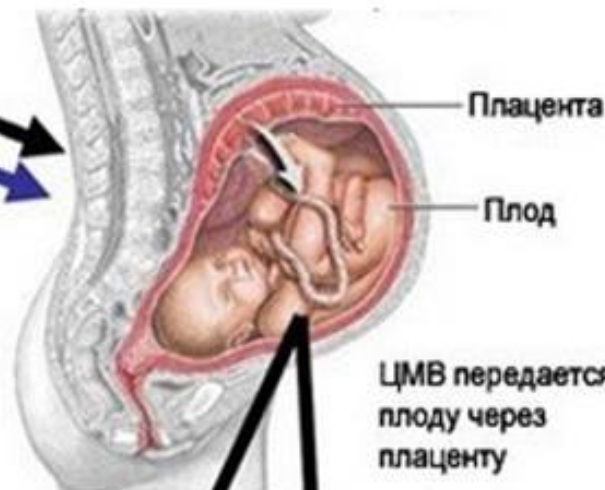
Заболевания сосудов (атеросклероз)



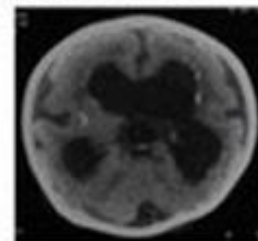
ЦМВИ



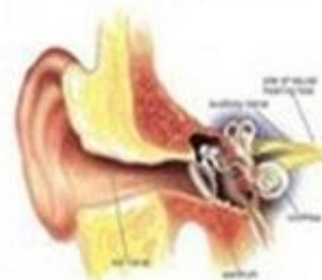
Врожденная ЦМВИ



Умственная отсталость



Глухота



- Первичная инфекция
- Реактивация
-> Влияющий фактор

Лабораторная диагностика

Выявления вируса в биологических жидкостях организма (кровь, моча, слюна, отделяемое половых путей):

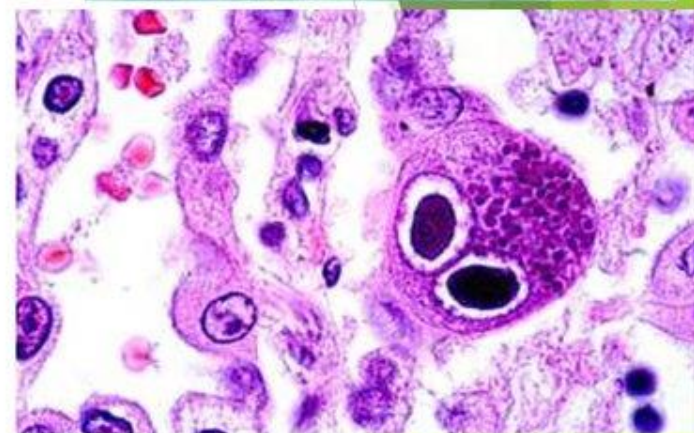
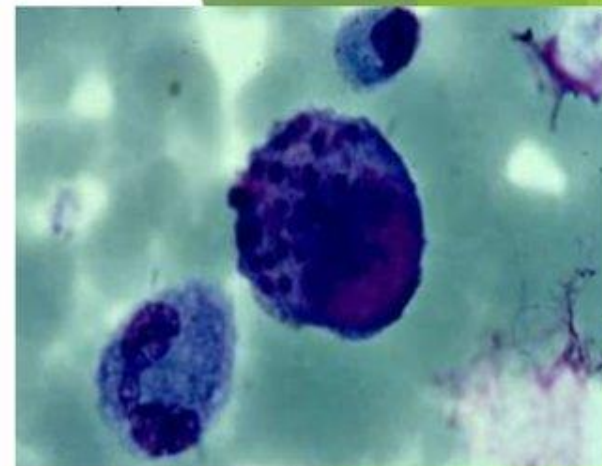
Цитологическое исследование: окраска по Романовскому-Гимзе или гематоксилин-эозином, с обнаружением характерного “совиного глаза”

Вирусологический метод: заражение чувствительных культур фибробластов или клеток щитовидной железы человека (позволяет оценить «агрессивность» вируса).

Молекулярно-генетический метод: полимеразно-цепная реакция (ПЦР) - высокочувствительный метод, недостатком является невозможность определения уровня вирусемии,

Выявление вируснейтрализующих антител в сыворотке:

Серологический метод: использование РСК, РНГА, РН, ИФА и другие, для определения типа антител (во время первичной инфекции только Ig M, при хронических только Ig G, и при рецидивах наличие обоих типов иммуноглобулинов) и повышения титра.



Культура клеток, зараженная ЦМВ. Видны массивные внутриядерные включения, отделенные от ядерной оболочки светлой зоной

Иммунитет

Иммунитет формируется **клеточный** (поликлональная активация цитотоксический Т-лимфоцитов) и **гуморальный** (четырёхкратное увеличение титра антител вначале Ig M а после Ig G) который ограничивает распространение вируса, но не уничтожает его полностью.

Профилактика и лечение

- ❑ Живые и убитые вакцины не получили практического применения.
- ❑ Проводят **комплексное лечение**:
 - ❖ анти-ЦМВ-иммуноглобулины: цитотект и мегалотект
 - ❖ интерфероном (“кипферон”),
 - ❖ индукторами интерферона (виферон, циклоферон),
 - ❖ иммуномодуляторами (полиоксидоний)
 - ❖ противовирусные химиопрепараты (ацикловир, ганцикловир, фоскарнет, панавир, валацикловир).

Вирусы герпеса человека 6 типа

Согласно международной классификации, ВГЧ-6 – ДНК-вирус подсемейства Betaherpesvirinae рода Roseolovirus, имеет два серологических подтипа – 6А и 6В.

➤ Вирус герпеса человека **тип 6А** (Human betaherpesvirus 6A) [syn. Human herpesvirus 6A (HHV-6A)]

➤ Вирус герпеса человека **тип 6В** (Human betaherpesvirus 6B) [syn. Human herpesvirus 6B (HHV-6B)]



Детская розеола

- **Клинические проявления.**

- Human betaherpesvirus 6A был описан как более нейровирулентный, и чаще встречается у пациентов с нейровоспалительными заболеваниями, такими как рассеянный склероз.

- Human betaherpesvirus 6B при первичном заражении является причиной распространенной детской болезни детская розеола (также известная как внезапная экзантема или шестая болезнь). Кроме того, реактивация HHV-6B происходящая у реципиентов при трансплантации органов, может приводить к ряду клинических проявлений, таких как энцефалит, угнетение костного мозга и пневмонит.

- **Лабораторная диагностика.** ДНК-диагностика заключается в проведении ДНК-гибридизации или ПЦР. Иммуноморфологические методы направлены на идентификацию антигенов вируса (ИФА, метод флуоресцирующих антител). Серологические методы диагностики часто малоинформативны (особенно у детей), учитывая высокую распространенность вируса в человеческой популяции, но полезны для оценки напряженности специфического гуморального иммунитета.

Вирус герпеса человека 7 типа

Вирус герпеса человека 7 типа или герпесвирус человека тип 7 (ВГЧ-7, англ. Human betaherpesvirus 7) относится к подсемейству Betaherpesvirinae, к роду Roseolovirus. ВГЧ-7 по своей структуре и свойствам тесно связан с ВГЧ-6 и ЦМВ.

Эпидемиология. Более 95 % взрослых инфицированы и имеют иммунитет против ВГЧ-7, и более 75 % перенесли инфекцию в возрасте до 6 лет. Первичное инфицирование происходит, как правило, в возрасте от 2 до 5 лет. Пути передачи сходны с таковыми у данных вирусов.



- **Патогенез** ВГЧ-7-инфекции мало изучен. Установлено, что рецептор ВГЧ-7 — гликопротеин CD4+. Во время заражения ВГЧ-7 CD4+-клеток отмечают избирательное и прогрессирующее уменьшение количества гликопротеина CD4+, что объясняет взаимную интерференцию между ВГЧ-7 и ВИЧ. Инфекция ВГЧ-7 может реактивировать ВГЧ-6-инфекцию.
- **Клиническое течение** ВГЧ-7-инфекции. ВГЧ-7 может быть причиной внезапной экзантемы и рецидивирующей экзантемы у детей старшего возраста, как самостоятельный агент или за счет реактивации ВГЧ-6 из латентного состояния. ВГЧ-7 ассоциирован с синдромом хронической усталости (миалгический энцефаломиелит), неспецифическим лихорадочным синдромом, фебрильной лихорадкой у детей, лимфопролиферативными заболеваниями.
- **Для лабораторной диагностики** ВГЧ-7 используют те же методы, что и для других герпес-вирусов: обнаружение ДНК вируса методом ПЦР и определение АТ. Поскольку ДНК вируса может быть детектирована в слюне у более 75%, а АТ к ВГЧ-7 у 90% взрослого населения, решающее диагностическое значение имеет количественное определение ДНК возбудителя и специфических АТ.

Подсемейство

гамма
герпесвирусов

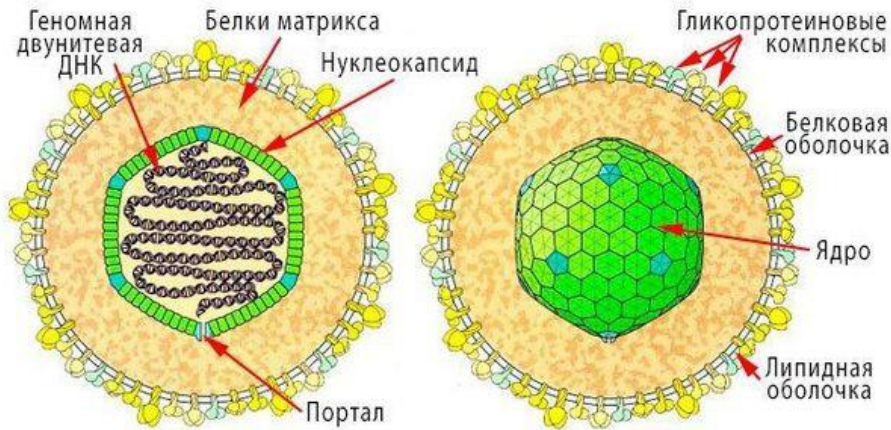
Вирус Эпштейна-Барр

Герпесвирус человека 8

Общая характеристика:
размножается только в В- лимфоцитах.

Вирус Эпштейна-Барр

Epstein-Barr virus (EBV)



Герпес вирус человека типа 4 (вирус Эпштейн-Барр)

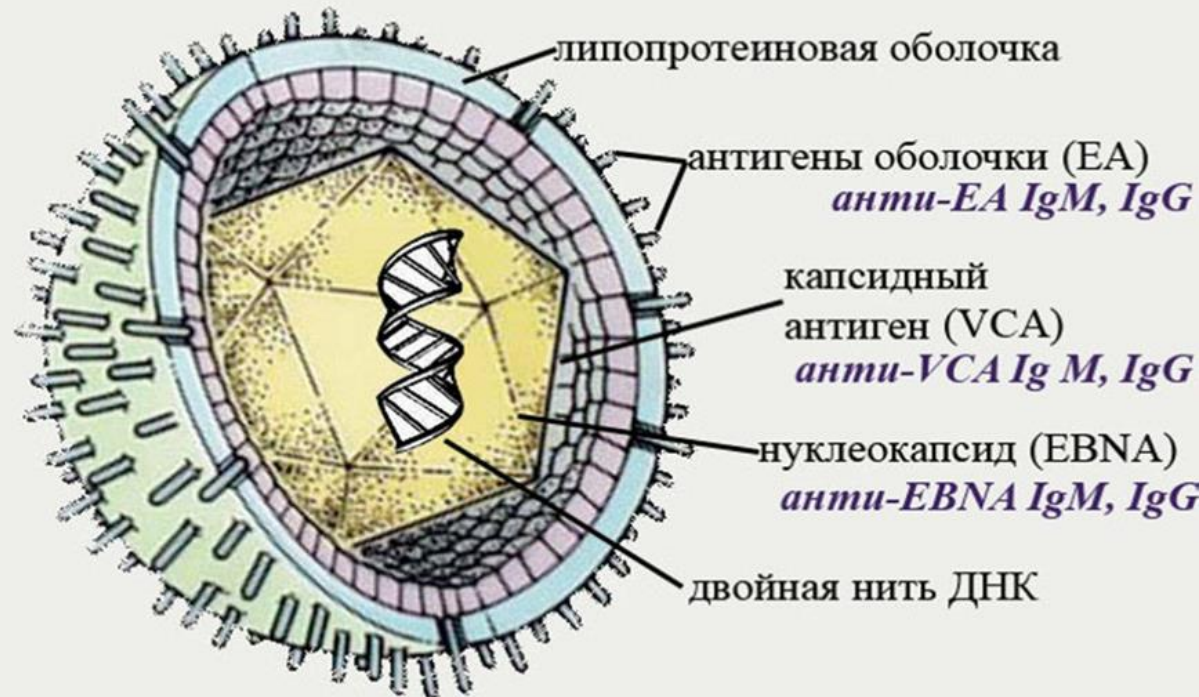
- Вирус первоначально назван в честь английского вирусолога, профессора М. Эпштейна и его аспирантки И. Барр, описавших его в 1964 году — Epstein-Barr virus. В 1979 году научное название изменили на Human herpesvirus 4, в 2016 году — на **Human gammaherpesvirus 4**.
- Вирус является **лимфотропным** агентом, вызывающим болезни иммунной системы с развитием синдромов лимфопролиферации и иммунной недостаточности.
- Возбудитель обладает оппортунистическими и онкогенными свойствами. Наибольший **тропизм** вирус проявляет по отношению к **лимфоцитам (особенно В-клеткам), моноцитам, макрофагам, нейтрофилам и эпителиоцитам носоглотки**, что определяет характер клинических поражений. Вирус способен пребывать в латентной, персистирующей и реактивированной форме.
- Вирус способен реплицироваться, в том числе в В-лимфоцитах; в отличие от других вирусов герпеса он не вызывает гибели клеток, а напротив, **активирует их пролиферацию**.
- Различают **два серотипа вируса – EBV-1 и EBV-2**, которые также обозначаются как типы А и В. Хотя эти серотипы отличаются по характеру экспрессии генов во время латентной инфекции, клинические проявления реактивированных инфекций, вызванных этими разновидностями HHV-4, идентичны. Оба типа вируса одинаково широко распространены среди населения планеты, причем один человек может быть одновременно заражен двумя серотипами.

Антигены HHV-4 (ВЭБ)

В процессе репликации вируса экспрессируется более 70 различных специфических белков, однако к настоящему времени выделены лишь **4 группы иммуногенных протеинов**, определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекции:

1. **Ранний антиген** (англ. – early antigen, **EA**), включающий белки p54 и p138 (первичная или острая фаза реактивированной инфекции).

Эпштейн – Барр вирус, структура и его диагностические маркёры



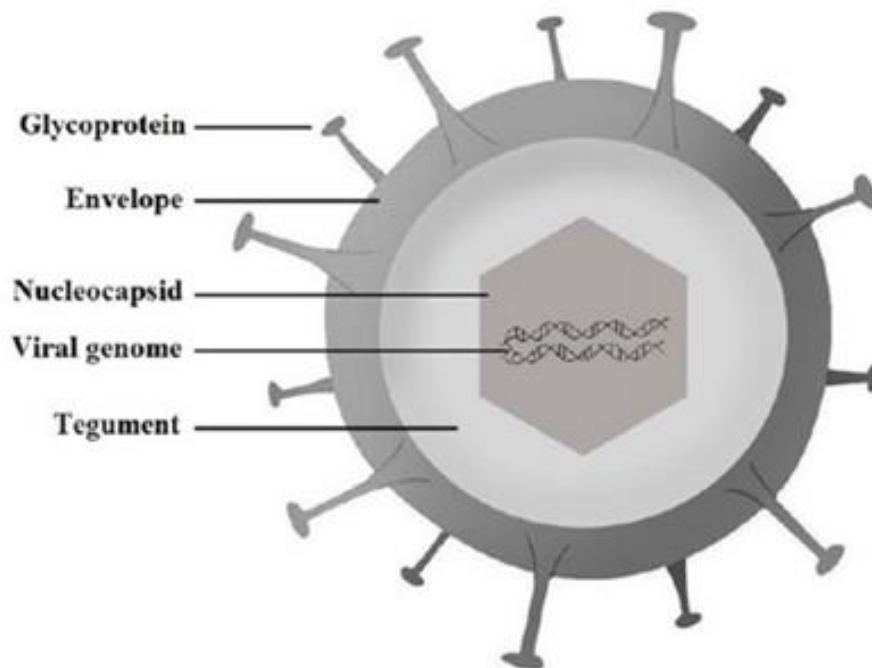
- 2. **Вирусный капсидный антиген** (англ. – viral capsid antigen, **VCA**), в состав которого входят протеины p150, p18, p23 (первичная или реактивированная инфекция, причем определяется как в острой, так и в хронической фазе реактивации).
- 3. **Эпштейна – Барр ядерный антиген** (англ. – Epstein-Barr nuclear antigen, **EBNA**), включающий белок p72 (любая форма хронической инфекции или иммунная память после выздоровления).
- 4. **Латентный мембранный белок** (англ. – latent membrane protein, **LMP**), содержащий гликопротеин gp125 (скрытая или персистирующая инфекция).

Типы латентности HHV-4 (ВЭБ)

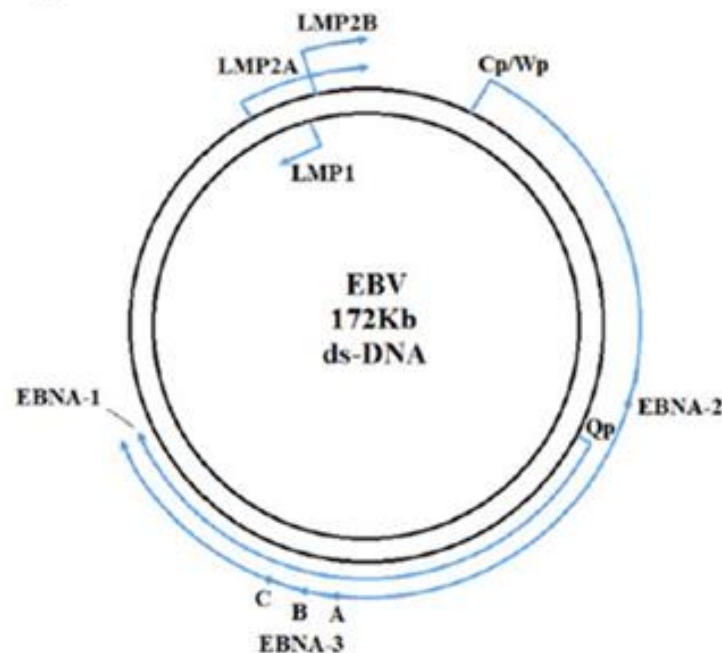
Различают 3 типа латентности HHV-4, которые имеют различное клиническое значение:

- I тип латентности встречается у пациентов с лимфомой Беркитта и характеризуется экспрессией вирусных мРНК, так называемых Epstein-Barr early regions (**EBERs**) и Epstein-Barr nuclear antigen 1 (**EBNA-1**).
- II тип латентности, ассоциированный с назофарингеальной карциномой, связан с экспрессией 3 латентных мембранных белков: **LMP-1**, **LMP-2A**, **LMP-2B**, а также **EBERs** и **EBNA-1**.
- III тип латентности, который встречается у здоровых людей: наряду с молекулами EBERs и EBNA-1 экспрессируются антигены **EBNA-2**, **EBNA-3A**, **EBNA-3B**, **EBNA-3C** и **LMP**.

A



B



Эпидемиология

- * Вирус Эпштейна-Барр — один из самых распространённых вирусов в человеческой популяции.
- * Практически не поддаётся полному уничтожению в организме.
- * Почти 90% людей на Земле являются носителями вируса Эпштейн-Барр в латентной или активной форме.
- * Большинство взрослых людей во всем мире имеют стойкий иммунитет к вирусу Эпштейна-Барр.
- * Главной группой риска при заражении вирусом являются дети в возрасте от 1 года.

Пути передачи

- Воздушно-капельный (является наиболее распространенным).
- Контактный.
- Половой путь (редко)
- Трансплацентарный
- Инфицирование ребенка во время родов
- Трансфузионный (при переливании компонентов крови).

Главным путём заражения вирусом Эпштейна-Барр являются **поцелуи**. Наибольшее количество вирусных частиц находится в клетках эпителия около слюнных желез, и со слюной выделяется большое количество – **Болезнь поцелуев**



Особенности патогенеза

В отличие от многих других герпесвирусов, вирус Эпштейна-Барр поражает в первую очередь эпителиальные клетки рта, глотки, миндалин и слюнных желез.

- * Важной отличительной чертой вируса является то, что он не тормозит и не нарушает размножение клеток, а наоборот — стимулирует их клонирование.
- * Системама защиты — Т-лимфоциты, Т-супрессоры и НК-лимфоциты вирусом Эпштейна-Барр не поражаются, и потому в любом случае играют важную роль в борьбе с вирусом.

Вирус Эпштейн – Барра является
этиологическим агентом следующих
заболеваний:

- Инфекционный мононуклеоз
- Назофарингеальная карцинома
- Лимфома Беркитта
- Т-клеточная лимфома
- Болезнь Ходжкина
- «волосистая» лейкоплакия языка



Инфекционный мононуклеоз

Мишень - В-лимфоциты с CD-21 рецептором.

Пролиферация и поликлональная активация инфицированных В-л. приводит к:

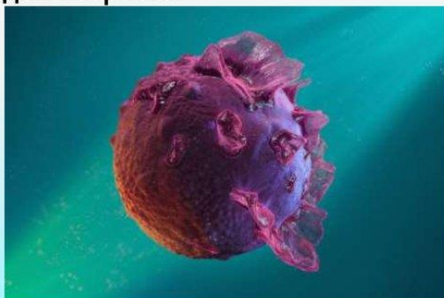
- избыточному синтезу и секреции гетерофильных антител,
- разрушению клеток-продуцентов с образованием «атипичных мононуклеаров».



Сохраняется в В-лимфоцитах, поддерживая латентную инфекцию.

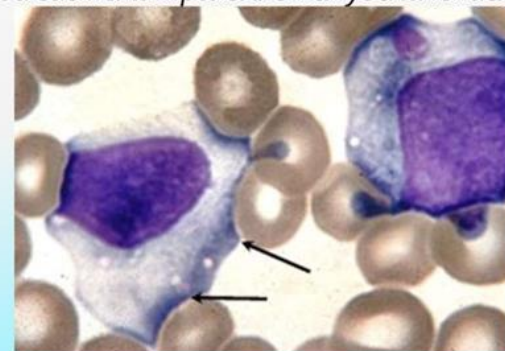
Эпидемиология

- инфекционный мононуклеоз – антропоноз
- **источник инфекции** – больной человек, вирусоноситель
- **путь передачи** – воздушно-капельный (чаще всего со слюной-«**поцелуйная болезнь**», «**болезнью заласканных детей**»), при переливании крови, при родах.
- «**болезнь студентов**», так как клиническая картина заболевания развивается в подростковом и молодом возрасте.
- **восприимчивость** - высокая
- **сезонность** –весенне-осенняя
- **иммунитет** прочный, но нестерильный
- возможна хронизация и реактивация инфекции



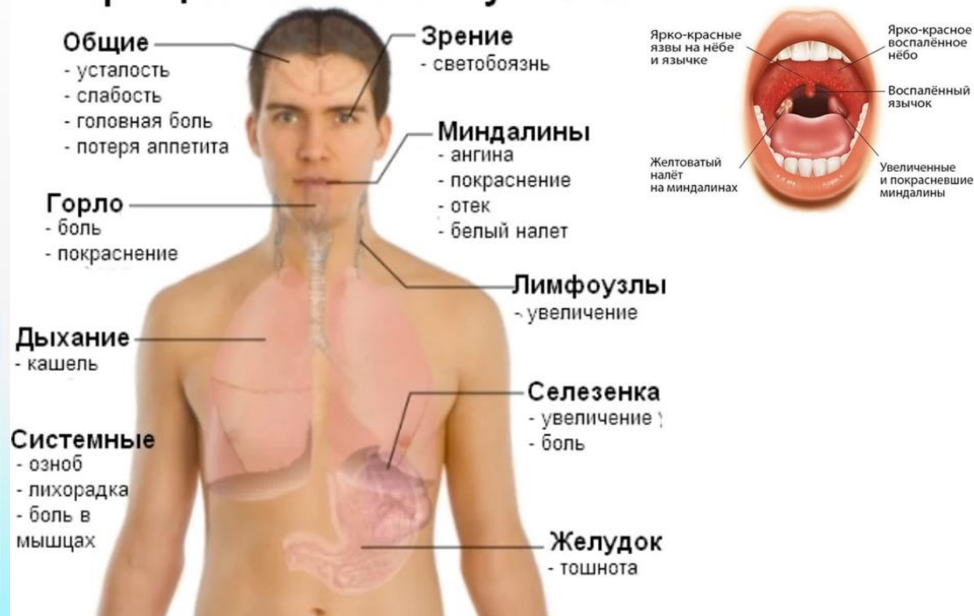
Патогенез

- **репликация вируса** ЭБ в эпителии носоглотки и носоглоточных лимфатических образованиях
- гематогенная и лимфогенная **диссеминация** вируса
- инфицирование **В-лимфоцитов**, активация Т-супрессоров, подавляющих пролиферацию В-лимфоцитов.
- молодые Т-супрессоры имеют вид **атипичных мононуклеаров**
- активация лимфатической системы проявляется увеличением лимфоузлов, миндалин и других лимфоидных образований селезенки, печени, глотки.



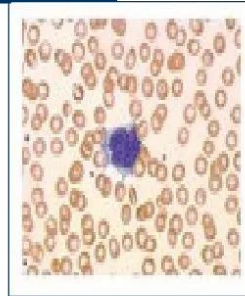
Атипичные мононуклеары

Основные симптомы инфекционного мононуклеоза

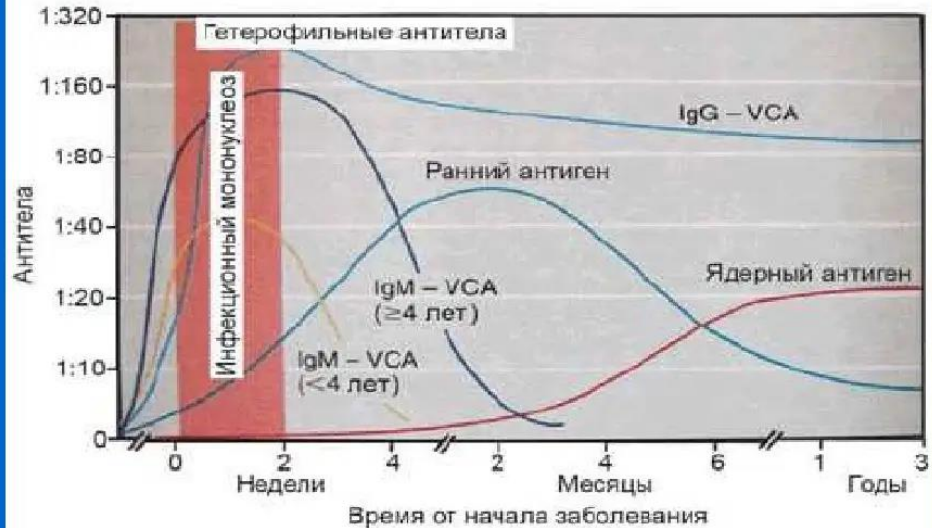


Лабораторная диагностика

- Гемограмма - умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз (более 60%), атипичные мононуклеары более 10%, увеличение СОЭ.
- Биохимический анализ крови - умеренное повышение показателей АЛАТ и АсАТ, тимоловой пробы, билирубина за счет прямой фракции.
- Мазок с миндалин на флору.



Атипия
лимфоцитов
(Райт-Гимза)



Диагностика инфекции – вирус Эпштейн-Барр

АТ к капсидному
антигену вируса

EBV VCA-IgM

Маркёры
первичной
инфекции ВЭБ

EBV VCA-IgG

АТ класса IgG к
раннему
антигену
вируса

Маркёр острой
инфекции ВЭБ

anti-EBV IgG-EA

Маркёр текущей
или перенесённой
инфекции ВЭБ

АТ класса IgG к
нуклеарному
антигену ВЭБ

Маркёр имевшей
место в прошлом
инфекции ВЭБ

anti-EBV IgG-EBNA

Специфическая лабораторная диагностика

- Исследование крови и слюны методом ПЦР на ДНК ВЭБ
- Исследование крови методом ИФА

Стадия ВЭБ-инфекции	Результаты исследования				
	VCA		EA		EBNA
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgG
Первичная инфекция, ранняя	+	+	+	+	-
Поздняя	±	+	±		±
Хроническая	±	+	±	+	-
Латентная	-	+	-	-	+
Реактивация	+	+	+	+	+

IgM VCA исчезает через 2-3 месяца после выздоровления
IgG VCA сохраняется пожизненно после выздоровления

Лимфома Беркитта

- **Лимфо́ма Бе́рkitта** — это неходжкинская лимфома очень высокой степени злокачественности, развивающаяся из В-лимфоцитов и имеющая тенденцию распространяться за пределы лимфатической системы, например, в костный мозг, кровь и спинномозговую жидкость. Развивается она, как правило, вследствие цитопатического воздействия на лимфоидные клетки вирусом Эпштейна-Барр. Без лечения лимфома Беркитта быстро прогрессирует и ведёт к смерти.

Лимфома Беркитта

Варианты лимфомы Беркитта:

- ✓ Африканский (эндемический);
- ✓ Европейский (спорадический);
- ✓ ВИЧ-ассоциированный.

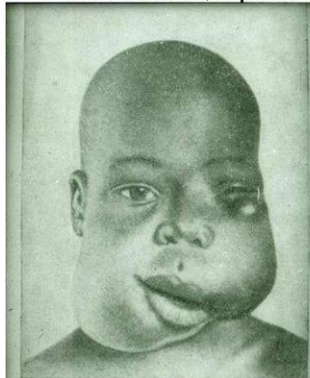


Рис. 66. Африканская лимфома Беркитта (по В. М. Бергольцу и Н. В. Румянцеву).



Эпидемиология

Лимфома Беркитта впервые описана доктором Денисом Беркиттом в Уганде в 1958 году. Она составляет 2,3% от всех случаев лимфопролиферативных заболеваний.

Лимфома Беркитта может развиваться в любом возрасте, но наиболее распространена она у детей и молодых людей, особенно у мужчин. Нередко она развивается у больных СПИДом.

Лимфома Беркитта имеет две формы: эндемическую и спорадическую.

Эндемическая характерна для Центральной Африки и других тропических зон, ею болеют главным образом дети, и именно при этой форме лимфомы Беркитта у больных обнаруживается высокий титр антител к вирусу Эпштейна — Барр. Спорадическая форма встречается повсеместно, независимо от географии, и ассоциация с вирусом у нее редка. При иммунодефицитных состояниях (при СПИДе) вирус провоцирует онкологические заболевания у людей вне зависимости от места проживания.

От людей, имеющих лимфому Беркитта, болезнь не может передаваться другим, но вирус в незначительном количестве, не способном вызвать самостоятельный инфекционный процесс, всё же передается через слюну при поцелуях. Данная лимфома часто развивается у лиц, изначально перенёсших мононуклеоз и являющихся носителем вируса Эпштейна — Барр.

Назофарингеальная карцинома (рак носоглотки)

Назофарингеальная карцинома (рак носоглотки) — злокачественная опухоль, развивающаяся в **верхней части глотки** и значительно отличающаяся от других типов опухолей головы и шеи по своему развитию, причинам, клиническому течению и лечебной тактике.



- **Эпидемиология.** Чаще всего встречается в **Юго-Восточной Азии и Южной Африке** и крайне редко – в Европе и Северной Америке. Заболеваемость раком носоглотки в большинстве регионов мира ниже 1. **Очень высокие показатели заболеваемости** раком носоглотки зарегистрированы в **Китае**, где в некоторых провинциях она превышает 10, например, среди китайцев, проживающих в Сингапуре (16), и во Вьетнаме, Ханой (10). Заболеваемость также высока среди китайцев, проживающих в США, – например в Лос-Анджелесе она составляет 8.
- При раке носоглотки **доминирующим этиологическим фактором является вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ)**. В исследованиях методом "случай-контроль" и в проспективных исследованиях, проведенных в Юго-Восточной Азии и США, было показано, что частота обнаружения антител к капсидному (КА) и раннему (РА) антигенам ВЭБ достоверно выше у больных раком носоглотки, чем у людей в контрольной группе
- Результаты молекулярных исследований, в которых показано, что практически все случаи недифференцированного рака носоглотки являются ВЭБ-положительными и что ВЭБ-положительные опухолевые клетки моноклональны и содержат ДНК и белки ВЭБ, подтверждают роль ВЭБ в этиологии назофарингиального рака.
- Однако в этиологии рака носоглотки важную роль играют и другие факторы и, в первую очередь, питание. В странах Юго-Восточной Азии показана этиологическая роль соленой рыбы, которая наряду с рисом является основным продуктом питания не только взрослых, но и младенцев. При недостаточной засолке или в результате длительного хранения рыба начинает портиться, и в ней образуются токсические и канцерогенные вещества. Недостаток овощей и фруктов в питании также является фактором риска развития рака носоглотки. На риск развития рака носоглотки оказывают влияние и различные факторы окружающей среды. Повышает риск развития рака этой локализации профессиональная экспозиция к парам формальдегида, пыли и дыму. Вдыхание дыма в жилищах с традиционным китайским очагом, обычно не имеющим дымоотвода, также является доказанным фактором риска развития назофарингиального рака.

Волосатая лейкоплакия

- **Волосатая лейкоплакия** — нитевидные образования белого цвета на латеральной поверхности языка, иногда на слизистой щеки, течение бессимптомное, в 80 % случаев развивается у больных СПИДом.
- Впервые эта патология описана в 1984 году Д. Гриншпаном и соавторами у гомосексуалистов, страдавших СПИДом. Она является доброкачественным новообразованием эпителия слизистой оболочки полости рта.
- Название заболевания связано с тем, что при гистологическом исследовании паракератотический поверхностный слой имеет "волосатый" вид.
- Причиной формирования - репликация вируса Эпштейна-Барр. Вирус может передаваться воздушно-капельным, контактным, половым, гемотрансфузионным или интранатальным путём.

"волосатая" лейкоплакия

представляет собой утолщение слизистой оболочки в виде складок или ворсинок белого цвета, возвышающихся над поверхностью слизистой оболочки рта и плотно к ней прикрепленных. Очаги поражения в виде бляшечного образования сероватобелого цвета (высотой от 2 мм до 2-3 см), имеют неровную, сморщенную ("гофрированную") или с гиперкератотическими разрастаниями поверхность, которая как бы покрыта "волосками" или "ворсинками" (за счет нитевидных разрастаний эпителия). Субъективные ощущения, как правило, отсутствуют, иногда может отмечаться слабая болезненность или жжение.



Герпесвирус человека типа 8

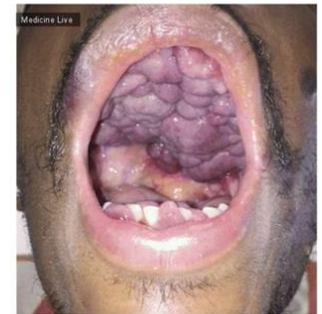
- **Герпесвирус, ассоциированный с саркомой Капоши (ГВСК), или герпесвирус человека тип 8 (ГВЧ-8, англ. Human gammaherpesvirus 8) — является одним из восьми известных в настоящее время онковирусов.**
- ННВ-8 был открыт в 1994 г. В настоящее время считается, что он больше распространен в южных странах: в Африке, на Ближнем Востоке, в Южной Европе. В некоторых странах Африки ВГЧ-8 инфицировано от 32 до 100 % населения.
- Заболевания, вызываемые вирусом: **саркома Капоши, первичные лимфомы, болезнь Кастлемана (ангиофолликулярная гиперплазия лимфоузлов).**
- **Саркома Капоши** — многоочаговая злокачественная опухоль сосудистого происхождения с преимущественным поражением кожных покровов и вовлечением внутренних органов и лимфатических узлов.
- Пути заражения
 - Половой путь: во время сексуальных контактов, в том числе анальный секс.
 - Вирус в больших количествах встречается в слюне, а также на слизистой ротовой полости и может передаваться при поцелуях.
 - Возможно заражение через кровь и ткани: заражение происходит при внутривенном употреблении наркотиков или пересадке органов и тканей.
 - Вертикальный путь: от матери к ребёнку во время родов.



Саркома Капоши— множественные злокачественные поражения дермы, развивающиеся из эндотелия проходящих в ней лимфатических и кровеносных сосудов. Зачастую заболевание сопровождается поражением слизистой рта и лимфатических узлов. Проявляется саркома Капоши множественными синюшно-красноватыми пятнами на коже, трансформирующимися в опухолевые узлы до 5 см в диаметре.

Саркома Капоши является одним из первых заболеваний, которое было отнесено к оппортунистическим заболеваниям при ВИЧ инфекции

➤ **Опухолевая стадия** характеризуется образованием опухолевых узлов диаметром от 1 до 5 см. Узлы, как и элементы пятнистой стадии, имеют синюшно-красный или красновато-бурый оттенок. Они сливаются друг с другом и изъязвляются.



Пикорнавирусы (семейство *Picornaviridae*)

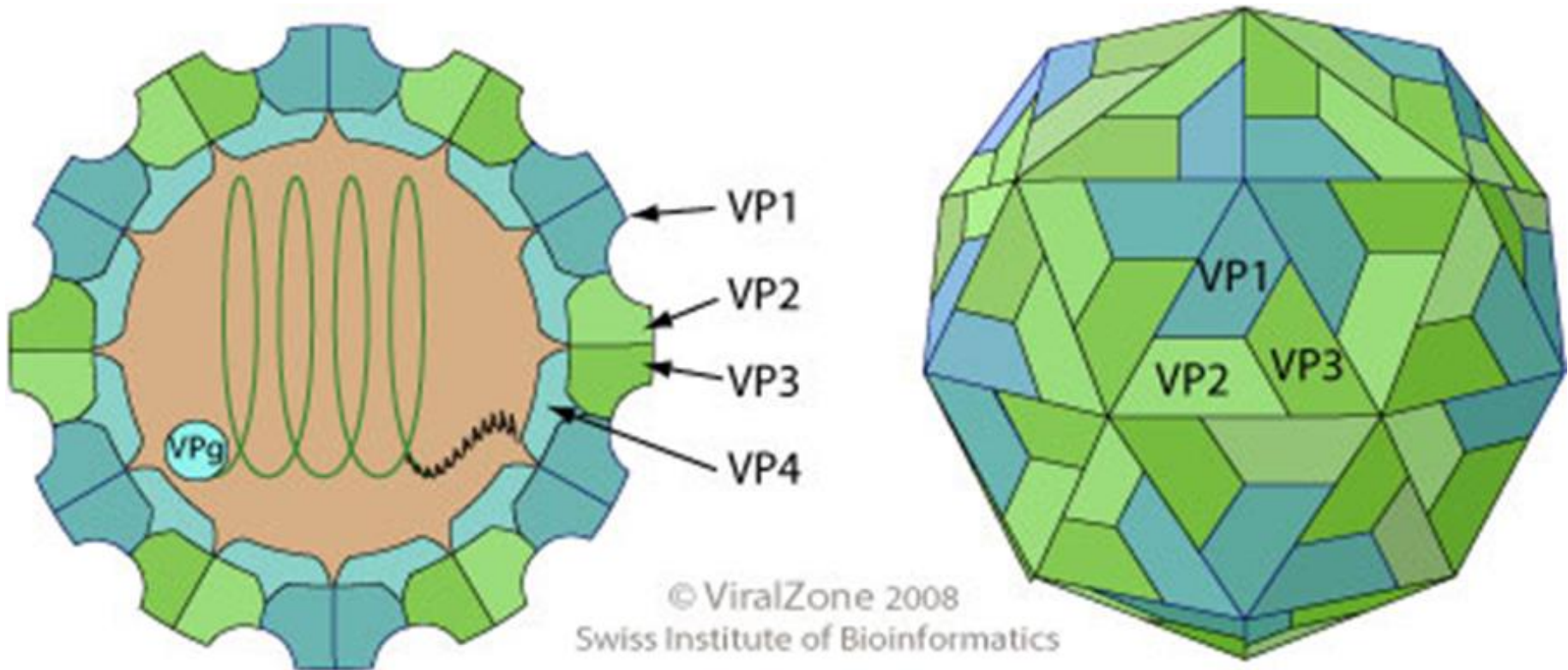
- Пикорнавирусы семейства *Picornaviridae* (образовано от двух слов: *picos* – маленький, *RNA* – содержит РНК) - семейство мелких бесоболочечных вирусов, содержащих однонитчатую (+)РНК.
- Семейство *Picornaviridae* на март 2017 г. насчитывало **35 родов**.
- **5 из них** содержат патогенные для человека виды.
- **Виды** – более **230**, большинство из них выделены у человека.
- Актуальными для медицинской практики являются представители родов **Enterovirus** (15 видов), **Aphthovirus** (4 вида), **Hepatovirus** (9 видов), **Cardiovirus** (3 вида), **Parechovirus** (4 вида), **Rhinovirus** (3 вида).
- Пикорнавирусы вызывают у человека поражения органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, нервной системы.



История открытия и изучения:

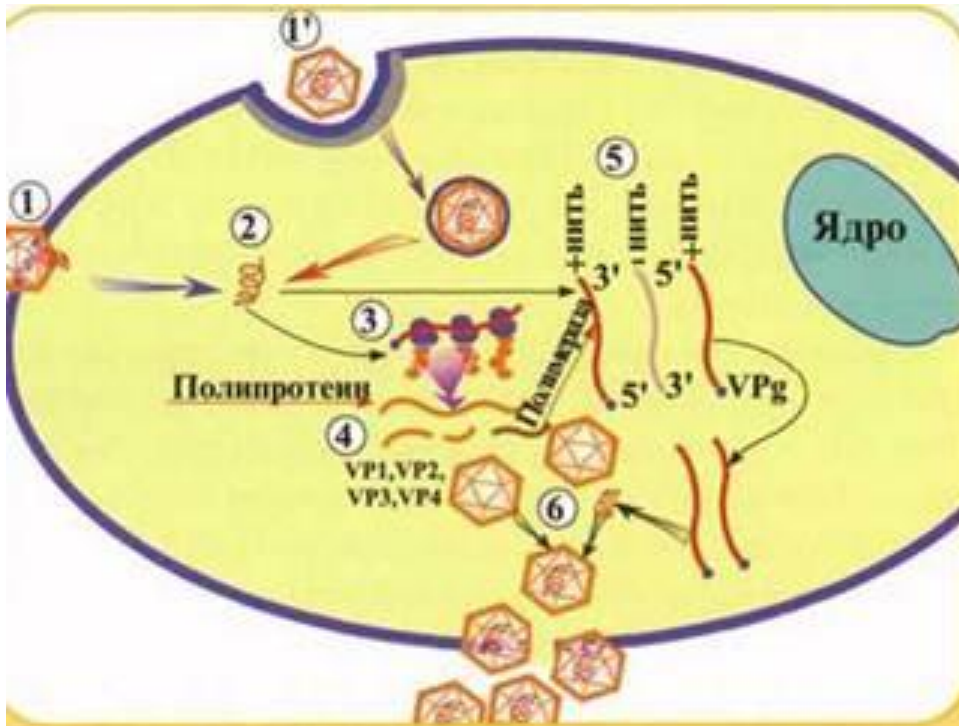
- 1909 г - К.Ландштейнер и Г.Поппер установили вирусную этиологию полиомиелита.
- 1948 г – Г.Дилидорф с сотр. впервые выделили вирусы Коксаки.
- 1950 г – М.Рамос-Алварес и Э.Сэбин выделили вирусы ECHO.

Строение пикорнавирусов



- Пикорнавирусы относятся к мелким просто организованным плюс-РНК-содержащим вирусам.
- Диаметр вирусной частицы - **27-30 нм**.
- Вирион имеет **икосаэдрический капсид**, который состоит из **12 пятиугольников (пентамеров)**.
- Каждый из пентамеров в свою очередь состоит из **5 белковых субъединиц - протомеров**.
- Протомеры образованы **4 вирусными полипептидами: VP1, VP2, VP3, VP4**.

Репродукция пикорнавирусов



Репродукция пикорнавирусов происходит в **цитоплазме** инфицированных клеток. После взаимодействия вируса с клеточными рецепторами **вирусный геном поступает внутрь клетки двумя путями.**

Одни пикорнавирусы проникают внутрь клетки **путем эндоцитоза (1')**, другие **инъецируют РНК через цитоплазматическую мембрану клетки (1).**

Поступивший в клетку путем эндоцитоза **вирус высвобождает нуклеиновую кислоту в цитоплазму клетки (2).**

Вирусная РНК пикорнавирусов выступает в качестве **иРНК для синтеза полипротеина (3).**

Молекула полипротеина расщепляется на структурные белки дочерних вирионов и **РНК-зависимую полимеразу (4).**

РНК-зависимая полимераза принимает непосредственное участие в синтезе молекулы минус-РНК с матрицы вирусной плюс-РНК. Синтезированная **минус-РНК служит матрицей для репликации генома дочерних вирионов (5).**

Структурные белки собираются в **капсид, в который включается геном (6).**

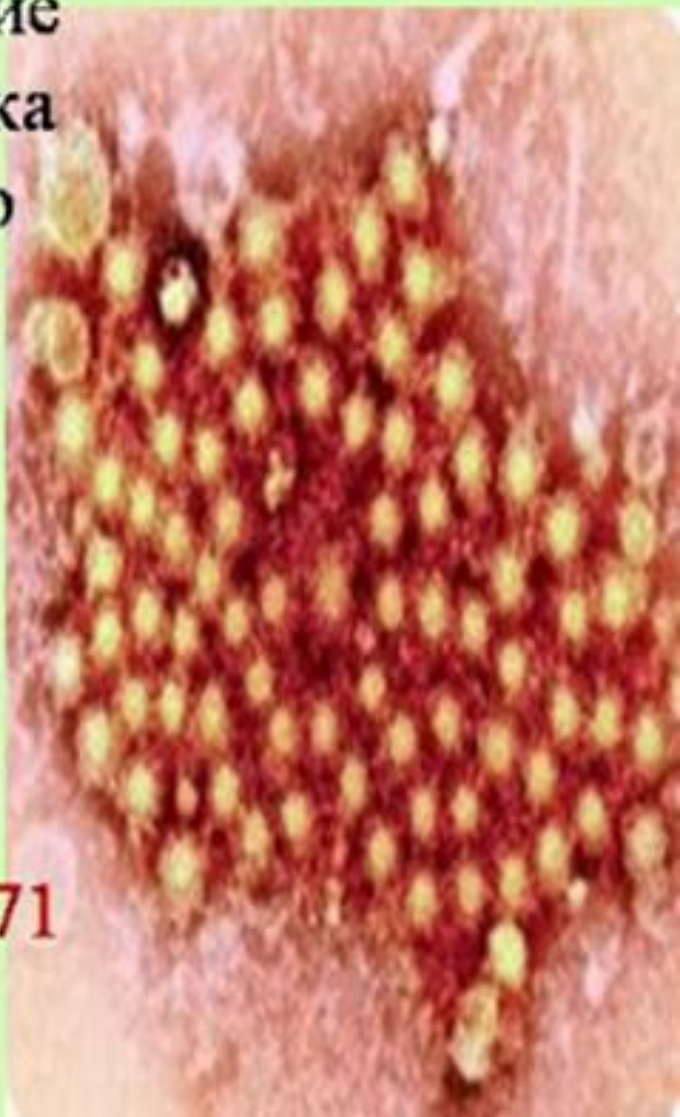
Выход дочерних вирионов из клетки происходит путем ее лизиса.

Энтеровирусы

Энтеровирусы - вирусы, обитающие в основном в кишечнике человека и выделяющиеся в окружающую среду с фекалиями.

Энтеровирусы - РНК-содержащие вирусы, относятся к семейству Picornavirus, роду Enterovirus.

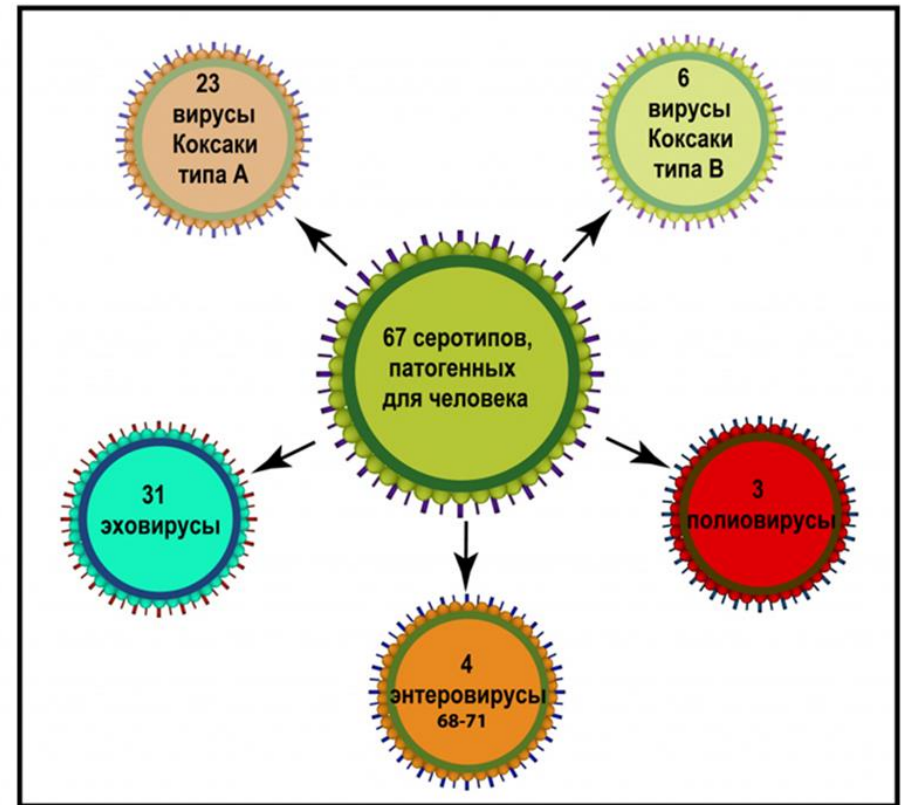
Представителями рода являются **вирусы полиомиелита, Коксаки, ЕСНО, энтеровирусы типов 68, 71**



Классификация энтеровирусов

- **Энтеровирусы** (лат. **Enterovirus**) — род вирусов из семейства пикорнавирусов (Picornaviridae). Название энтеровирусов связано с их репродукцией в ЖКТ, однако энтерит они вызывают редко.
- На март 2019 г род Enterovirus включает **15 видов** (Enterovirus A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L и Rhinovirus A, B, C).
- В состав **вида Enterovirus A** входит **25 (серо)типов: вирусов Коксаки А и энтеровирусов**.
- **Вид Enterovirus B** является одним из самых многочисленных и включает в себя **63 (серо)типа: вирусов Коксаки В, эховирусов и энтеровирусов**.
- **Вид Enterovirus C** включает в себя **23 (серо)типа: полиовирусов, вирус Коксаки А и энтеровирусов**.
- **Вид Enterovirus D** сравнительно немногочисленен и содержит **5 (серо)типов: энтеровирусов**.

ТИПЫ ЭНТЕРОВИРУСОВ

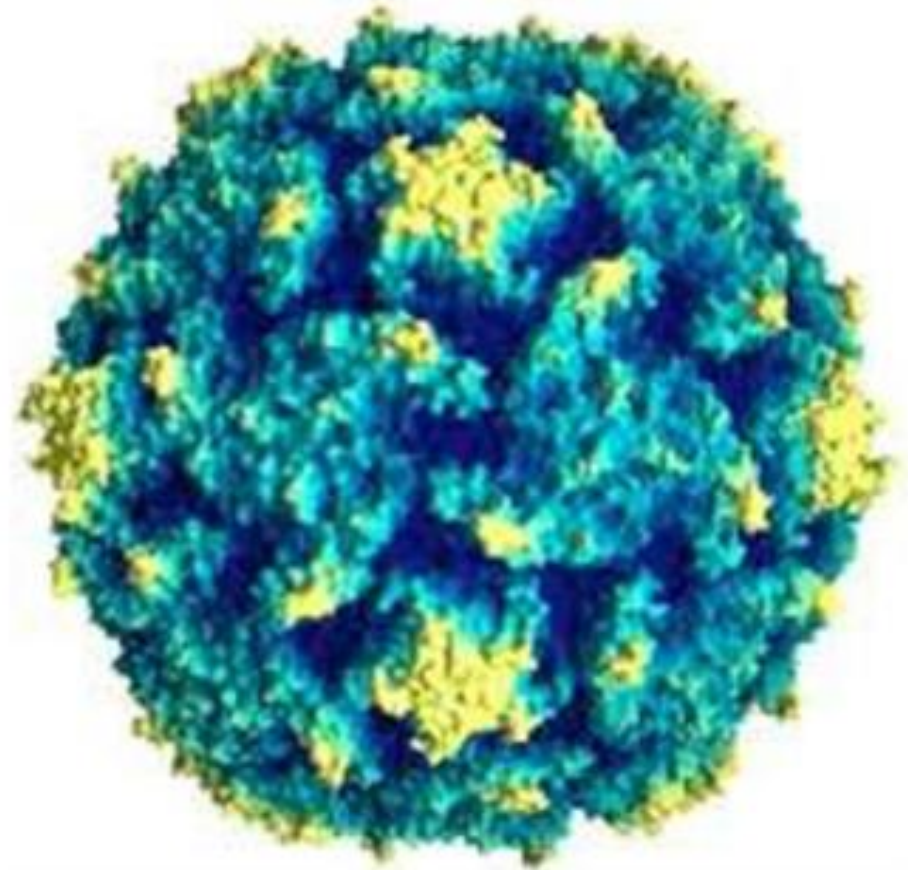


Энтеровирусы, патогенные для человека

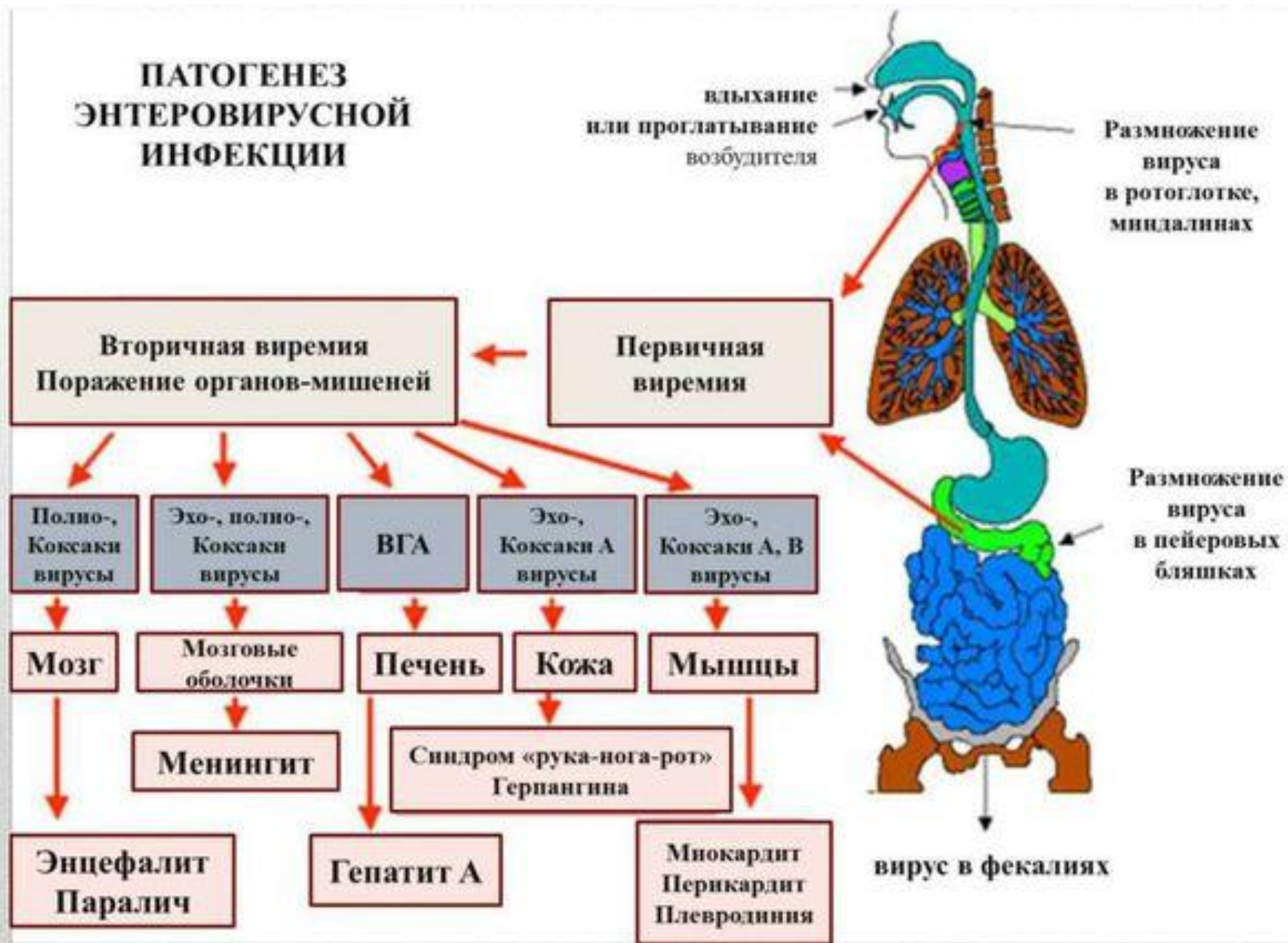


Общая характеристика энтеровирусов:

- Тип нуклеиновой кислоты: однонитчатая линейная РНК
 - Имеют малые размеры (22-30 нм)
 - Капсид построен из 60 капсомеров, суперкапсид отсутствует
 - Тип симметрии капсида – кубический
 - Имеют общий для рода группоспецифический (комплемента связывающий) и типоспецифические антигены
- Антигенные свойства связаны с 4 видами капсидных белков.



ПАТОГЕНЕЗ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ



Заболевания, вызываемые патогенными энтеровирусами

Полиомиелит

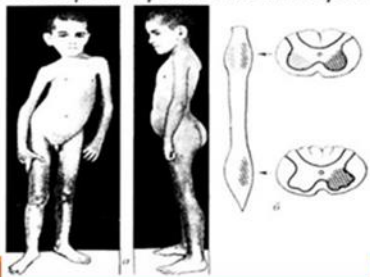
- (от греч. *poliós* — серый и *myelós* — спинной мозг) — детский спинномозговой паралич антропоноз, острое, высококонтагиозное инфекционное заболевание, обусловленное поражением серого вещества спинного мозга полиовирусом и характеризующееся преимущественно патологией нервной системы.

Энтеровирусные болезни

Группа антропонозных инфекционных болезней, вызываемых энтеровирусами группы Коксаки и ЕСНО (кишечные вирусы)

Полиомиелит

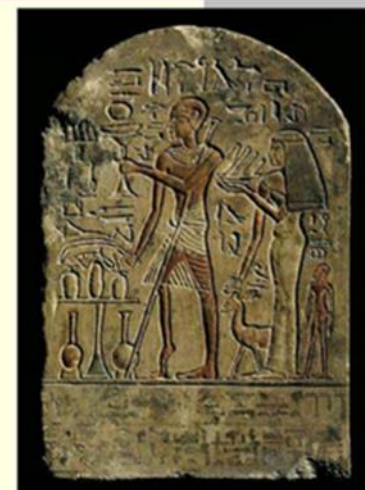
Полиомиелит (детский спинальный паралич, болезнь Гейне-Медина) – это острое и тяжелое инфекционное заболевание, которое вызывается полиовирусом, поражающим серое вещество передних рогов спинного мозга и других отделов центральной нервной системы.



ПОЛИОМИЕЛИТ

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

■ Полиомиелит – заболевание, известное с древних времен. В храме богини плодородия Астарты в Мемфисе нашли выполненное за 1580 лет до н.э. изображение жреца Румы с типичным для полиомиелита поражением нижней конечности



Полиомиелит – заболевание человека, известное с древнейших времен.

Исторические вехи в изучении полиомиелита

1000 до РХ первое упоминание ПМ на египетской стеле (гравировка на камне).

1789 Ундервуд М публикует первое описание ПМ

1840 Хейне Дж описывает заболевание с поражением спинного мозга.

1916 Эпидемия ПМ в США - заболело 27 000 чел, умерло 6 тыс чел.

1929 Дринкер Ф и Шоу Л изобрели аппарат «железные легкие»

1949 Вирус ПМ выделен на культуре тканей Эндерсом Дж, Уэллером Е, Роббинсом Ф. Нобелевская премия в 1954 г.

1953 Создание первой инактивированной вакцины против ПМ Дж Солком и соавт.



Полиомиелит

Таксономия вируса полиомиелита

- **Вирус полиомиелита** вызывает полиомиелит – **воспаление серого вещества мозга** (polies – серый, myelitis – воспаление спинного мозга).
- **Таксономия:** семейство Picornaviridae, род Enterovirus, вид Poliovirus.
- **Антигенная структура.** Известны три серологических типа вируса полиомиелита, которые обозначаются римскими цифрами (I, II, III).
- Наибольшее эпидемиологическое значение имеет вирус I типа (вызывает заболевания в 65-90% случаев).
- Вирус II типа обнаруживается в 10-12%,
- вирус III типа вызывает отдельные спорадические заболевания.

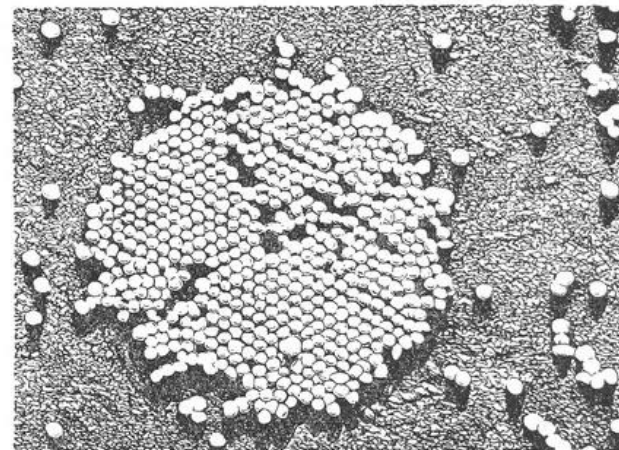
Серотипы вируса получили названия:

I типа — Брунгильда (выделен от больной обезьяны с той же кличкой),

II типа -Лансинг (выделен в местечке Лансинг) и

III типа -Леон (выделен от больного мальчика Маклеона).

Полиовирусы II и III ликвидированы в природе, соответственно, в 1999 г и 2019 г.



Строение и культивирование полиовируса

Вирион представляет **икосаэдрическую частицу** диаметром **27 нм**, капсид состоит из **60 субъединиц**, каждая из которых содержит **4 белка (VP1-VP4)** и окружает геном, представленный **одноцепочной (+)РНК**.

Вirus имеет **особенности**: не содержит гемагглютинаина, не культивируется в курином эмбрионе и в организме экспериментальных животных. Хорошо размножается в культуре клеток почек обезьян, фибробластов, эмбриона человека и перевиваемых культурах клеток. Размножение вируса сопровождается **цитопатическим действием (ЦПД)**.

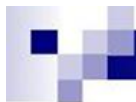
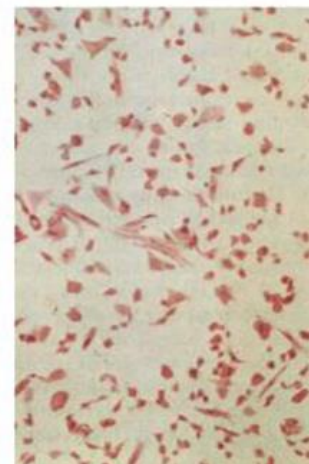
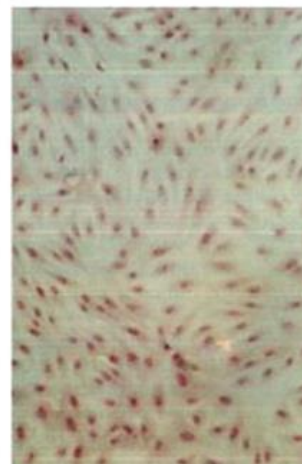
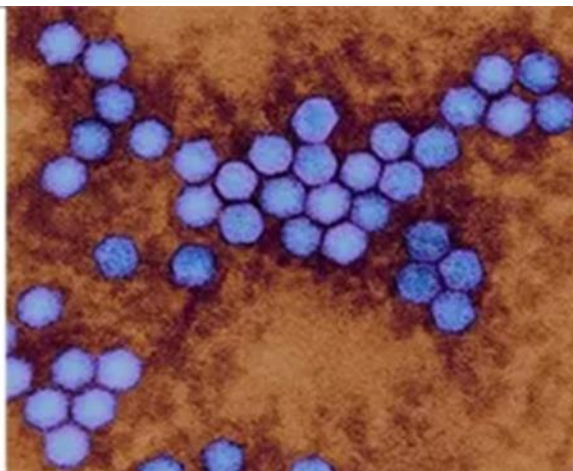
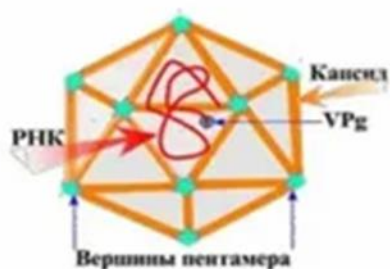


Схема строения вируса полиомиелита



Эпидемиология полиомиелита

- Антропоноз

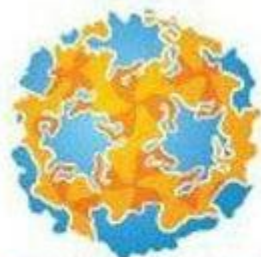
- Источник – больной человек
- Пути передачи: первые 2 недели – воздушно-капельный и фекально-оральный
- Эндемичные районы – страны с теплым климатом, но распространен повсеместно
- Сезонность – летне-осенняя
- Поражает в основном детей от 6 мес. До 5 лет

Патогенез и симптомы

Иммунитет

Стойкий, пожизненный,
типоспецифичный,
гуморальный, связанный с
антителами IgG и sIgA .

Полиомиелит: развитие заболевания



вирус попадает
в организм через рот

вирус размножает-
ся в кишечнике

Инкубационный
период продолжа-
ется в среднем

5-12 дней

Вирус поражает
нервную систему
и в течение несколь-
ких часов может выз-
вать полный паралич

Симптомы:

головная
боль

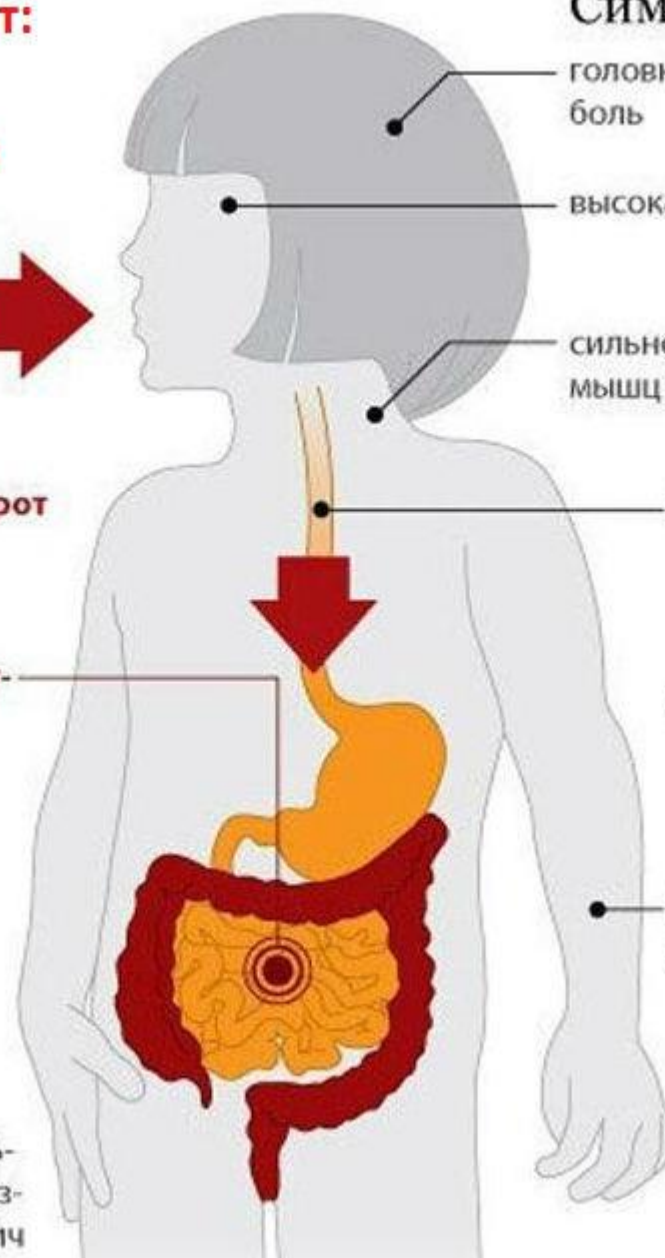
высокая температура

сильное напряжение
мышц шеи

тошнота

усталость

боль
в конечностях



Клинические формы

- Бессимптомная форма – встречается у 90% инфицированных
- Абортивная форма (малая болезнь) протекает по типу ОРВИ или гастроэнтерита
- Менингеальная форма (непаралитический полиомиелит)
- Паралитическая форма (большая болезнь)
- Прогрессирующая постполиомиелитная миопатия



Микробиологическая диагностика

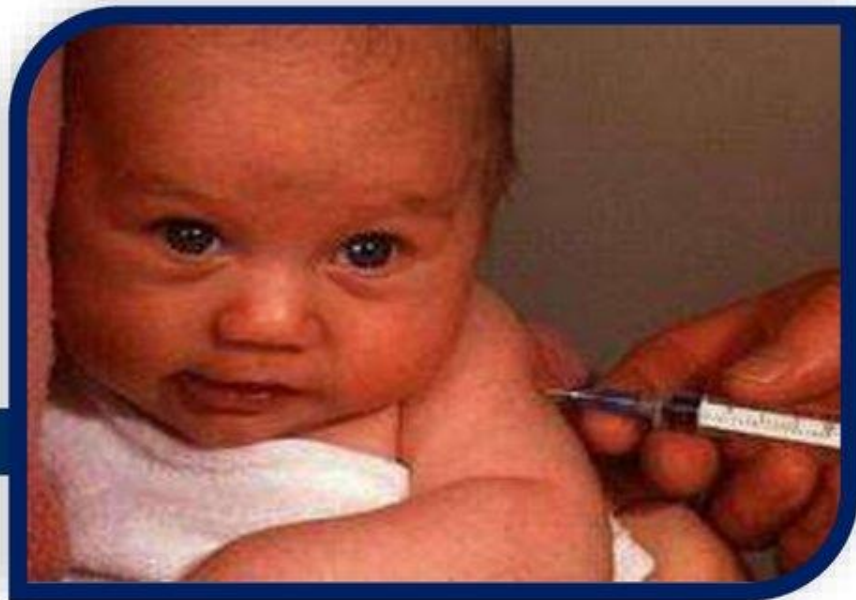
Исследуемый материал – рото-глоточные смывы (первые 3 дня), фекалии (1-2-я недели), СМЖ, кровь, при летальном исходе – секционный материал (кусочки спинного, головного мозга, миокарда, стенки тонкого кишечника).

1. **Вирусологический метод** – заражение перевиваемых (Vero, Hela, Нер-2, KB) или первичных (фибробласты эмбриона человека, почек обезьян) культур клеток; **индикация** в пробирочных культурах – по ЦПД, на матрасах – по бляшкообразованию, **идентификация** в РН.
2. **Серологический метод** – РСК, РН, ИФА.
3. **Молекулярно-биологический метод** – ПЦР.

Профилактика полиомиелита

Специфическая профилактика- это вакцинация против полиомиелита.

Существует 2 типа вакцин против полиомиелита: 1.Живая вакцина Себина (ОПВ – содержит живые ослабленные вирусы)
2.Инактивированная (ИПВ – содержит полиовирусы всех трех серотипов, убитых формалином) Солка.

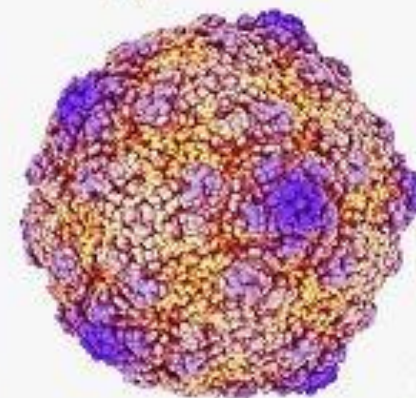


Патогенные энтеровирусы

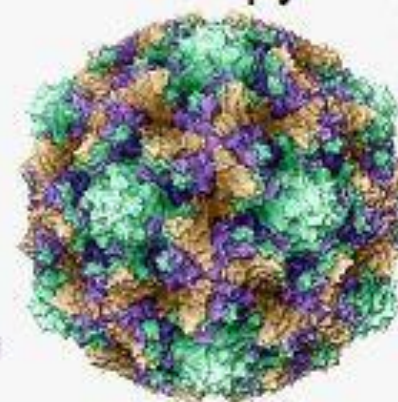
Энтеровирусная сыпь



Вирус Коксаки



Эховирус



Энтеровирусы (лат. Enterovirus) — вирусы семейства пикорнавирусов. Они включают 67 патогенных для человека серотипов: 3 типа вирусов полиомиелита, 23 типа вирусов Коксаки А, 6 типов вирусов Коксаки В, 31 тип эховирусов и еще 4 типа энтеровирусов 68-71.

Особенности культивирования

- Вирусы Коксаки А 23 серотипа) не размножаются в культуре клеток, у новорожденных мышей вызывают диффузный миозит, сопровождающийся развитием трофических параличей.
- Вирусы Коксаки В хорошо размножаются в культурах клеток обезьяньего и человеческого происхождения (*HeLa*, почка обезьяны). У новорожденных мышей вызывают спастические параличи.
- **Вирусы ЕСНО** по своей структуре, репродуктивной способности мало отличаются от вируса Коксаки. Культивируются на первичных и перевиваемых линиях клеток. Цитопатическое действие у разных серотипов выражено неодинаково. В отличие от полиовируса они не патогенны для обезьян и не патогенны для новорожденных мышей, что отличает их от вирусов Коксаки.

Вирусы Коксаки

Первых представителей вирусов

Коксаки выделили Г. Долдорф и Г. Сиклз (1948) из кишечника детей с полиомиелитоподобными поражениями в госпитале городка Коксаки (штат Нью-Йорк, США).

Вирусы Коксаки группы А вызывают диффузный миозит с воспалением и очаговым некрозом поперечно-полосатых мышц.

Вирусы Коксаки группы В вызывают поражения ЦНС (очаговые дегенерации, параличи), некроз скелетной мускулатуры (иногда миокарда), воспалительные поражения селезёнки и др.

Герпетическая ангина



Болезнь рука-нога-рот



Клинические проявления вируса Коксаки А



Вирусы Коксаки А	
Серозный менингит	серотипы 2, 3, 4, 6, 7, 9, 10
Герпангина	типы 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10
Острый фарингит	типы 10, 21
Параличи, редкие случаи	типы 1, 2, 5, 7, 8, 9, 21
Экзантема полости рта и конечностей	типы 5, 16
Пневмония новорожденных	типы 9, 16
Контагиозный насморк	типы 21, 24
Гепатит	типы 4, 9, 20
Диарея новорожденных и детей младшего возраста	типы 18, 20, 21, 22, 24
Острый геморрагический конъюнктивит	тип 24

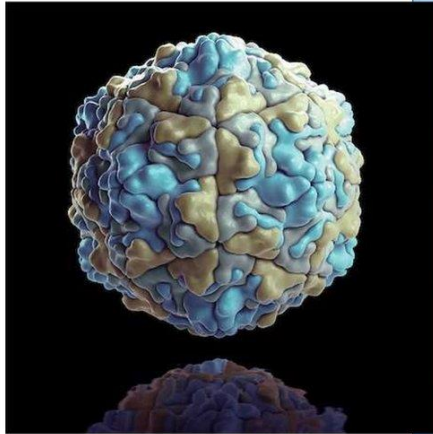
клинические проявления вируса Коксаки В



Вирусы Коксаки В	
Плевродиния (заболевание мышц)	серотипы 1-5
Серозный менингит	Типы 1 - 6
Параличи, редкие случаи	Типы 2-5
Тяжелая системная инфекция новорожденных, менингоэнцефалит и миокардит	типы 1-5
Перикардит, миокардит	типы 1-5
Заболевание верхних дыхательных путей и пневмония	типы 2-5
Сыпь	тип 5
Гепатит	типы 5
Лихорадка	типы 1-6

- а вирусы ЕСНО — Эндерс в 1941 г. из кишечника больных полиомиелитом. Поскольку роль последних в патологии человека была неясной, их назвали «сиротскими» (orphan — сирота).

В дальнейшем их стали называть «кишечные патогенные вирусы-сироты человека» (Enteric Cytopathogenic Human Orphan — ЕСНО). В 1951—1953 гг. вирусы ЕСНО были получены в культуре тканей.



Вирусы ЕСНО



Клинические проявления вируса ЕСНО

Вирусы ЕСНО	
Серозный менингит	все серотипы за исключением 12, 24, 26, 29, 33, 34
Энцефалит, атаксия, синдром Гильена-Барре	типы 2, 6, 9, 19; возможно также 3, 4, 7, 11, 14, 18, 22
Респираторное заболевание	типы 4, 9, 11, 20, 25; возможно также 1, 2, 3, 6, 7, 8, 16, 19, 22)
Параличи	типы 2, 4, 6, 9, 11, 30; возможно также 1, 7, 13, 14, 16, 18, 31
Экзантема (типы 2, 4, 6, 9, 11, 16, 18; возможно также 1, 2, 3, 5, 7, 12, 14, 19, 20)	типы 2, 4, 6, 9, 11, 16, 18; возможно также 1, 2, 3, 5, 7, 12, 14, 19, 20
Эпидемическая миалгия	типы 1, 6, 9
Перикардит и миокардит	типы 1, 6, 9, 19
Тяжелое системное заболевание новорожденных с некрозом печени	преимущественно тип 11
Диарея	типы 18, 20, 21, 22, 24
Гепатит	Тип 4, 9
Острый увеит	Тип 11, 19



Сыпь на туловище (вирус ЕСНО-19).

Высыпания могут быть пятнисто-папулезными, везикулярными, петехиальными или полиморфными.



Пятнисто-папулезная сыпь на лице (вирус ЕСНО-19).

Микробиологическая диагностика Коксаки-инфекции

- **Вирусологический метод:**
- *Материал для исследования:* испражнения, смывы с носоглотки
- *Алгоритм:* заражение культуры клеток или мышей-сосунков → наличие ЦПД или характер патологических изменений у зараженных мышей → идентификация в РН, РТГА, РСК, ИФА
- **Серологический метод:**
- *Материал для исследования:* сыворотка крови
- *Алгоритм:* выявление нарастания титра антител в РТГА, РСК, РН, ИФА

Лечение и профилактика вируса Коксаки

- **Специфических методов лечения не разработано.**
- **Специфическая вакцинопрофилактика** энтеровирусных инфекций в связи с обилием патогенных серологических типов возбудителей - вирусов Коксаки не разработана.
- Профилактика неспецифическая

ВИРУСЫ ЕСНО

- Вызывают ОРВИ, асептический менингит, полиомиелитоподобные заболевания; возможна сыпь.

Микробиологическая диагностика

Вирусологический метод

Материал для исследования: СМЖ, испражнения, отделяемое носоглотки

Алгоритм: заражение культуры клеток почек обезьян → наличие ЦПД → идентификация в РН, РТГА, РСК, ИФА

Серологический метод

Материал для исследования: сыворотка крови

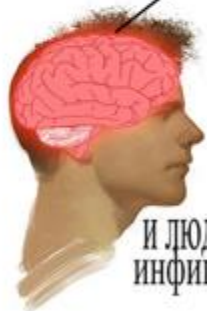
Алгоритм: выявление нарастания титра антител в РТГА, РСК, РН, ИФА)

Профилактика и лечение

- **Специфическая вакцинопрофилактика** энтеровирусных инфекций в связи с обилием патогенных серологических типов возбудителей - **вирусов ЕСНО** не разработана.
- **Лечение**-симптоматическое

Бешенство

ПОРАЖЕНИЕ МОЗГА



Бешенство – абсолютно смертельное заболевание, которое передается другим животным и людям через укусы и слюну инфицированных животных



Сем. Rhabdoviridae - рабдовирусы



- Семейство включает более 60 вирусов, которые инфицируют млекопитающих, рыб, насекомых и растения
- В сем. два рода Vesiculosis и Lyssavirus
- Наибольшую опасность для человека представляет вирус бешенства

А.П. Чехов:

«... Нет болезни более мучительнее и ужаснее, чем водобоязнь.

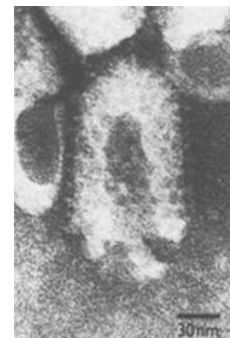
Когда впервые мне удалось увидеть бешенство человека, я дней пять ходил потом, как шальной и возненавидел тогда всех в мире собачников и собак.»

Исторические сведения

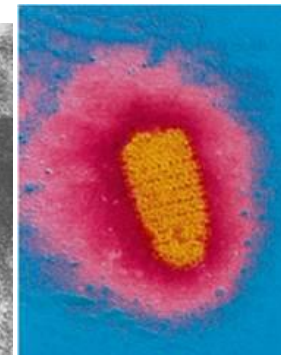
- Бешенство известно на Древнем Востоке за 3 тыс. л. до н.э..
- В 322 г. до н.э. Аристотель связывал заболевание бешенством с укусами животных
- Первое клиническое описание болезни у людей и ее название – водобоязнь, принадлежит древнеримскому врачу К. Цельсу (1в.н.э.), он рекомендовал очищение ран, промывку их уксусом или крепким вином, прижигание укушенной раны раскаленным железом
- Античный врач Гален советовал иссекать ткань вокруг места укуса или даже удалять хирургическим путем укушенную конечность.
- В 1804 г. Цинке доказал возможность передачи бешенства со слюной больной собаки
- В 1885 г. Л. Пастер, Э. Ру, Ш.Э. Шамберлен (Париж) – разработали и впервые применили антирабическую вакцину
- 1886 г. – открытие пастеровской станции в Одессе (И.И. Мечников, Н.Ф. Гамалея)
- 1886 г – открытие станций в Петербурге и Москве. Затем в Смоленске, Самаре, Иркутске, Киеве, Харькове...

Вирус бешенства

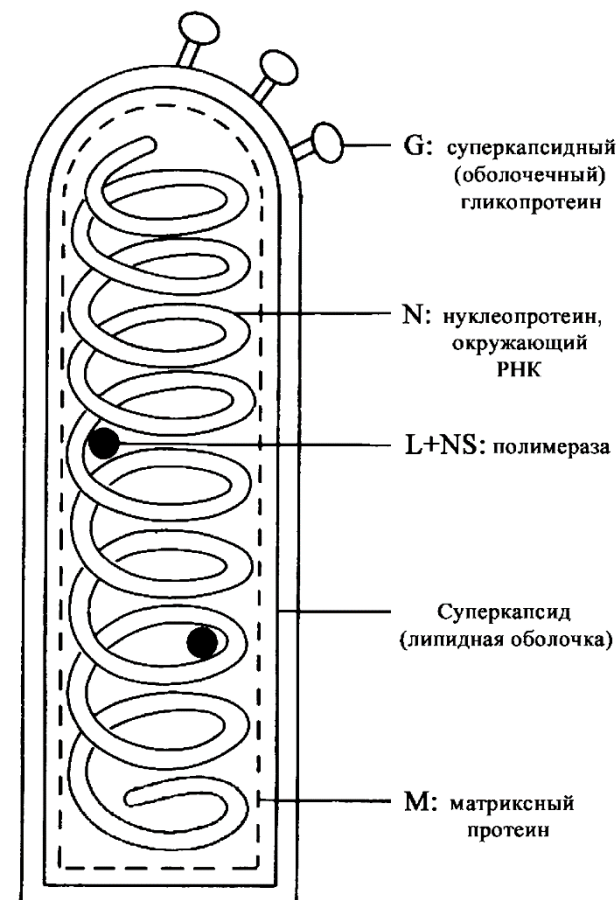
- Вирус бешенства (Rabies virus) относится к **семейству Rhabdoviridae, роду Lissavirus**.
- Вирионы вируса бешенства имеют **пулевидную или конусообразную форму** (один конец закруглен, другой – плоский). Размер вирусной частицы составляет в среднем **75x180 нм**.
- В центре вириона располагается геном. **Геном** вируса бешенства представлен **одноцепочечной несегментированной молекулой минус-РНК**.
- Снаружи РНК покрыта нуклеопротеином, в результате чего формируется **рибонуклеопротеин (нуклеокапсид)**.
- Нуклеокапсид имеет **спиральный тип симметрии**.
- В составе вириона вируса бешенства имеется 5 структурных белков, которые подразделяются на внутренние и поверхностные.
- Внутренними структурными белками рабдовирусов являются полипептиды L и NS (РНК-зависимая РНК-полимераза), Р (фосфопротеин), N (нуклеопротеин) и М (матриксный белок).
- Гликопротеин G входит в состав суперкапсидной оболочки вириона и образует на его поверхности шипы. Он участвует в адсорбции вириона на клеточной поверхности, проникновении и эндоцитозе вируса в клетку.



Электронная
микрофотография
вируса бешенства



Возбудитель бешенства
(желтого цвета),
электронная микроскопия
($\times 36700$)



Культивирование вируса бешества

1. В лабораторных условиях вирус можно культивировать **на лабораторных животных (мышатах, кроликах, хомячках, морских свинках и др.)** при интрацеребральном методе заражения.

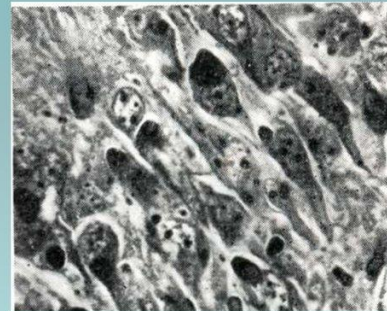
В цитоплазме зараженных клеток обнаруживаются **внутриклеточные включения Бабеша-Негри**.

2. Вирус репродуцируется в **первичных и перевиваемых культурах клеток (почках сирийского хомячка, эмбрионах овец, телят, ВНК-21, клетках невриномы Гассерова узла крысы и др.)**. В первых пассажах вирус размножается медленно, не вызывая ЦПД.

3. К вирусу бешенства после предварительной адаптации восприимчивы и **куриные эмбрионы**.



Adelchi Negri, (1876-1912),
итальянский патолог

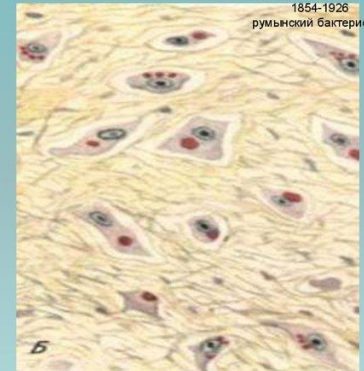


Многочисленные тельца Бабеша —
Негри (в виде гранул черного цвета) в
секторе Зоммера гиппокампа (окраска
по Манну; X400).

ЦПД. Тельца Бабеша
— Негри (Babeş-Negri bodies)
Rhabdovirus



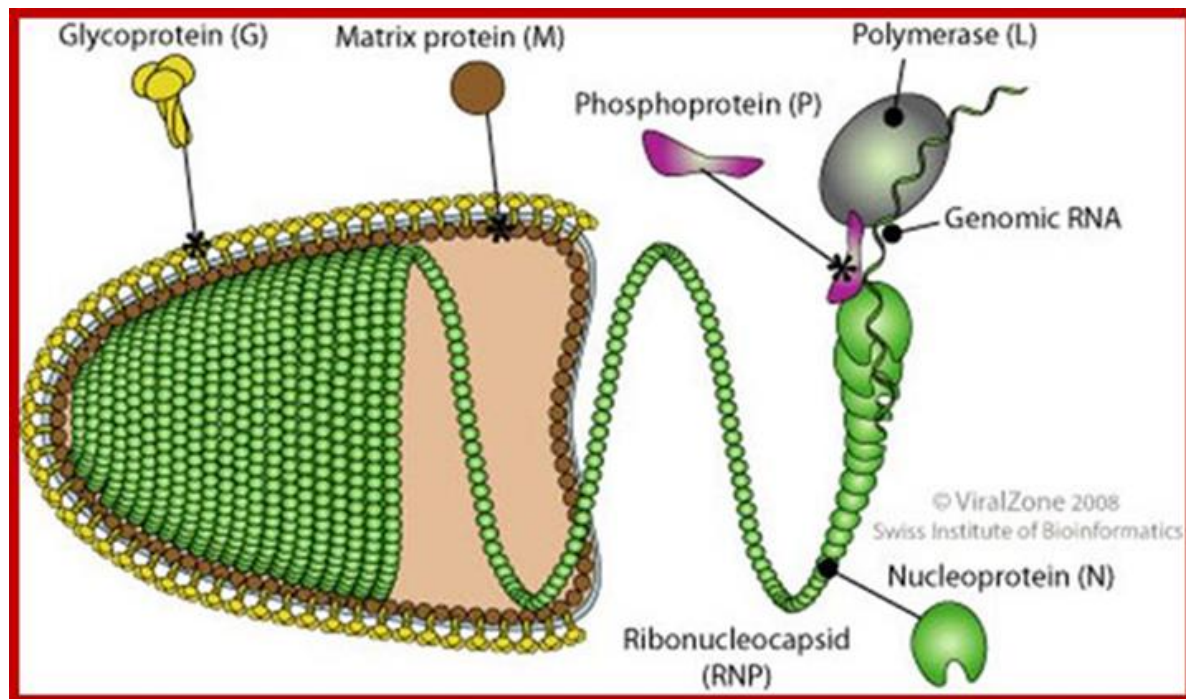
В. Бабеш (Victor Babeş)
1854-1926
румынский бактериолог



тельца Бабеша — Негри в
аммоновом роге собаки, при
бешенстве

<http://mydocx.ru/10-6271.html>

Антигенная структура вируса бешенства



Антигенная структура:

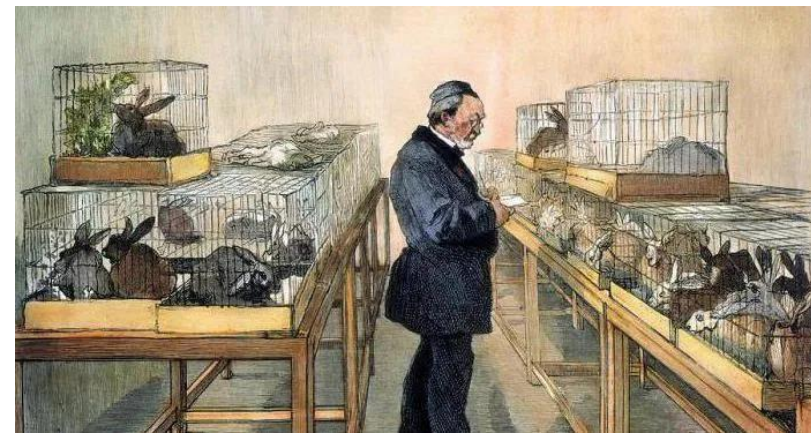
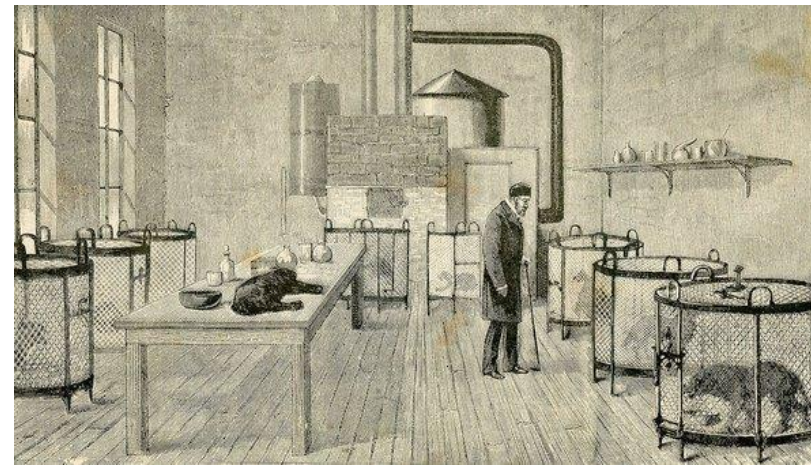
- 1) **нуклеопротеид – группоспецифический антиген**, индуцирует образование вируснейтрализующих и антигемагглютинирующих антител и обеспечивает развитие иммунитета у животных;
- 2) **гликопротеид внешней оболочки – типоспецифический антиген**, ответственный за инфекционную и гемагглютинирующую активность вируса, индуцирует образование комплементсвязывающих и преципитирующих антител.

Вирус бешенства имеет **4 серотипа (прототипы): вирус бешенства, Лагос, Мокола, Дювенхейдж**. Подавляющее большинство штаммов относится к первому из них. Вирусы остальных трёх серотипов выделены только в Африке.

Разновидности вируса бешенства

Существуют **два вируса бешенства**:

1. **Дикий (уличный)**, циркулирующий среди животных, вирулентный и для человека.
2. **Фиксированный** вирус бешенства получил Л. Пастер в лабораторных условиях путем последовательных, длительных пассажей (133 раза) уличного вируса через мозг кролика. При этом сократилась продолжительность инкубационного периода при заражении кролика с 21 до 7 дней. Дальнейшие пассажи уже не меняли время инкубации, оно зафиксировалось на 7 днях, и вирус был назван **фиксированным (virus fixe)**. В процессе пассажей вирус адаптировался к мозгу кролика и потерял способность вызывать заболевания у человека, собак и других животных. Однако свои антигенные свойства он полностью сохранил, поэтому его используют для приготовления антирабической (против бешенства) вакцины.



Эпидемиология

- Основной резервуар бешенства в природе — дикие млекопитающие, различные в разных регионах мира.
- Выделяют две эпидемические формы заболевания:
 - городское бешенство (антропургические очаги), основной резервуар — домашние собаки и кошки;
 - лесное бешенство, резервуар — различные дикие животные (лисицы, енотовидные собаки, волки, скунсы, шакалы, летучие мыши, мангусты).
- Заражение людей и животных происходит при укусе или ослюнении бешеным животным поврежденных кожных покровов и реже слизистых оболочек. От человека вирус как правило не передается.
- Восприимчивость всеобщая.



Бешенство: патогенез

укус или ослюнение



первичная репликация

- мышечная ткань
- соединительная ткань



миграция по аксонам периферических нервов



базальные ганглии и ЦНС



репликация в сером веществе с дегенеративным поражением нейронов



миграция по центробежным нейронам в различные ткани (в т.ч. слюнные железы)

Клиническая картина

- Для бешенства характерна цикличность течения. Различают:
 - инкубационный период
 - период предвестников (продромальный)
 - возбуждения
 - параличей.
- Длительность инкубационного периода — от 7 дней до года и более (чаще 30–90 дней), зависит от локализации укусов (чем больше расстояние до головного мозга, тем он продолжительней), их глубины и обширности, возраста укушенного, вида укусившего животного, реактивности организма, количества вируса попавшего в рану.



3 стадии в развитии заболевания:

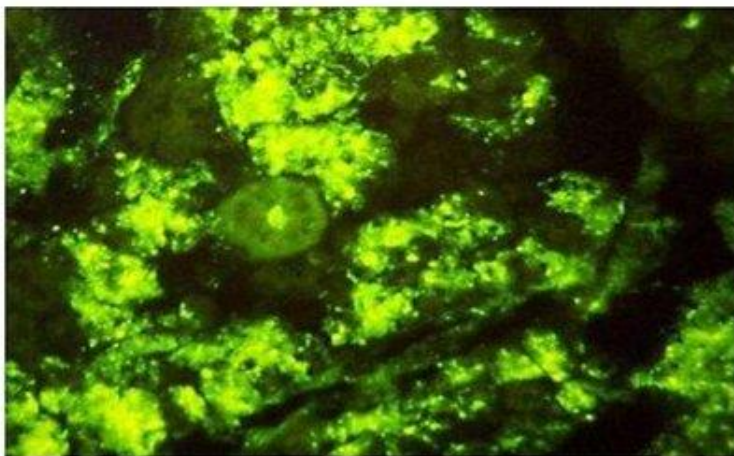
1. **Предвестников** (депрессии) – головная боль, жжение, зуд, боль в области укуса, беспокойство, страх, тревога, бессонница.
2. **Возбуждения** – агрессивность, буйство, пена у рта, слуховые и зрительные галлюцинации, судороги, боязнь воды (гидрофобия), света и других раздражителей.
3. **Параличей** – параличи мышц конечностей, языка, лица, через 5-7 дней паралич сердечного и дыхательного центров.

100% летальность.

Постинфекционный иммунитет не изучен.

Лабораторная диагностика

- - определение вирусных антигенов в тканях (мазках-отпечатках роговицы, биоптатах кожи, головном мозге) иммунофлуоресцентным методом
- - выявление вирусной РНК с помощью обратной ПЦР
- - гистологического или электронно-микроскопического исследования для поиска телец Бабеша- Негри;
- - выделение возбудителя из биологических жидкостей (слюны, изредка - СМЖ) и тканей (головной мозг) заражения мышей в мозг
- - серологические исследования для оценки поствакцинального иммунитета



Иммунофлуоресцентный метод
Препарат подчелюстной
железы, обработанный
флюоресцентными антителами

Экстренная профилактика

Антирабическая вакцина и антирабический гамма-глобулин.

Вакцины:

1. **Рабивак (РФ)** – антирабическая инактивированная УФО культуральная вакцина, изготовленная из культуры почек сирийского хомячка, зараженной аттенуированным штаммом Внуково-32.
2. **КОКАВ (РФ)** – культуральная очищенная концентрированная антирабическая инактивированная вакцина.
3. **Рабипур (Германия).**



Лечение

Антирабический гамма-глобулин в больших дозах.

Основное – *симптоматическое лечение.*

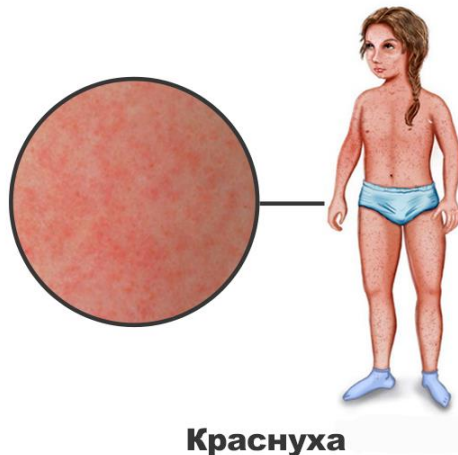
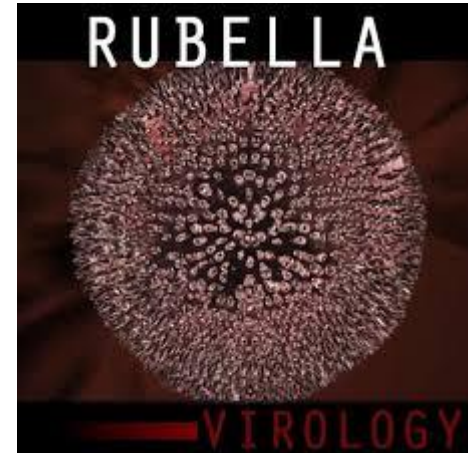
Лечение бешенства

Больного помещают в затемненную, изолированную от шума, теплую палату. Вводят в больших дозах морфин, пантопон, аминозин, димедрол, хлоралгидрат в клизмах. Введение курареподобных препаратов, перевод больного на искусственную вентиляцию легких могут продлить его жизнь. Применение антирабического иммуноглобулина при наличии клинических симптомов болезни неэффективно.

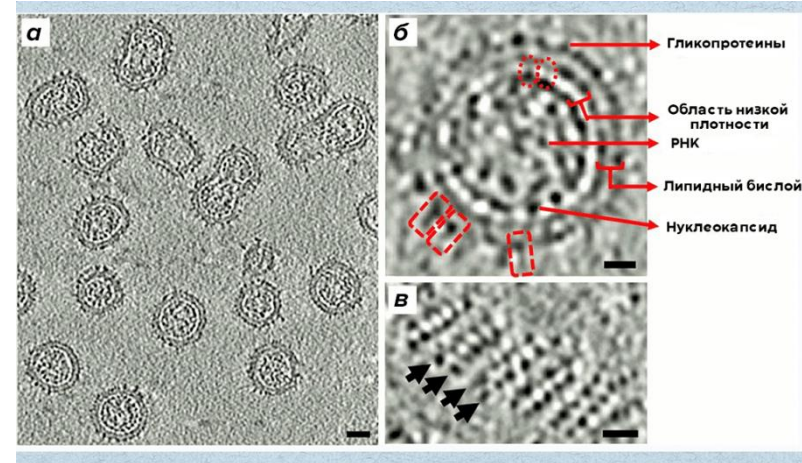
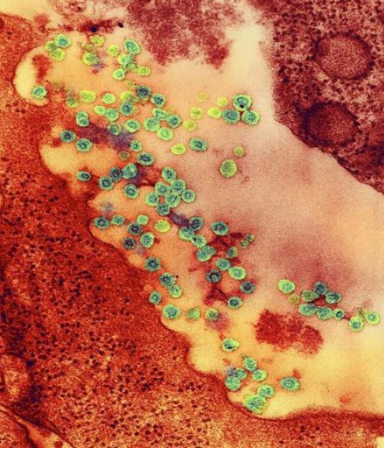


Краснуха

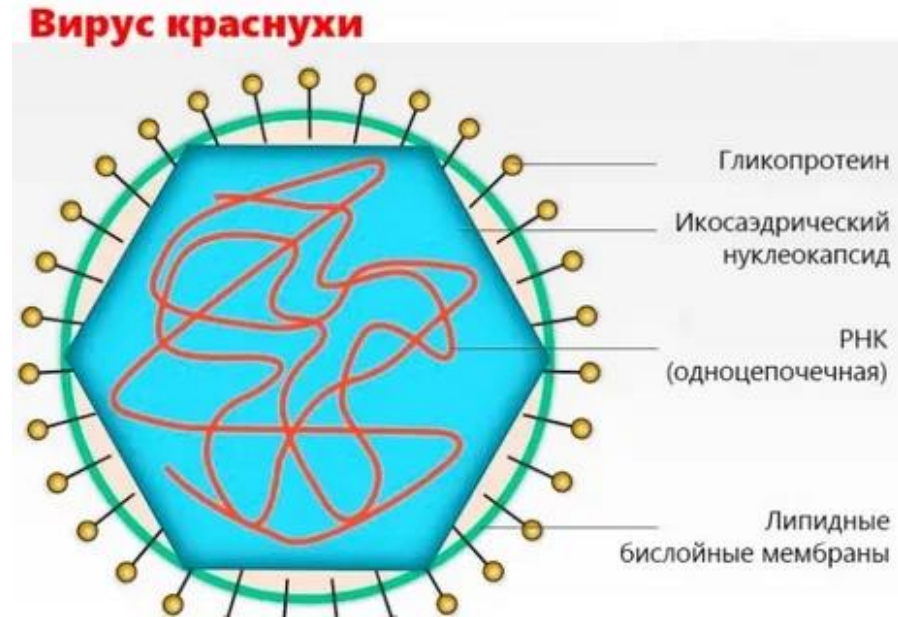
- Краснуха – вирусная инфекция, которая может вызвать аденопатию, сыпь и иногда системные симптомы, которые являются обычно умеренными и краткосрочными. Инфекция во время ранних сроков беременности может вызвать самопроизвольный аборт, мертворождение или врожденные дефекты.
- Краснуха вызывается РНК-вирусом, вирусом краснухи, который распространяется воздушно-капельным путем при близком контакте.



Вирус краснухи



- **Таксономия.**
- Семейство *Togaviridae*.
- Род *Rubivirus*.
- **Морфология.** Вирион вируса сферической форму. Геном вируса представлен одонитчатой плюс-нитевой РНК, окруженной капсидом с кубическим типом симметрии и внешней липидсодержащей оболочкой, на поверхности которой находятся шипы. В структуре вириона три белка: С, Е1 и Е2. Е1 и Е2— гликопротеины, или шипы, расположенные во внешней оболочке вириона.



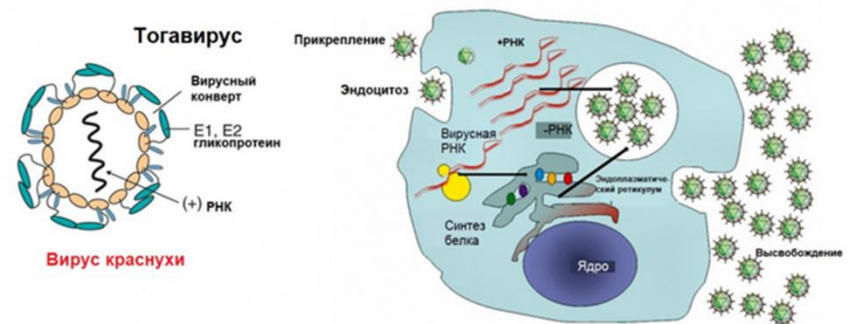
Антигенная структура. Вирус представлен одним серотипом. Он имеет внутренний нуклеокапсидный антиген С, выявляемый в РСК, и внешние антигены: Е2, выявляемый в РН, и Е1, или гемагглютинин, выявляемый в РГА и РТГА.

Культивирование и жизненный цикл

- **Культивирование.** В первичных культурах клеток вирус можно обнаружить по феномену интерференции, в качестве индуктора для суперинфекции используют вирус ЕСНО-11 и вирус везикулярного стоматита.
- Вирус краснухи вызывает развитие ЦПД и образование бляшек под агаровым покрытием лишь в некоторых перевиваемых культурах клеток: ВНК-21, Vero, RK-21, SIRC, а также в первичных культурах клеток из тканей человеческого плода. Наилучшей культурой для репродукции и выявления ЦПД являются клетки ВНК-21.
- Вирус размножается в цитоплазме клеток, вызывая очаговую деструкцию клеточного монослоя и образование цитоплазматических эозинофильных включений. Обладает нейраминидазной активностью.



Одноцепочечная РНК



- **Эпидемиология.** Факультативный возбудитель медленных вирусных инфекций. Антропоноз.
- **Источник** - человек, опасный со 2 половины инкубационного периода и в течение 7 дней с момента появления сыпи. Выделение вируса из организма происходит с носоглоточным секретом, а также с мочой и испражнениями.
- **Пути передачи:** воздушно-капельный и трансплацентарный.
- Вирус, персистирующий в организме больного с врожденной краснухой, обладает повышенной вирулентностью.
- **Клинические формы.** Две формы болезни: приобретенная и врожденная.

Эпидемиология, патогенез и симптомы

*Краснуха: патогенез



Симптомы Краснухи



Приобретённая краснуха

- **Приобретённая краснуха.** Входными воротами инфекции - слизистые оболочки верхних дыхательных путей → вирус в регионарные лимфатические узлы → размножается → поступает в кровь → разносится по органам → оседает в лимфатических узлах и эпителиальных клетках кожи → развивается иммунная воспалительная реакция, сопровождающаяся появлением пятнисто-папулезной сыпи.
- Инкубационный период — от 11 до 24 дней
- Проявления: незначительное повышение температуры и легкие катаральные симптомы → конъюнктивит → увеличение затылочных лимфатических узлов → пятнисто-папулезная сыпь, расположенная по всему телу.
- Вирус выделяется из организма больных с секретом слизистых оболочек верхних дыхательных путей, а также с мочой и фекалиями. Он исчезает из крови через двое суток после появления сыпи, но сохраняется в секрете слизистых оболочек верхних дыхательных путей в течение 2 недель.
- **Иммунитет.** Стойкий, напряженный. В ходе заболевания развивается вторичный иммунодефицит клеточного типа.



Врожденная краснуха

Врожденная краснуха — это медленная вирусная инфекция, развивающаяся в результате внутриутробного трансплацентарного

Синдром Грегга - синдром множественных пороков при врожденной краснухе включает:

- **поражения зрения** (катаракта, микрофтальмия, глаукома, пигментная ретинопатия, хориоретинит);
- **поражения слуха** (нейросенсорная глухота);
- **пороки сердца** (незаращение артериального протока, стеноз легочной артерии и дефект межжелудочковой перегородки)
- **краниофациальные поражения** (микроцефалия)



- **Проявления** - развитие катаракты, глухоты и пороков сердца. Особая опасность - заражение в 1 триместре беременности. Тератогенное действие обусловлено торможением митотической активности клеток, ишемией плода, цитопатогенным действием вируса на клетки плода.
- **Иммунитет** менее стоек, так как формирование его происходит в условиях незрелой иммунной системы плода.
- **Прогрессирующий краснушный панэнцефалит** — медленная вирусная инфекция, характеризующаяся комплексом прогрессирующих нарушений двигательной и умственной функции ЦНС, и завершающаяся летальным исходом.

Микробиологическая диагностика

- **Микробиологическая диагностика.** Выделение вируса из смывов со слизистой оболочки носа и зева, крови, мочи, реже — испражнений, а также внутренних органов погибших детей и на обнаружении антител в парных сыворотках и цереброспинальной жидкости при врожденной краснухе и прогрессирующем краснушном панэнцефалите.
- Выделение вируса путем заражения чувствительных клеток. Индикацию вируса осуществляют на основании интерференции с цитопатогенными вирусами или по обнаружению ЦПД и в РГА. Идентификацию вируса осуществляют в РН, РТГА, РИФ и ИФА. (Серодиагностика)
- Для обнаружения антител применяют РН, РСК, РТГА, ИФА. Диагностическое значение имеет четырехкратное и более увеличение титров антител в динамике заболевания, а также определение специфических IgM. Обнаружение антител у беременных. Если через 10—12 дней после об- щения беременной с источником инфекции у женщины регистрируется нарастание титров антигемагглютининов в парных сыворотках, а после 20-го дня определяются IgM, то это подтверждает первичное инфицирование и необходимость решения вопроса о прерывании беременности. Обнаружение у новорожденных специфических IgM свидетельствует о перенесенной внутриутробной инфекции

Специфическое лечение и профилактика

- **Специфическое лечение и профилактика.** Лечение симптоматическое. Специфического лечения нет.
- Профилактика: защита женщин детородного возраста от внутриутробного инфицирования плода, вакцинация против краснухи в возрасте 12 месяцев, ревакцинации детей в 6 лет и иммунизация девочек в 13 лет. Применяют живые и убитые вакцины. Живая вакцина, изготовленная на основе аттенуированных штаммов вируса. Для проведения вакцинации используют как ассоциированные вакцины (паротитно-коревая-краснушная вакцина, паротитно-краснушная вакцина), так и моновакцины.

Арбовирусы и робовирусы

- **Арбовирусы** (от [англ.](#) *arthropod-borne viruses*) — группа [вирусов](#), [переносчиками](#) которых являются [членистоногие](#). Арбовирусы имеют одноцепочечную [геномную РНК](#), двуцепочечную РНК ([реовирусы](#)) или двуцепочечную ДНК (в случае *Asfarvirus*) и могут [передаваться](#) от животных [человеку](#) через [членистоногих](#) и вызывать развитие таких заболеваний, как [энцефалит](#), [лихорадка Денге](#), [лихорадка паппатачи](#) и [жёлтая лихорадка](#).
- **Робовирусы** (от [англ.](#) *rodent-borne viruses*) — группа [вирусов](#), [переносчиками](#) которых являются [грызуны](#) и которые могут передаваться к человеку. К настоящему моменту известно два семейства робовирусов: [хантавирусы](#) и [аренавирусы](#).
- Как и в случае с [арбовирусами](#), робовирусы являются возбудителями [трансмиссивных болезней](#).

Арбовирусы и робовирусы

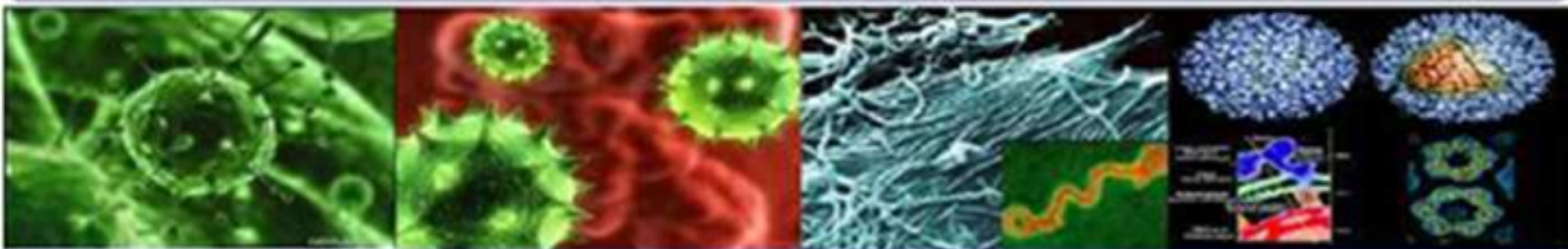
Арбовирусы – нетаксономическое собирательное понятие. В медицинском отношении наиболее важны представители семи семейств:

Аренавирусы

Буньявирусы

Филовирусы

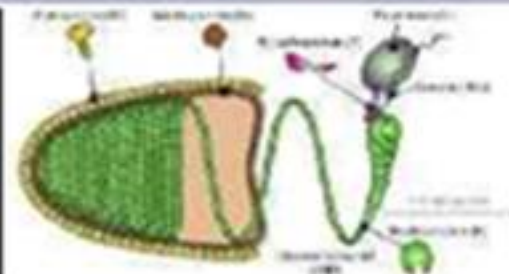
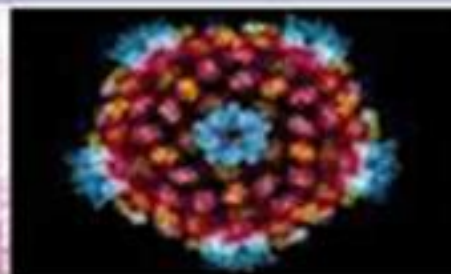
Тогавирусы



Флавивирусы

Реовирусы

Рабдовирусы



Экологическая группа арбо- и робовирусов: общие признаки

Арбовирусы

передаются
членистоногими
arthropod born viruses

Робовирусы

от грызунов –
нетрансмиссивным
путём
rodent born viruses

относительно лёгкие

- лихорадки
недифференцированного
типа (системные
лихорадочные состояния)

тяжёлые с высокой смертностью

- геморрагические
лихорадки
- энцефалиты

Животные – прокормители клещей

Дикие животные



Домашние животные



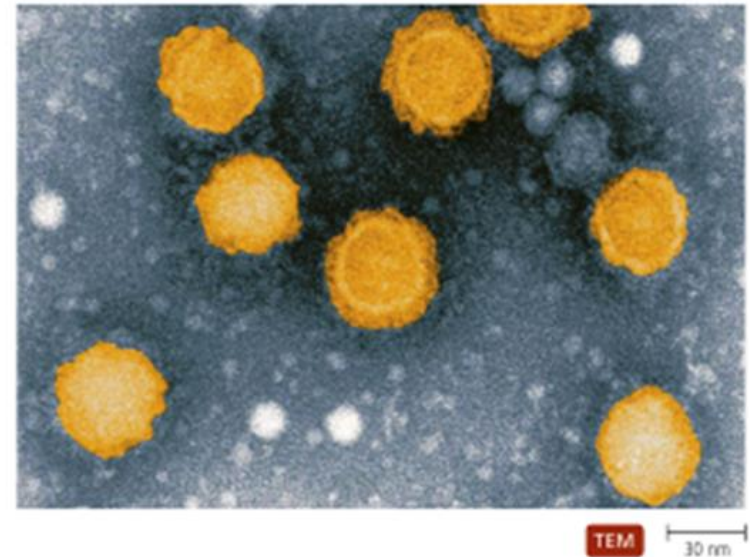
Эпидемиология. Резервуаром арбовирусов в природе являются теплокровные и холоднокровные животные, особенно птицы, грызуны и летучие мыши. Основной механизм передачи – кровяной трансмиссивный (через укус инфицированного переносчика – кровососущего членистоногого) комары, клещи, москиты. Для клещей характерно трансовариальное передача вируса

Переносчики арбовирусов



Тогавирусы (семейство Togaviridae)

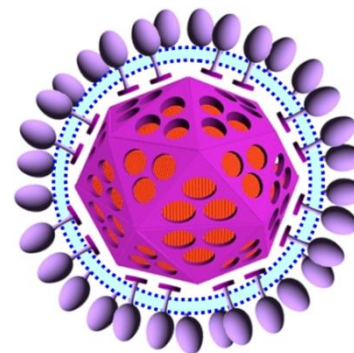
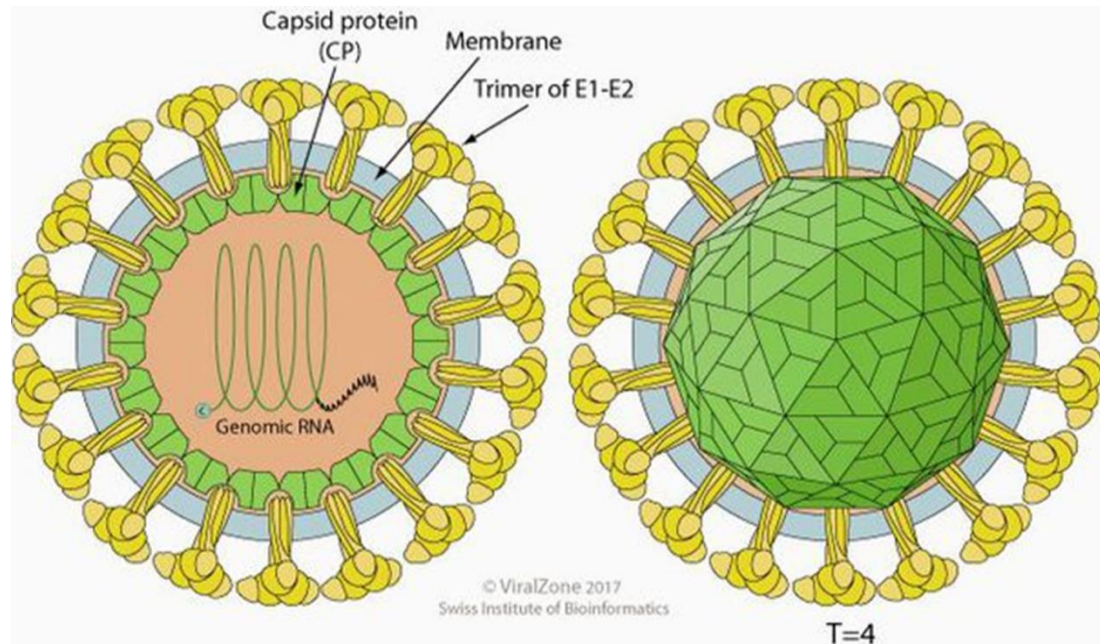
- Название семейства **Togaviridae** происходит от лат. **toga** - **плащ или накидка**, что отражает сложное строение вириона, наличие у вирусов внешней липидсодержащей оболочки (суперкапсида), окружающей РНП наподобие плаща.
- Семейство состоит из 4 родов, два из которых - **род Alphavirus** и **род Rubivirus** - играют роль в патологии у человека.
- **Альфовирусы** относятся к экологической группе арбовирусов. Типовым представителем рода является **вирус Синдбис (SIN)**.
- Род **Rubivirus** включает вирус краснухи, который передается воздушно-капельным путем и не относится к арбовирусам.



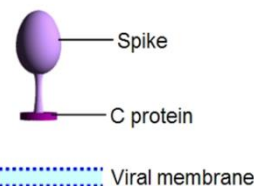
▲ **Figure 20.14** Togaviruses. Each virus has a closely appressed envelope around its capsid.

Структура тогавирусов

- Вирион тогавирусов — сферический диаметром **50-70 нм**.
- **Икосаэдрический капсид** окружен оболочкой со встроенными гликопротеиновыми шипами, включающими E1, E2, иногда E3: гликопротеин **E1 — гемагглютинин**; гликопротеин **E2 участвует в** прикреплении вируса к клетке и вызывает образование вируснейтрализующих антител.
- Геном вируса — **однонитевая линейная плюс- РНК**, которая связана с нуклеокапсидным белком С.
- Оболочка и нуклеокапсид скреплены с помощью белка С.



Togaviridae (e.g. *Alphavirus*, Semliki forest virus (SFV), Sindbis virus)



Репродукция тогавирусов

После проникновения в клетку вириона тогавируса синтезируется вирусная полимераза (РНК-зависимая РНК-полимераза), катализирующая образование (–) РНК на матрице (+)РНК .
Образующиеся цепи-РНК служат матрицей для синтеза двух **ТИПОВ (+) РНК** (полных и коротких цепей).

- Каждая (+)РНК превращается в большой полипептид, который подвергается последовательному расщеплению и переработке. Полная цепь (42 S) служит матрицей для синтеза вирусных полипептидов или используется для построения геномов дочерних популяций вируса; короткая цепь (26 S) кодирует белки капсида и два белка оболочки.
- Последние гликолизуются, расщепляются и интегрируются в клеточную мембрану, изменяя ее. Новые вирионы проходят через модифицированные части мембраны с образованием суперкапсида.



Род Alphavirus

- Alphavirus - единственный род семейства Togaviridae.
- Альфавирусы - это вирусы с одноцепочечным (+) геномом РНК.
- Существует 32 алфававируса, которые поражают млекопитающих, таких как люди, грызуны, рыбы, птицы и лошади, а также беспозвоночных.
- Алфававирусы включают 21 серотип;
- В, реакциях нейтрализации, радиоиммунной преципитации и РТГА они делятся на три антигенные группы.
 1. Комплекс вируса Западного энцефаломиелита лошадей (включая вирус Синдбиса),
 2. Вирусный комплекс Восточного энцефаломиелита лошадей
 3. Вирусный комплекс леса семлики;
- *Альфавирусы имеют следующие антигены:*
 - Типоспецифический суперкапсид гликопротеин E2-антитела против него нейтрализуют вирус;
 - Группоспецифический суперкапсид гликопротеин E1 (гемагглютинин);
 - Родовой антиген - белок нуклеокапсида С.

Важные с медицинской точки зрения альфавирусы

Важные с медицинской точки зрения альфавирусы			
Вирус	Человеческое заболевание	Природный резервуар среди позвоночных	Географическое распространение
Вирус Бармах Форест	•Лихорадка, недомогание, сыпь, •боль в суставах, болезненность мышц	Люди	Австралия
вирус чикунгунья	Сыпь, артрит	Приматы, люди	Африка, Латинская Америка, Индия , Юго-Восточная Азия
Вирус восточного лошадиного энцефалита	Энцефалит	Птицы	Америка
Вирус Маяро	Сыпь, артрит	Приматы, люди	Южная Америка
Вирус О'ньонг'ньонг	Сыпь, артрит	Приматы , Люди	Африка
Вирус реки Росс	Сыпь, артрит	Млекопитающие, люди	Австралия, южная часть Тихого океана
Вирус леса Семлики	Сыпь, артрит	Птицы	Африка
Вирус Синдбис	Сыпь, артрит	Птицы	Европа , Африка , Австралия
тонат вирус	Энцефалит	Люди	Южная Америка
Уна вирус	Сыпь, артрит	Приматы, люди	Южная Америка
Вирус венесуэльского лошадиного энцефалита	Энцефалит	Грызуны , лошади	Америка
Вирус западного энцефалита лошадей	Энцефалит	Птицы, млекопитающие	Северная Америка

Семейство Flaviviridae

Флавивирусы (от лат.-flavus –желтый из-за вируса желтой лихорадки) - вирусное семейство, относящееся к экологической группе РНК-содержащих арбовирусов (кроме вируса гепатита С).

В основном они циркулируют между членистоногими (клещи, комары) и млекопитающими (приматы, летучие мыши, грызуны, крупный рогатый скот).

При укусе инфицированного комара или клеща они могут передаваться людям, вызывая заболевания различной степени тяжести - от бессимптомных до опасных для жизни геморрагических лихорадок и энцефалитов (лихорадка Денге, лихорадка Западного Нила, лихорадка Зика, клещевой энцефалит, японский энцефалит, энцефалит Сент-Луиса и т. д.).).

Флавивирусы, имеющие медицинское значение, являются возбудителями следующих заболеваний:

**Желтая лихорадка,
Клещевой энцефалит,
Омская геморрагическая лих-ка,
Лихорадка Денге,
Японский энцефалит,
Лихорадка Зика**

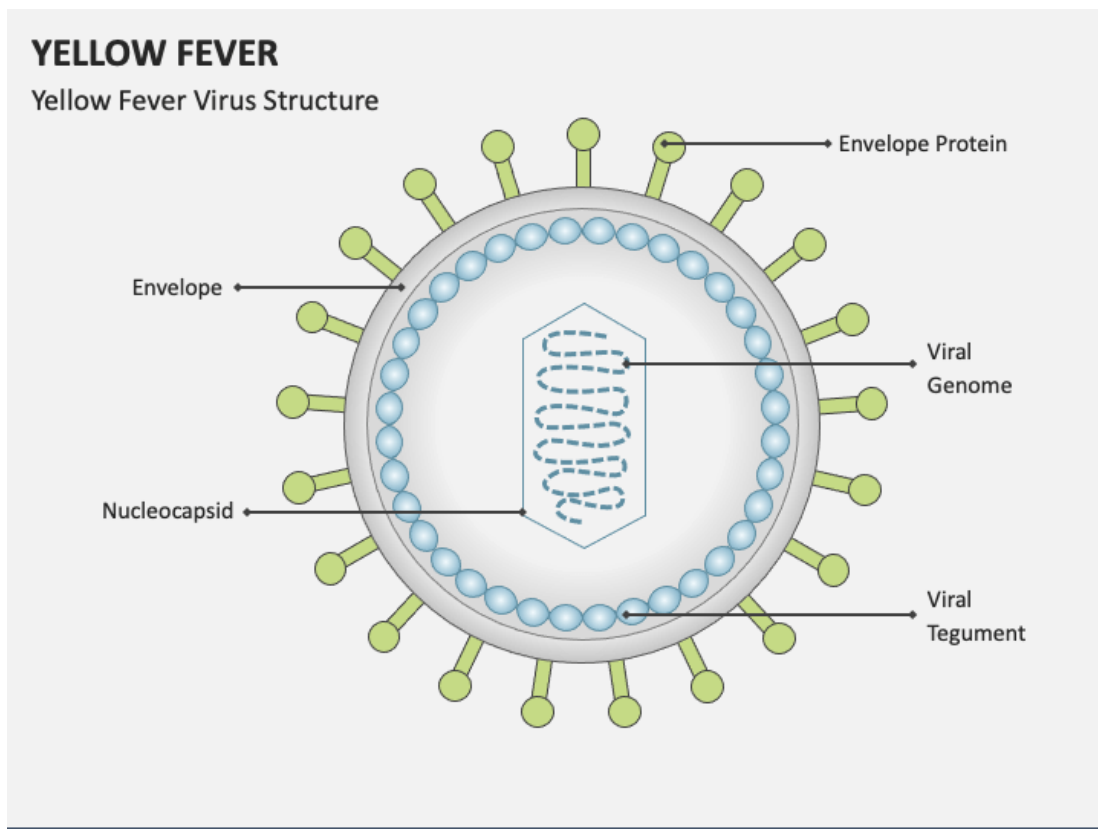
ЖЕЛТАЯ ЛИХОРАДКА (FEBRIS FLAVA) Желтая лихорадка (синонимы: Yellow fever — англ.; Gelbfieber — нем.; Fievrejaune — франц.; Fiebre amarilla, Vomito negro — исп.) — острое арбовирусное заболевание, передаваемое комарами, характеризуется лихорадкой, тяжелой интоксикацией, тромбогеморрагическим синдромом, поражением почек и печени.

Эндемичными очагами являются обширные территории Южной Америки (Боливия, Бразилия, Колумбия, Перу, Эквадор и др.), а также экваториальной Африки. Источником и резервуаром инфекции служат дикие животные (обезьяны, опоссумы, редко другие виды), а также больной человек. Переносчики — комары. Различают 2 типа желтой лихорадки: 1) городской (антропонозный) и 2) сельский (желтая лихорадка джунглей).



Вирус желтой лихорадки

Возбудителем заболевания является арбовирус **Viscerophilus tropicus** из семейства флавивирусов. Диаметр вирусных частиц составляет 17-25 Нм. В замороженном и высушенном виде его можно хранить длительное время (более года). Вирус уничтожается под воздействием нагревания до 60 °С, ультрафиолетовых лучей, эфира, хлорсодержащих препаратов и при воздействии обычных дезинфицирующих средств.



Эпидемиология.

Резервуар: Дикие животные (обезьяны, броненосцы, опоссумы, муравьеды, ежи, ленивцы) и больной человек.

Переносчиками вируса служат комары рода *Aedes* и *Haemagogus*.

Восприимчивость всеобщая.



Патогенез.

Вirus желтой лихорадки проникает с места укуса в регионарные лимфатические узлы, где он размножается в течение инкубационного периода.



Затем вирус поступает в кровь. Вирусемия длится 3-4 дня.



Вirus распространяется по организму гематогенно, поражая главным образом печень, почки, селезенку, костный мозг.

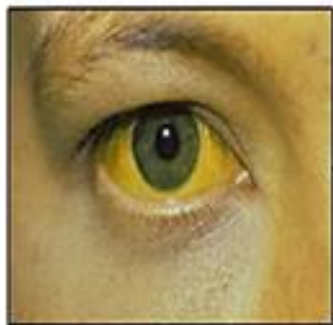
При патологоанатомических исследованиях обнаруживаются: геморрагии и дегенеративные изменения печени, почек, сердца. Кровь у погибших длительно не свертывается и скапливается в нижних участках тела.

Печень и почки увеличены в размерах, на разрезе отмечают признаки жирового перерождения.

Корковый и мозговой слои почек нечетко разделены друг от друга. Повсеместно имеются мелкоточечные кровоизлияния. Поражение почек при желтой лихорадке нередко является причиной летального исхода.



Желтая лихорадка



температура достигает
40-41°C, желтуха



гиперемия шеи и
верхней части груди



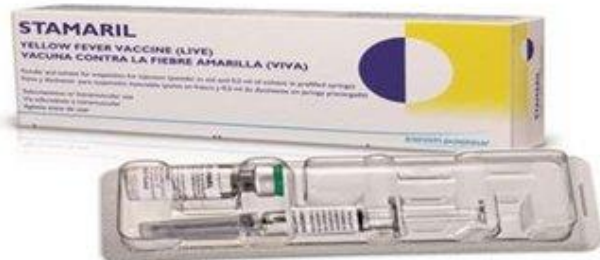
тяжелое поражение
почек

Главную опасность представляет городская желтая лихорадка, при которой резервуаром инфекции являются больные люди. Болезнь передается от человека к человеку через укус комара, при этом возникают тяжелые эпидемические ситуации. Желтая лихорадка является единственной карантинной арбовирусной инфекцией. Заболевание сопровождается лихорадочным состоянием, интоксикацией, геморрагическим синдромом, поражением печени и почек. Летальность составляет 40-50 %. Всем лицам, выезжающим в регионы, неблагополучные по желтой лихорадке, прививают живую вакцину (штамм 17Д, культивирование на куриных эмбрионах). Вакцина создает многолетний иммунитет.

Профилактика

- ✓ Проводят уничтожение комаров и мест их выплода, защиту от них помещений и использования индивидуальных средств защиты.
- ✓ В качестве средства иммунопрофилактики используется однократная иммунизация живой ослабленной вакциной, преимущественно из штамма 17D (0,5 мл в разведении 1:10 подкожно), лиц в возрасте от 9 мес. и старше проживающих на эндемичных территориях или намеревающихся посетить их, с ревакцинацией через 10 лет.

Вакцина создает напряженный иммунитет с 10-го дня после первичной вакцинации на протяжении 10 лет.



Клещевой энцефалит —
острая природно-очаговая
вирусная инфекция с
трансмиссивным
механизмом передачи и
преимущественным
поражением центральной
нервной системы.





Вирус клещевого энцефалита

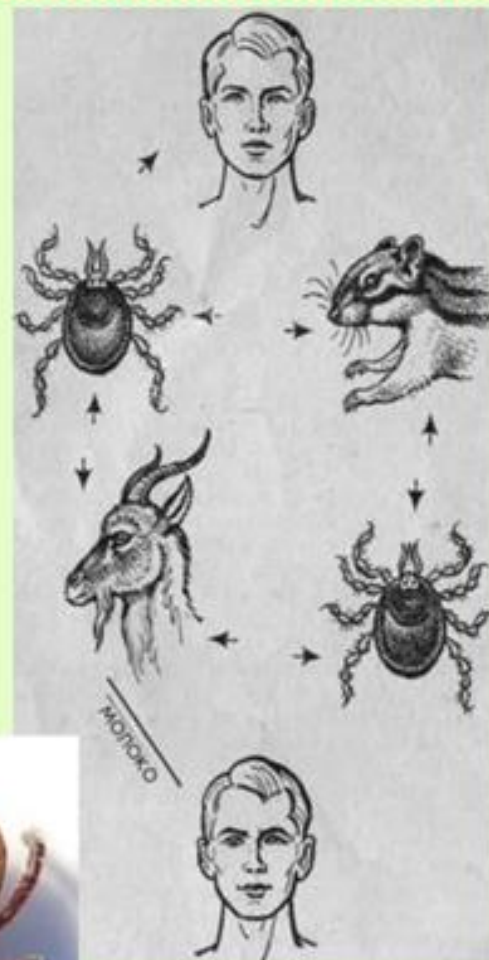


- Вирус клещевого энцефалита относится к роду *Flavivirus*, семейства *Flaviviridae* экологической группы арбовирусов.
- Вирус клещевого энцефалита имеет сферическую форму. Диаметр вирионов 40-60 Нм.
- Геном вируса клещевого энцефалита представлен одноцепочечной молекулой положительной РНК.
- Геном заключен в белковый капсид, который имеет кубический тип симметрии. Форма нуклеокапсид двадцатигранная. Нуклеокапсид содержит белок С.
- Снаружи нуклеокапсид покрыт суперкапсидом, состоящим из липидной мембраны и гликопротеиновых выступов.
- Гликопротеиновые выступы состоят из Е-белка.
- Суперкапсид также содержит М-белок.

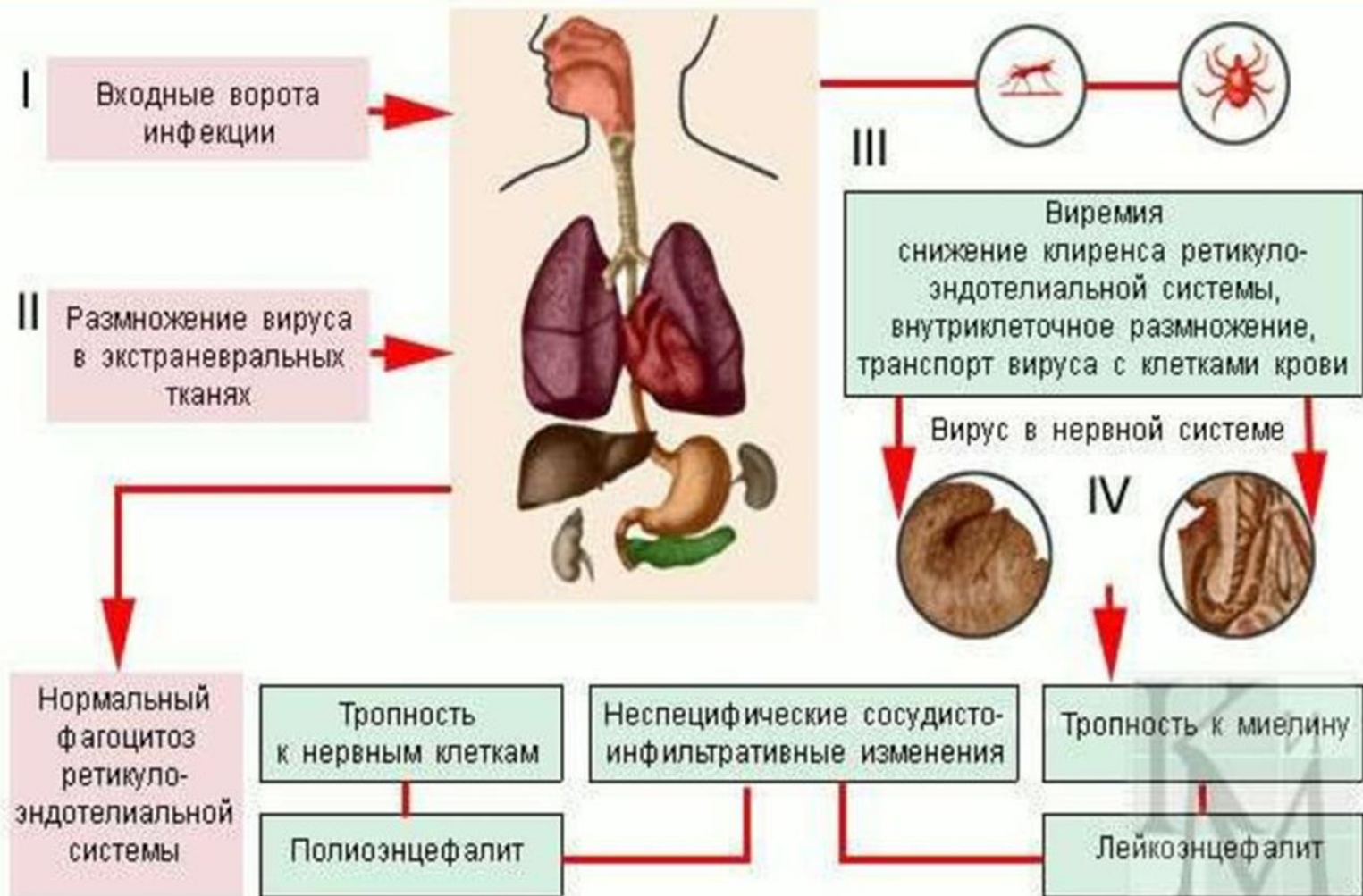
Источник инфекции – дикие животные.
Резервуар и переносчики – иксодовые клещи (*Ixodes persulcatus* и *Ixodes ricinus*).

Пути передачи инфекции:

- Трансмиссивный (при укусе клеща);
- Контаминационный;
- Алиментарный (сырое козье, коровье молоко и молочные продукты);
- Трансплацентарный.



Пути проникновения и распространения вируса энцефалита в организме.



Клиника клещевого энцефалита

- По степени тяжести клинических проявлений выделяют следующие клинические формы:
- **Легкая форма болезни** (абортивная) - лихорадочная, с преходящими признаками серозного менингита;
- **Средняя форма тяжести** - менингеальная;
- **Тяжелые формы** - паралитические (очаговые):
 - а) энцефалическая,
 - б) полиоэнцефаломиелическая,
 - в) полиомиелитическая.

Клиника клещевого энцефалита.

- **Инкубационный период** после укуса клеща - 7-21 день.
- Ощущается недомогание, боль в мышцах.
- **Острый период болезни** начинается сильной головной болью, рвотой, ознобом, высокой температурой (39-40°C).
- На этом фоне появляются менингеальные симптомы, нарушается сознание, развиваются вялые параличи мышц шеи, рук, плечевого пояса.
- Характерно свисание головы на грудь (**симптом «свисающей головы»**), плечи опущены, мышцы атрофированы, руки висят вдоль туловища.
- Иногда возникают спастические гемипарезы, эпилептиформные припадки.



Иммунитет

- После перенесения клещевого энцефалита остается стойкий постинфекционный гуморальный и клеточный иммунитет. Повторные случаи заболевания почти не встречаются.



Специфическая профилактика и лечение клещевого энцефалита

- Для специфической профилактики применяют инактивированную культуральную вакцину, состоящую из вируса клещевого энцефалита, выращенного в культуре клеток фибробластов куриного эмбриона и инактивированного формалином. Вакцинации подлежат лица, проживающие в очагах с высоким риском заражения, либо работающих в них.
- В случае экстренной профилактики в первые 3-4 дня после укуса клеща вводят специфический донорский или лошадиный иммуноглобулин, содержащий в высоком титре антитела против вируса клещевого энцефалита.

ОМСКАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА

Омская геморрагическая лихорадка (синоним: омская лихорадка, весенне-осенняя лихорадка) — инфекционная болезнь из группы геморрагических лихорадок, характеризующаяся умеренно выраженным геморрагическим синдромом, лихорадкой, поражением сердечно-сосудистой и нервной систем.

Природные очаги О. г. л., в которых в 1944—1950 гг. постоянно возникали заболевания, расположены в Западной Сибири к северу от Омска в лесостепной местности. С 1960 г. омская геморрагическая лихорадка регистрируется в прилежащих к Омской области районах Тюменской и Новосибирской областей. В настоящее время случаи заболевания регистрируются в очагах крайне редко.



Этиология

- Возбудитель О. г. л. — арбовирус семейства *Togaviridae*, антигенно близкий вирусу клещевого энцефалита.
- Он мало устойчив к воздействию повышенной температуры, жирорастворителей, обычных дезинфицирующих средств.



Вирус омской геморрагической лихорадки

- По антигенным свойствам близок вирусу клещевого энцефалита,
- Отличие – не проявляет нейротропных свойств,
- Размножается в культуре клеток без ЦПД, исключение клетки эмбриона свиньи (разрушение монослоя)

Вирус омской геморрагической лихорадки

Вирус выделен в 1947 г.

М.П.Чумаковым. По антигенным и биологическим свойствам близок к вирусу клещевого энцефалита.

ОМСКАЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА

- Природно-очаговое заболевание,
- Встречается на территории Западной Сибири,
- **Характерна сезонность:**
 - весенне-осенняя лихорадка связана с движением клещей,
 - осенне-зимний период – отлов ондатр,
- Природный хозяин и переносчик – клещ (норовый болотный и пастбищный),
- Естественный резервуар птицы, грызуны, особенно ондатра,
- Человек – тупиковое звено.

- Заболевание характеризуется поражением капилляров нервной системы и надпочечников, сопровождается кровотечениями, особенно носовыми. Болезнь обычно протекает добр



Омская геморрагическая лихорадка



гиперемия мягкого и
твёрдого неба



десны кровоточат



розеолезная сыпь

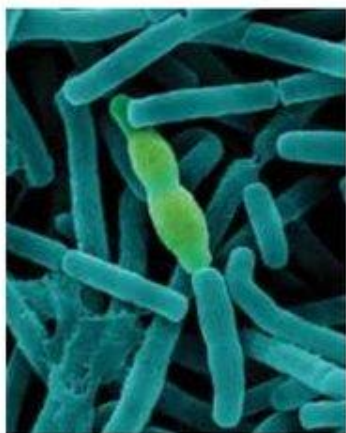


Японский энцефалит – японская лихорадка

- (комариный энцефалит) — острая вирусная природно-очаговая инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризуется **поражением ЦНС**, сосудов микроциркуляторного русла, интоксикацией и тяжелым течением.
- ***Резервуаром вируса в природе служат животные и птицы.***

Этиология

Возбудителем болезни является РНК-содержащий вирус японского энцефалита, относящийся к семейству Flaviviridae.



Различают два серологических подтипа:

- Пакаяма, выделенный из мозга человека в Японии в 1935 г.
- Джагар-01, выделенный от комаров в 1959 г.

Некоторые штаммы, обнаруженные позднее, в иммунологическом отношении занимают промежуточное положение между этими двумя подтипами.

Комариный энцефалит

- Причиной заболевания является передающийся комарами **флававирус**.
- Характерна **сезонность** возникновения с наибольшим числом случаев в сухую жаркую погоду.
- Считается самым распространенным арбовирусным энцефалитом в мире.
- Чаще всего он встречается в Японии и странах Юго-Восточной Азии.
- Заболевание **чаще** встречается **у детей**.
- **Летальность** при некоторых эпидемиях достигала **60 %**.



Патогенез комариного энцефалита

- Вирус проникает в организм человека через кожу при укусе комара со слюной насекомого.
- Далее вирус распространяется гематогенным путем и благодаря его нейротропности попадает в основном в паренхиму мозга, где он размножается и затем вторично выходит в кровь, распространяясь по различным органам и системам.
- Развиваются геморрагический капилляротоксикоз, серозно-геморрагическое воспаление и дегенеративно-некротические изменения во внутренних органах.
- В наибольшей степени поражается головной мозг, где развиваются явления менингоэнцефалита.

Симптомы

- Общая слабость
- Сильная головная боль
- Боль мышцах
- Нарушается сердечная деятельность
- Судорожные припадки
- Бульбарные параличи
- Менингвальный синдром



Лечение и профилактика комариного энцефалита

- В первые дни болезни эффективно повторное введение 20—30 мл сыворотки крови переболевших комариным энцефалитом или
- специфического γ -глобулина до 9—18 мл в сутки внутримышечно или внутривенно.
- Для специфической профилактики по эпидпоказаниям используют инаktivированную формалином вакцину из эмульсии мозга инфицированных мышей.
- Для пассивной иммунизации людей, укушенных комарами в эпидемичной местности, вводят однократно внутримышечно ГАММА -глобулин в дозе 0,05 мл/кг.

Японский энцефалит

- Для профилактики:
 - культуральная инаktivированная сорбированная вакцина из штамма Пекин-1,
 - Живая аттенуированная вакцина из дикого штамма SA14
- Лечение – в первые дни сыворотка переболевших или гетерологичный иммуноглобулин



Лихорадка денге



- ▶ Лихорадка Денге — острое трансмиссивное вирусное заболевание. Протекает с лихорадкой, интоксикацией, миалгией, артралгией, сыпью и увеличением лимфатических узлов. При некоторых вариантах лихорадки Денге развивается геморрагический синдром.

Определение

Лихорадка денге (костоломная лихорадка, суставная лихорадка, лихорадка жирафов, пятидневная лихорадка, семидневная лихорадка, финиковая болезнь) – **острая зооантропонозная арбовирусная инфекция, передающаяся трансмиссивно и протекающая в двух формах:**

Классическая лихорадка денге (DF), имеющая благоприятный прогноз и развивающаяся при первичном инфицировании;

Геморрагическая/шоковая лихорадка денге (DHF/DSS), которая развивается при повторном инфицировании другим серотипом вируса иммунных лиц.

Этиология лихорадки Денге

- Возбудителем лихорадки денге - Dengue-virus, относящийся к роду Flavivirus, семейства Togaviridae. Известно четыре серовара вируса: 1, 2, 3, 4. Они содержат РНК, термостабильный и термолабильный антигены.
- Вирус чувствителен к эфиру, термолабильный, погибает при температуре 50°C. При высушивании и замораживании в сыворотке крови больного при температуре – 70°C сохраняется в течение 8-10 лет.

Эпидемиология



- ❖ Источник инфекции – больной человек, обезьяна
- ❖ Переносчики – комары рода *Aedes* (*A. aegypti*, *A. albopictus* и др.)
- ❖ Ареал распространения заболевания – тропики и субтропики, ограниченные изотермами $+10^{\circ}\text{C}$, на территориях от 35°ю.ш. до 35°с.ш.
- ❖ Восприимчивость – чрезвычайно высокая (заражение происходит даже при однократном укусе)
- ❖ Заболеваемость увеличивается после сезона дождей, когда возрастает численность переносчика.



ПАТОГЕНЕЗ ЛИХОРАДКИ ДЕНГЕ



**МОСКИТ
AЕDЕS АЕGУРТІ**

1

УКУС ЧЕЛОВЕКА,
БОЛЬНОГО НА
ЛИХОРАДКУ ДЕНГЕ

2

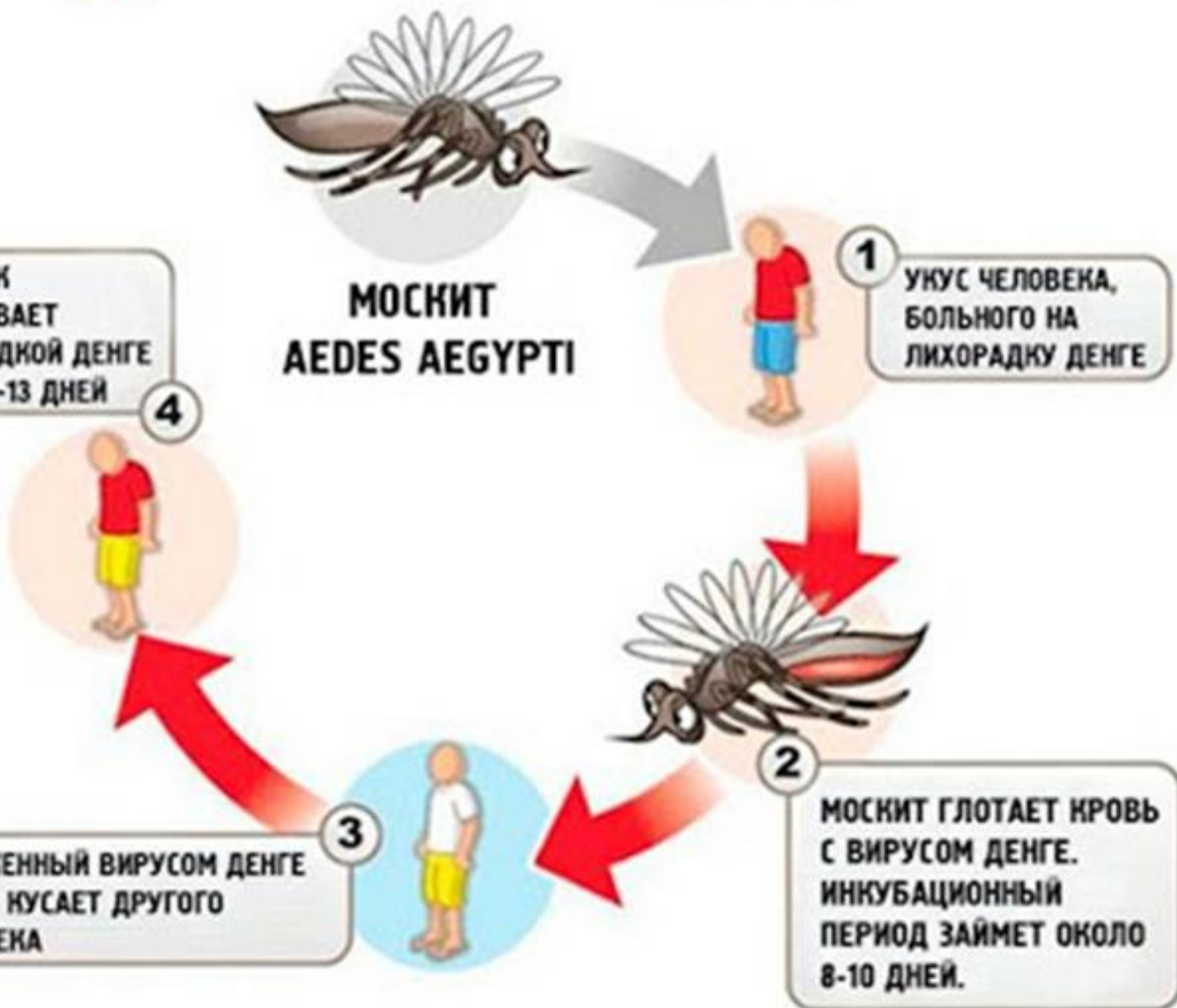
МОСКИТ ГЛОТАЕТ КРОВЬ
С ВИРУСОМ ДЕНГЕ.
ИНКУБАЦИОННЫЙ
ПЕРИОД ЗАЙМЕТ ОКОЛО
8-10 ДНЕЙ.

3

ЗАРАЖЕННЫЙ ВИРУСОМ ДЕНГЕ
КОМАР КУСАЕТ ДРУГОГО
ЧЕЛОВЕКА

4

ЧЕЛОВЕК
ЗАБОЛЕВАЕТ
ЛИХОРАДКОЙ ДЕНГЕ
ЧЕРЕЗ 4-13 ДНЕЙ



Симптоматика лихорадки ДЕНГЕ

Лихорадочная фаза
внезапный жар

головная
боль
выделения ротовой
и носовой полостей

критическая фаза

гипотония
(пониженное давление)
мокрота и отхаркивание
асцит
(брюшная водянка)
брюшное
кровотечение

стадия выздоровления
больной в полном
сознании

температура
приступами

зуд

низкий пульс

ломота
в мышцах
и суставах

тошнота
и рвота

сыпь

диарея

- Лихорадка денге относится к числу наиболее массовых арбовирусных. Заболевание характеризуется лихорадкой, суставными и мышечными болями, иногда сыпью, в тяжелых случаях – геморрагическим синдромом; летальность высокая.

49



Геморрагическая сыпь при лихорадке Денге



- ▶ анорексия (отказ от еды из-за отсутствия аппетита), адинамия, тошнота, головокружение,
- ▶ бессонница,
- ▶ покраснение и отечность лица, глаз, горла
- ▶ учащение пульса в начале заболевания
- ▶ различная зудящая сыпь



Профилактика

Специфическая профилактика

- **Dengvaxia® (CYD-TDV), разработанная компанией Sanofi Pasteur**
- **Еще около пяти потенциальных вариантов вакцины находятся на этапе клинической разработки**
- **Экспериментальная вакцина против лихорадки денге японской компании Takeda**



Phase III

Technical lifecycle

Recent approvals

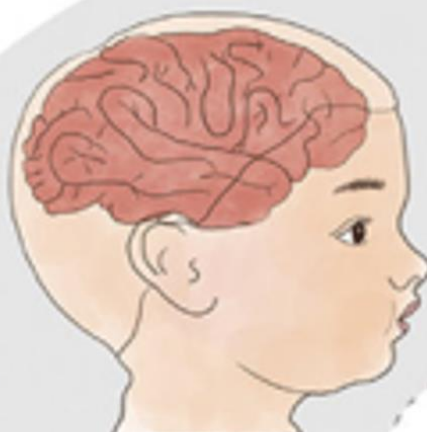
- ▶ Dengue - tetravalent (TAK-003)



Aedes aegypti
Aedes albopictus

Zika Virus

**Maternal
transmission**



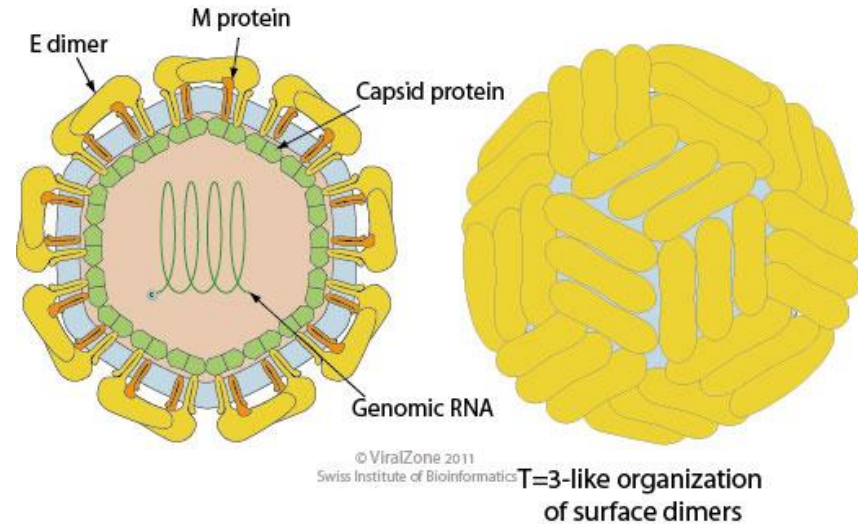
Normal



Microcephaly

Вирус лихорадки Зика

- **Вирус Зика (ZIKV)** относится к семейству **Flaviviridae**, роду **Flavivirus**.
- По своим морфологическим характеристикам вирус Зика является типичным представителем семейства. Вирион вируса Зика имеет диаметр порядка 50 нм и окружен липидной мембраной.
- Переносчиком вируса являются комары рода *Aedes*.
- У людей с болезнью, вызванной вирусом Зика, обычно наблюдается лихорадка, кожная сыпь и конъюнктивит, а также боль в мышцах и суставах, недомогание и головная боль. Эти симптомы обычно сохраняются в течение двух — семи дней.
- Вирус наиболее опасен для беременных женщин, так как вызывает у плода микроцефалию с потенциальными тяжелыми поражениями мозга.

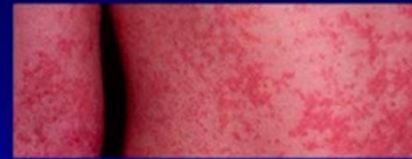


Эпидемиология

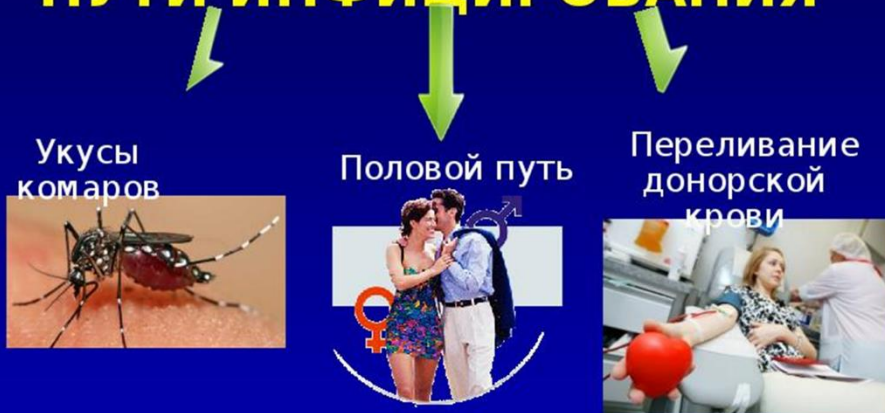
- Механизм передачи – трансмиссивный (через укусы комаров рода *Aedes*, чаще всего *Aedes aegypti*), предполагаются половой, вертикальный (трансплацентарный путь), гемоконтактный.
- Комары заражаются, кусая человека, инфицированного вирусом. Далее они передают инфекцию через укусы здоровым людям.
- Источник инфекции и резервуар в дикой природе остаются неизвестными. Наиболее вероятно, что люди являются источником инфекции как минимум во время острых проявлений заболевания.
- Возможно вирус инфицирует дендритные клетки, располагающиеся в различных органах и тканях организма.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- незначительные головные боли;
- общее недомогание;
- зудящая макулярная или папулезная сыпь на коже (сначала сыпь появляется на лице и затем распространяется по всему телу);
- лихорадка;
- боль в мышцах и суставах с возможным отеком мелких суставов;
- гиперемия и воспаление конъюнктивы (конъюнктивит);
- боль в области орбит глаз;
- непереносимость яркого света.



ПУТИ ИНФИЦИРОВАНИЯ



Инкубационный период болезни, вызванной вирусом Зика, составляет 2-3 суток.



Тератогенное действие вируса

Вирус Зика передается через фетоплацентарный барьер при беременности, что провоцирует внутриутробное поражение плода с развитием тяжелой неврологической органической патологии, проявляющейся **микроцефалией**.



ДИАГНОСТИКА

- ПЦР-диагностика
- Серологические тесты, которые включают:
 - иммунофлюоресцентное исследование крови ;
 - иммуноферментное исследование крови (определение антител IgM и IgG).

ЛЕЧЕНИЕ

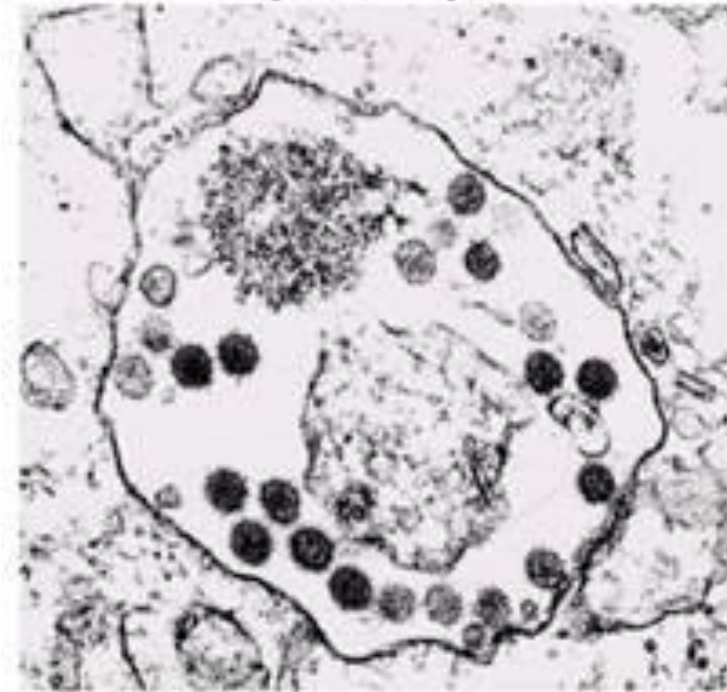
- Этиотропного лечения нет.
- Симптоматическая терапия (анальгетики, антипиретики, кроме аспирина).
- По показаниям - дезинтоксикационная терапия глюкозо-солевыми растворами.
- Вакцина против вируса Зика в стадии разработки.



Буньявирусы

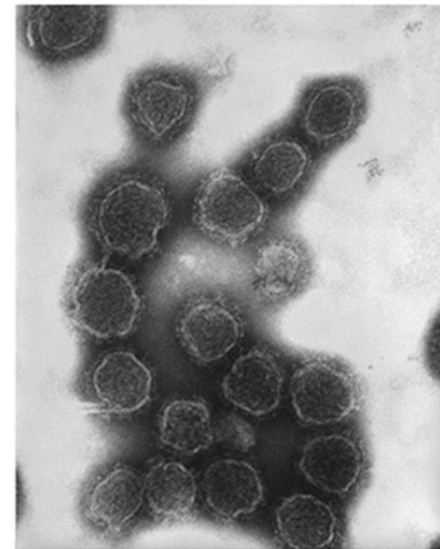
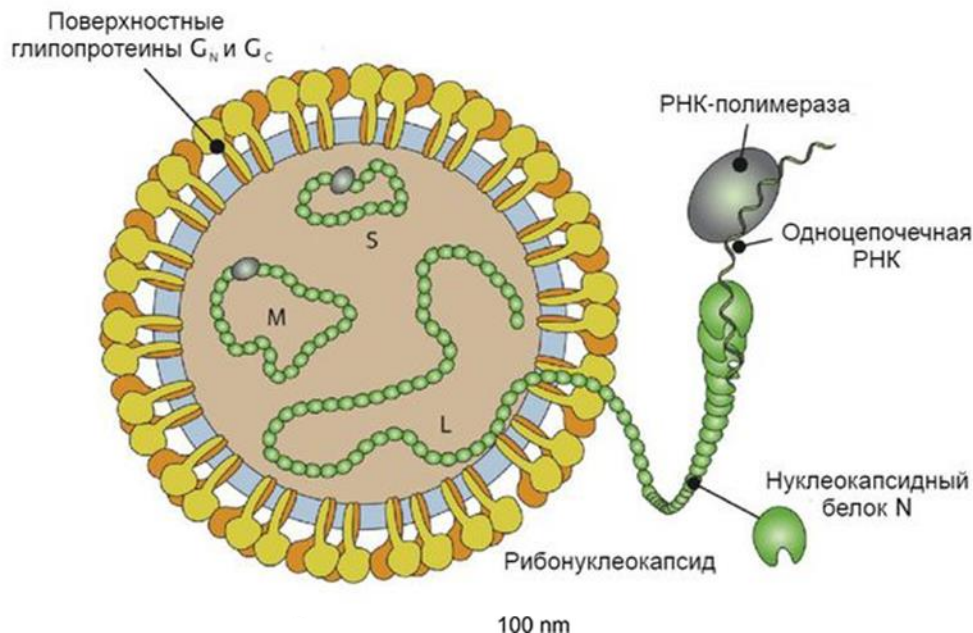
- **Bunyavirales** (лат., от названия местности Буньямвера в Уганде — порядок вирусов, выделенный в 2016 году.
- Геном представлен одноцепочечными (-)РНК (большинство родов) или (+/-)РНК. Обнаружены у членистоногих, грызунов и других млекопитающих, некоторые вирусы данного порядка могут заражать людей, некоторые — растения.
- Представители Bunyavirales являются трансмиссивными вирусами. За исключением хантавирусов, передача вируса происходит при помощи членистоногого (из числа клещей, москиты, комары). Вероятность инфекции зависит от времени года, например, вирусы, передающиеся комарами, чаще вызывают заражение в летние месяцы.
- На май 2020 года в порядок включают 12 семейств.

Рисунок 2. Буньявирусы в клеточной культуре.
Электронная микроскопия



Морфология буньявирусов

- Вирионы имеют овальную или сферическую форму, диаметр **80-120 нм**. Это сложные **РНК-геномные вирусы**, содержащие **три внутренних нуклеокапсида** со спиральным типом симметрии. Каждый нуклеокапсид состоит из нуклеокапсидного белка N, уникальной одноцепочечной минус-РНК и фермента транскриптазы (РНК-зависимой РНК-полимеразы). **Три сегмента РНК**, связанные с нуклеокапсидом, обозначают по размерам как **L (long)** - большой, **M (medium)** - средний и **S (small)** - малый. Буньявирусы **не содержат М-белка**, поэтому они более пластичны. Вирион окружен **липопротеидной оболочкой**, на поверхности которой находятся шипы - гликопротеины **G_N** и **G_C**.

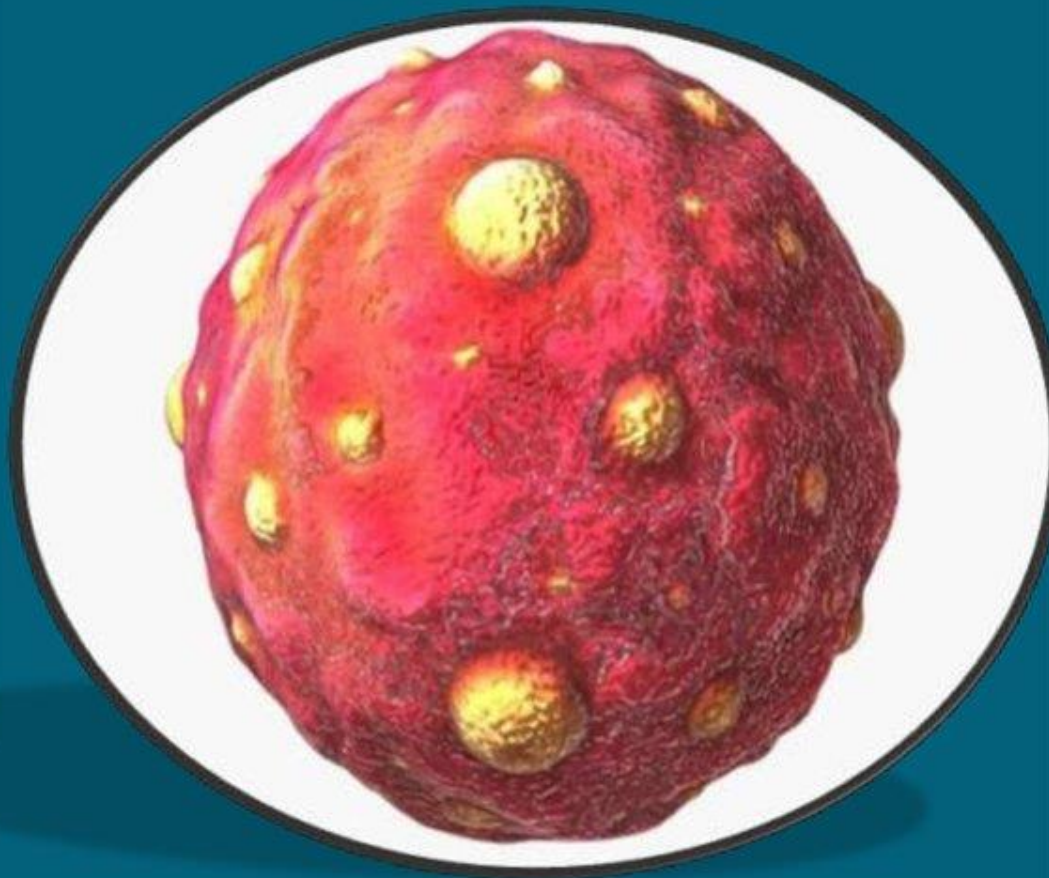


Буньявирусы, вызывающие заболевания у людей

- **Семейство: Peribunyaviridae.** Калифорнийский энцефалит вирус, Ли - Кросс вирус энцефалита, Джеймстаун вирус Каньона и вирус зайца снегоступов, переносчик комары.
- **Семейство: Hantaviridae.** Резервуар **хантавируса:** мелкие млекопитающие или грызуны. Переносчик: аэрозольные экскременты этих млекопитающих.
- **Семейство Nairoviridae.** Резервуар и переносчик **Крымско-Конго геморрагической лихорадки:** клещи, амплифицирующие хозяева и переносчик: мелкие млекопитающие, домашние млекопитающие.
- **Семейство: Phenuiviridae.** Резервуар лихорадки Рифт-Валли: летучие мыши. Переносчик: комары. Хозяева: мелкие млекопитающие, домашние млекопитающие.
- **Семейство: Peribunyaviridae.** Резервуар лихорадки Бвамба: обезьяны. Переносчик: комары, усиливающие хозяева: ослы.
- **Семейство: Arenaviridae.** Сильная лихорадка с синдромом тромбоцитопении. Резервуар **лихорадки Ласса** и аргентинской геморрагической лихорадки: грызуны, переносчики: аэрозольные экскременты этих млекопитающих.

ХАНТАВИРУСЫ

Хантавирусы — род вирусов, передающийся человеку при контакте с грызунами или продуктами их жизнедеятельности. Хантавирусы вызывают различные болезни, относящиеся к таким группам заболеваний, как «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом» (смертность в среднем 12%) и «хантавирусный кардиопульмональный синдром» (смертность до 36%). Первая крупная вспышка заболевания, вызванная хантавирусами и известная как «Корейская геморрагическая лихорадка», произошла во время корейской войны (1950–1953). Тогда более 3 000 американских и корейских солдат ощутили на себе воздействие неизвестного на то время вируса вызывавшего внутреннее кровотечение и нарушение функций почек. Интересно, что именно этот вирус считается вероятной причиной возникновения эпидемии в XVI веке, которая истребила народность ацтеков.



Эпидемиология хантавирусов

- Хантавирусы являются **робовирусами**, то есть их распространение происходит через грызунов. Кроме того, известны случаи, когда заражение происходило после укуса некоторых видов насекомоядных летучих мышей.
- Чаще всего заражение человека хантавирусом происходит при контакте с грызунами или продуктами их жизнедеятельности (моча, слюна, лёгочный секрет и помёт). Чаще заражение происходит в тёплые и засушливые времена года, когда люди в большом количестве выходят на прогулки в лес.
- Вирус попадает в организм человека различными путями:
 - *Вдыхание микрочастичек помёта вместе с пылью в воздухе, например, при проникновении в заброшенные или законсервированные помещения, в том числе амбары, гаражи и склады.*
 - *Употребление загрязнённой мочой воды и еды.*
 - *Непосредственный контакт с носителем (укус грызуна) — наименьшая вероятность передачи этого вируса.*
- Передача заболевания от человека к человеку не характерна для хантавирусов. Тем не менее такие случаи встречаются, но зафиксированы только на территории Аргентины и Чили.

Патогенез

- Внедрение вируса происходит через слизистые оболочки дыхательных путей и пищеварительного тракта, а также через поврежденную кожу
- Вирусы попадают в кровеносное русло, развивается вирусемия
 - Вирусы обладают тропизмом к эндотелию сосудов. Наблюдается поражение артериол, капилляров, венул с развитием деструктивно-некротических процессов в оболочках сосудов

Клинические проявления

- Глобально можно выделить две крупные категории: хантавирусы Старого Света и хантавирусы Нового Света.
- **Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом**
- Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — группа клинически схожих заболеваний, вызываемых различными видами хантавирусов на территории Старого Света. Среди них можно назвать: Hantaan orthohantavirus, Puumala orthohantavirus, Dobrava-Belgrade orthohantavirus и Khabarovsk orthohantavirus. Смертность от этого заболевания в среднем составляет около 12 %.
- **Хантавирусный кардиопульмональный синдром**
- Хантавирусный кардиопульмональный синдром — аналогичная группа клинически схожих заболеваний, которые встречаются на территории Северной и Южной Америки. К этой группе вирусов относятся такие виды, как Andes orthohantavirus, Laguna Negra orthohantavirus, Rio Segundo virus и Sin Nombre orthohantavirus. Смертность данного заболевания в среднем составляет до 36 %, хотя в некоторых случаях доходила до 60 %.

ХАНТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

ХКЛС

Хантавирусный
кардиолегочный
синдром

Син-
Номбре

Андес, Байо...



ГЛПС

Геморрагическая лихорадка с
почечным синдромом

Амур

Хантаан

Пуумала

Сеул

Добрава-Белград



Специфическая лабораторная диагностика ГЛПС



- **Иммуноферментный анализ (ИФА)** - определение IgM к вирусу ГЛПС
- **Метод флюоресцирующих антител (МФА или РНИФ)** - парные сыворотки (в первые дни болезни с интервалом 3-4 дня) нарастание титра антител в 4 раза подтверждает диагноз ГЛПС.

**Серологическая подтверждаемость
клинического диагноза достигает 96-98%.**

- **ПЦР**

Специфическая профилактика хантавирусной инфекции. ВАКЦИНЫ



Лицензированные:

1. “HANTAVAX”, Ю.Корея, мозговая – защищает от вирусов Хантаан, Сеул
2. Вакцина КНДР, мозговая – защищает от вирусов Хантаан, Сеул
3. Вакцины КНР, мозговая, культуральная – защищают от вирусов Хантаан, Сеул

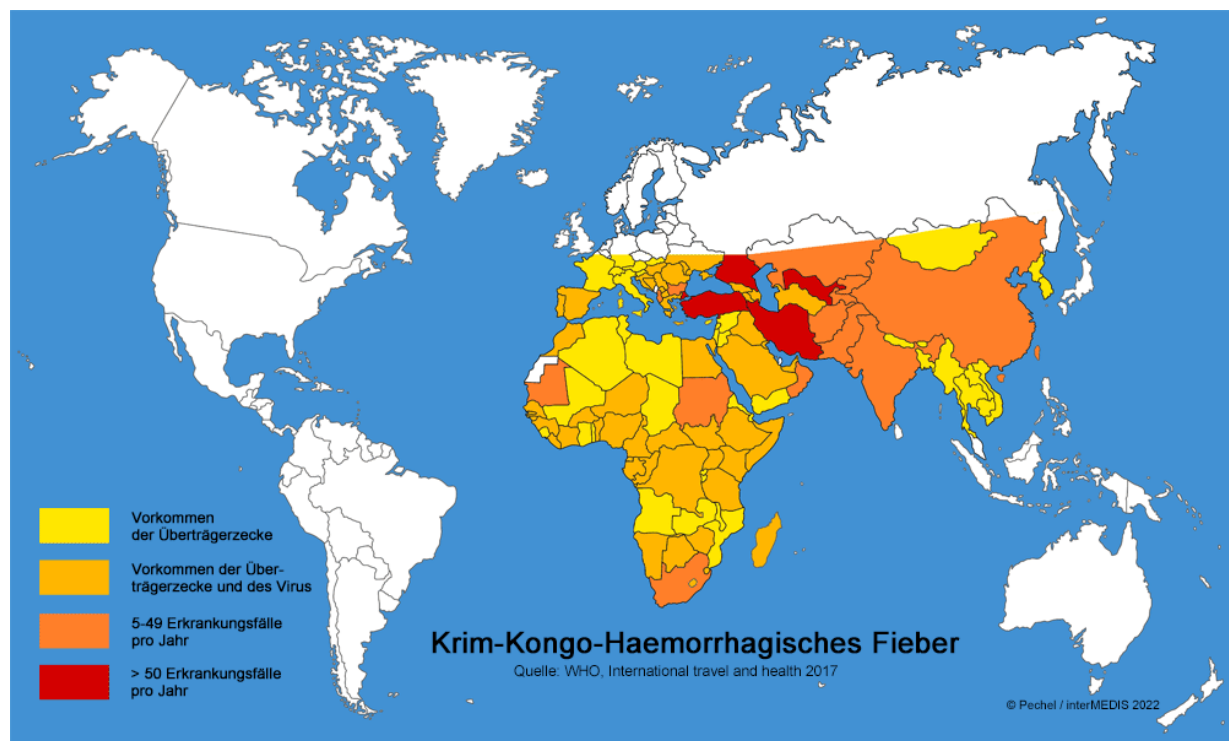
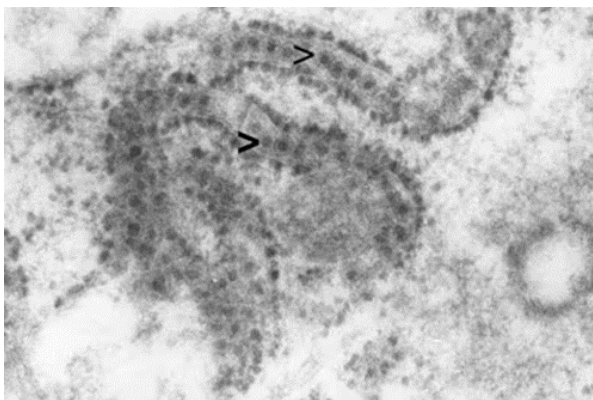
Генно-инженерные (США) на основе:

1. субклонированных кДНК, представляющих М и S сегменты РНК хантавируса Hantaan, встроенных в геном вируса осповакцины и геном вируса Синдбис.
2. субклонированных кДНК, представляющих М и S сегменты РНК хантавирусов Seoul и Sin Nombre, встроенных в геном цитомегаловируса
3. «ДНК-голая» вакцина для вируса Seoul



Конго-крымская геморрагическая лихорадка

- Конго-крымская геморрагическая лихорадка (лат. *febris haemorrhagica crimiana*, син. **среднеазиатская геморрагическая лихорадка**) — острое инфекционное заболевание человека, передающееся через укусы клещей, вызываемое вирусом Конго-крымской геморрагической лихорадки.
- Заболевание характеризуется лихорадкой, выраженной интоксикацией и кровοизлияниями на коже и внутренних органах.
- Впервые выявлено в 1944 году в Крыму. Возбудитель выявлен в 1945-м. В 1956 году в Конго было выявлено схожее заболевание. Исследования этого вируса установили его полную идентичность с вирусом, обнаруженным в Крыму.

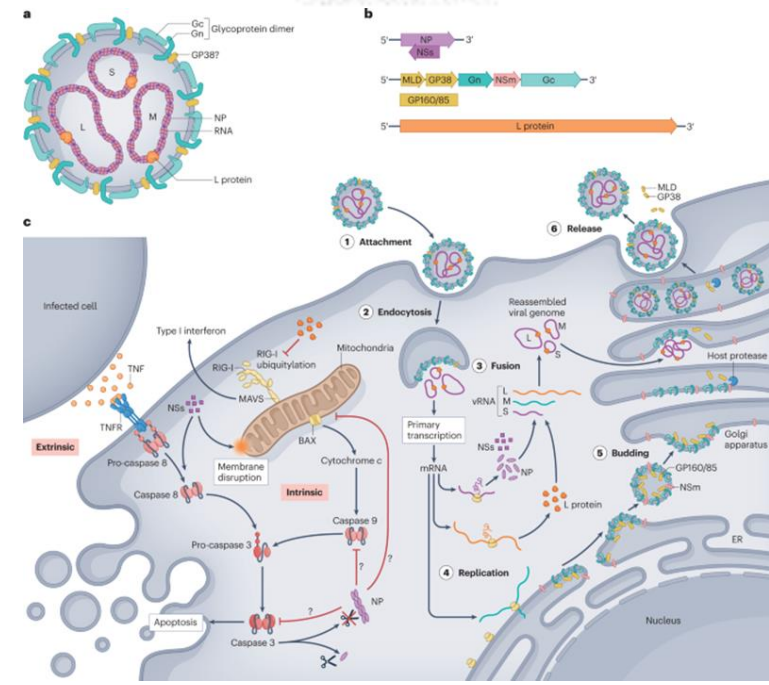
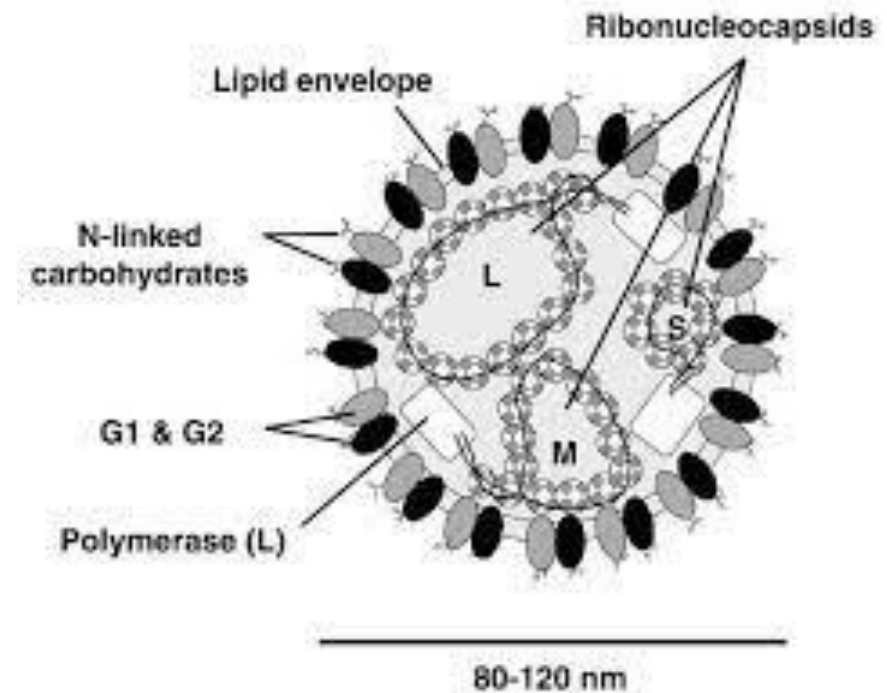


Конго-крымская геморрагическая лихорадка - основные факты (ВОЗ, май 2022 г)

- Вирус Конго-крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ) вызывает ряд вспышек вирусной геморрагической лихорадки.
- Коэффициент летальности во время вспышек ККГЛ достигает 40%.
- Вирус передается людям, в основном, от клещей и домашнего скота. Передача от человека человеку может происходить в результате тесного контакта с кровью, выделениями, органами или другими жидкостями организма инфицированных людей.
- ККГЛ является эндемической в Африке, на Балканах, на Ближнем Востоке и в Азии, в странах к югу от 50-й параллели северной широты.
- Какой-либо вакцины для людей или животных не существует.

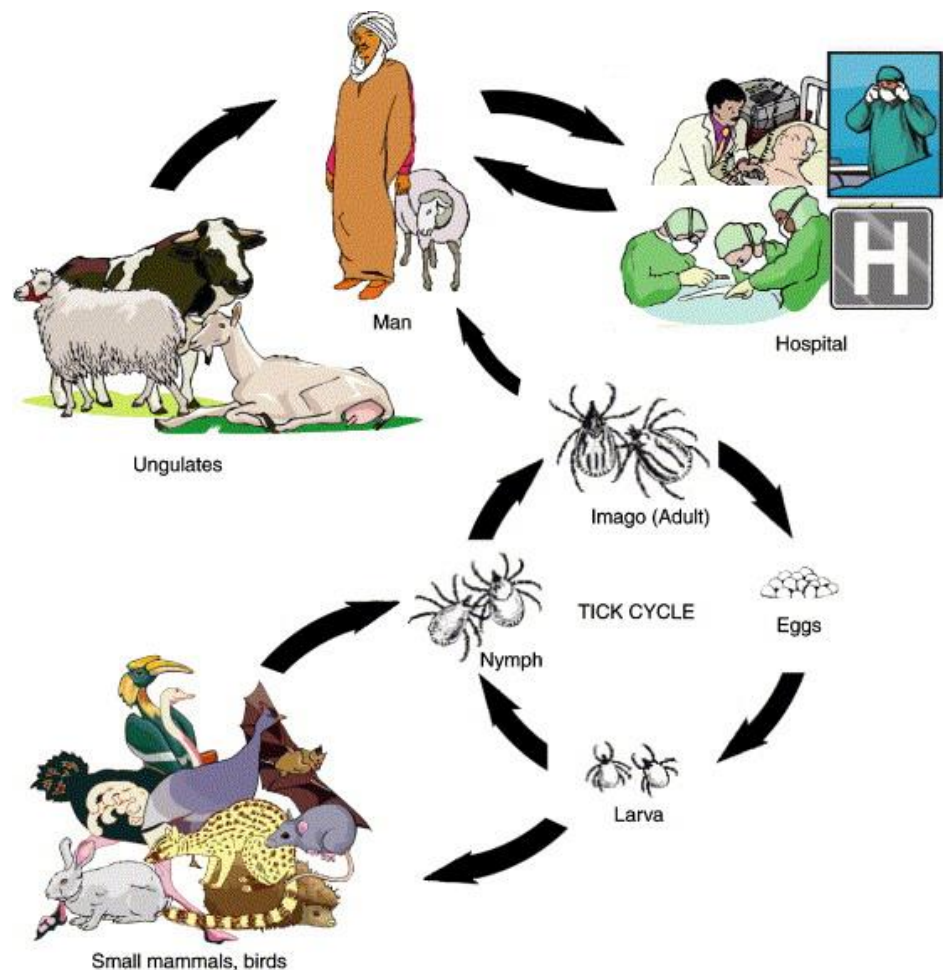
Вир​ус Конго-крымской геморрагической лихорадки

- Вир​ус Конго-крымской геморрагической лихорадки ([лат.](#) *Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonairovirus*, ранее *Crimean-Congo hemorrhagic fever virus*) относится к роду *Orthonairovirus* (семейства *Nairoviridae*) порядка *Bunyavirales* из группы [арбовирусов](#).
- Вир​ионы сферические, диаметр 92—96 нм, окружены липидосодержащей оболочкой.
- Наиболее чувствительны к вирусу культуры клеток почек эмбриона свиней, сирийских хомячков и обезьян.
- Плохо устойчив в окружающей среде. При кипячении вирус погибает мгновенно, при 37 °C — через 20 часов, при 45 °C — через 2 часа. В высушенном состоянии вирус остается жизнеспособным свыше 2 лет.
- В пораженных клетках локализуется преимущественно в цитоплазме.



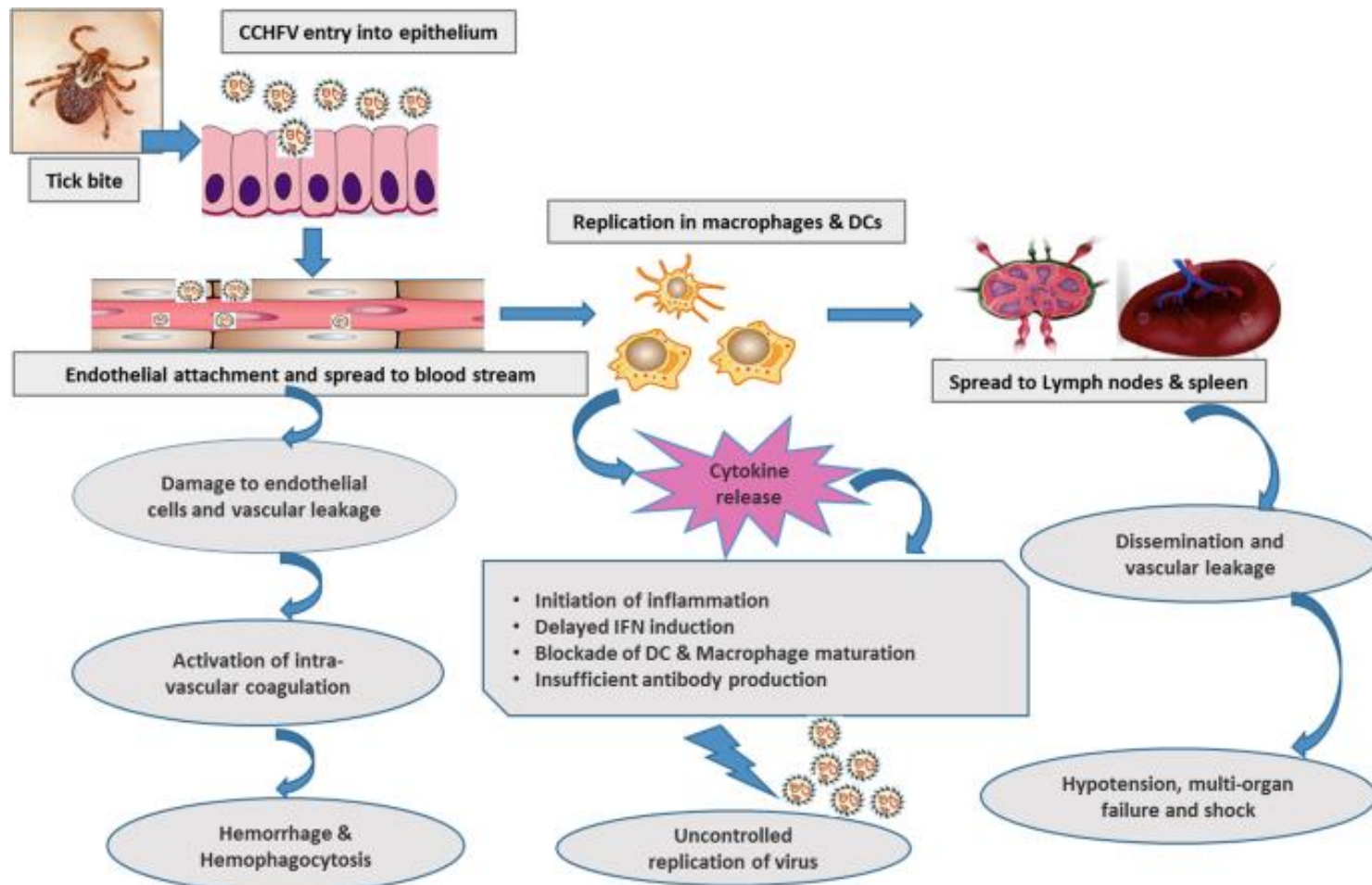
Эпидемиология

- Природный резервуар возбудителя — грызуны, крупный и мелкий рогатый скот, птицы, дикие виды млекопитающих, также сами клещи, способные передавать вирус потомству через яйца, и являющиеся вирусоносителями пожизненно.
- Источник возбудителя — больной человек или инфицированное животное. Вирус передаётся при укусе клеща либо проведении медицинских процедур, связанных с инъекциями или забором крови.
- Основные переносчики — клещи *Hyalomma marginatus*, *Dermacentor marginatus*, *Ixodes ricinus*.
- В 80 % случаев заболевают лица в возрасте от 20 до 60 лет.



Патогенез. До конца не изучен. Воротами инфекции является кожа в месте укуса клеща или мелкие повреждения кожи, оказавшиеся в контакте с кровью больных при внутривенных манипуляциях (например, при заборе крови для анализов, выполненном без должных предосторожностей). При укусе клеща местные изменения не выражены. Вирус проникает в кровь и накапливается в клетках [ретикулоэндотелиальной системы](#).

При второй стадии заболевания, после [репликации вируса](#) и массовом выходе новых вирусов из клеток в кровь, наблюдается общая тяжёлая интоксикация организма, поражается эндотелий сосудов, увеличивается их проницаемость, развивается геморрагический диатез (кровоизлияния на коже и слизистых оболочках, во внутренних органах).



Клиническая картина

Инкубационный период от одного до 14 дней.

Чаще 2-9 дней.

Продромальный период отсутствует.

Болезнь развивается остро. На первой стадии резко, за короткое время повышается температура до 39-40 градусов по Цельсию и выше, начинается головная боль, озноб, иногда очень сильный, покраснение лица, слизистых оболочек.

Возникают признаки общей интоксикации организма (сильная слабость, боли в мышцах, суставах, тошнота, рвота). Через 2-4 дня начинается вторая, геморрагическая стадия заболевания.

Состояние больного резко ухудшается.

Появляются кровоизлияния на коже и слизистых оболочках в виде сыпи, пятен, гематом.

Наблюдается повышенная кровоточивость десен, мест инъекций. Возможны носовые, маточные кровотечения. Начинаются боли в животе, печени, понос, рвота, возможна желтуха, олигурия. Заболевание длится 10-12 дней, но больные остаются сильно истощенными еще на протяжении 1-2 месяцев.

Как осложнения могут наблюдаться сепсис, отек легкого, очаговая пневмония, острая почечная недостаточность, отит, тромбофлебиты.

Летальность составляет от 2 до 50 %.

Больные с КГЛ



Диагностика

- Инфицирование вирусом ККГЛ может быть диагностировано несколькими различными лабораторными тестами:
 - иммуноферментный анализ (ИФА);
 - выявление антигенов;
 - сывороточная нейтрализация;
 - полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР);
 - изоляция вируса в клеточных культурах.

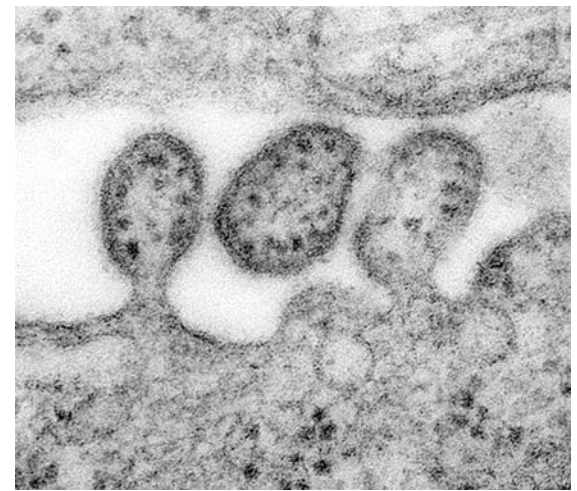
Тестирование образцов пациентов представляет чрезвычайно высокий биологический риск, и его следует проводить только в условиях максимальной биобезопасности. Однако если образцы инаktivированы (например, вируцидами, гамма-излучением, формальдегидом, воздействием высоких температур и т.д.), с ними можно обращаться в условиях базовой биобезопасности.



- **Лечение.** Больных обязательно изолируют в инфекционном отделении стационара. Лечение симптоматическое и этиотропное. Назначают противовоспалительные препараты, мочегонные. Исключают применение препаратов, усиливающих поражение почек, например, сульфаниламидов. Также назначают противовирусные препараты ([рибавирин](#)). В первые 3 дня вводят гетерогенный специфический лошадиный [иммуноглобулин](#), иммунную сыворотку, [плазму](#) или специфический иммуноглобулин, полученные из [сыворотки крови](#) переболевших или привитых лиц. Специфический иммуноглобулин используется для экстренной профилактики у лиц, соприкасающихся с кровью больного.
- **Иммунитет.** Естественная восприимчивость к вирусу у человека высокая. После выздоровления остаётся иммунитет, который сохраняется 1-2 года.
- **Профилактика и меры борьбы.** Каких-либо вакцин для использования среди животных не существует.
- Несмотря на то, что против ККГЛ была разработана инактивированная вакцина, полученная из тканей мозга мышей, которая в небольших масштабах использовалась в Восточной Европе, в настоящее время не существует безопасной и эффективной вакцины для широкого использования среди людей.
- Для предотвращения заражения основные усилия направляют на борьбу с переносчиком заболевания. Проводят дезинсекцию помещений для содержания скота, предотвращают выпас на пастбищах, находящихся на территории природного очага. Людям в индивидуальном порядке следует использовать защитную одежду. Обрабатывать одежду, спальные мешки и палатки репеллентами. При укусах клеща в зоне обитания немедленно обратиться в медицинское учреждение за помощью. В лечебных учреждениях следует учитывать высокую контагиозность вируса, а также его высокую концентрацию в крови больных. Поэтому больных необходимо помещать в отдельный бокс, а обслуживание доверять только специально обученному персоналу.

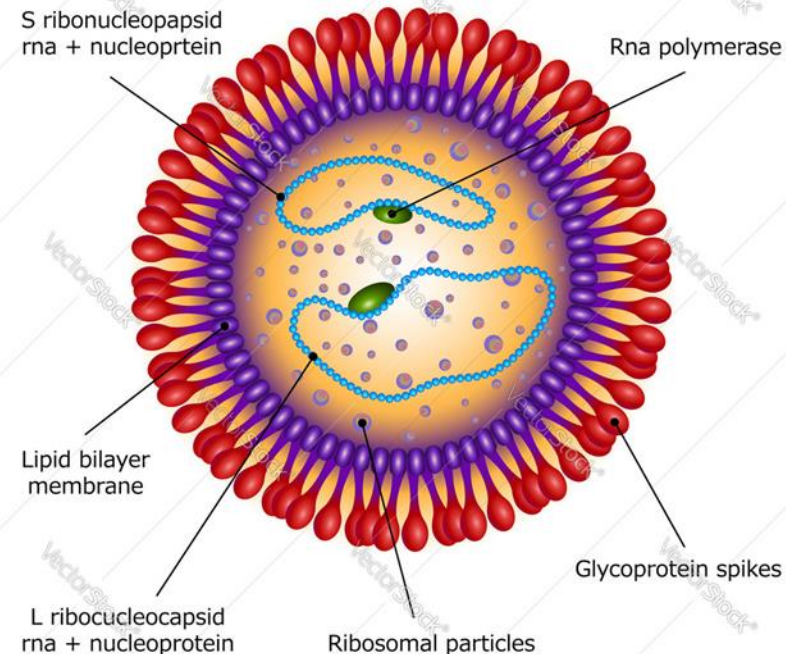
Ареनावирусы (семейство Arenaviridae)

- Ареनावирусы (лат. Arenaviridae, греч. arenosa — песчаный) — семейство вирусов, содержащих РНК. Название секции было дано из-за строения вириона — он как бы присыпан песком.
- Условно ареनावирусы классифицируют на вирусы Нового и Старого Света.
- Среди четырех вирусов Старого Света выделяются вирус лимфоцитарного хориоменингита, который встречается у грызунов, а также вирус лихорадки Ласса, который вызывает до 15 000 случаев в Западной Африке и вызывает до 30% смертности.
- Возбудителями особо опасных геморрагических лихорадок являются вирусы Нового Света (**вирусы Ласса**, Луйо, Мачупо, Хунин, Чапаре, Гуанарито и Сабиа). Вирусы Нового Света обнаружены у крыс в Южной Америке.



Arena Virus

Baltimore Group V ((-)ssRNA)



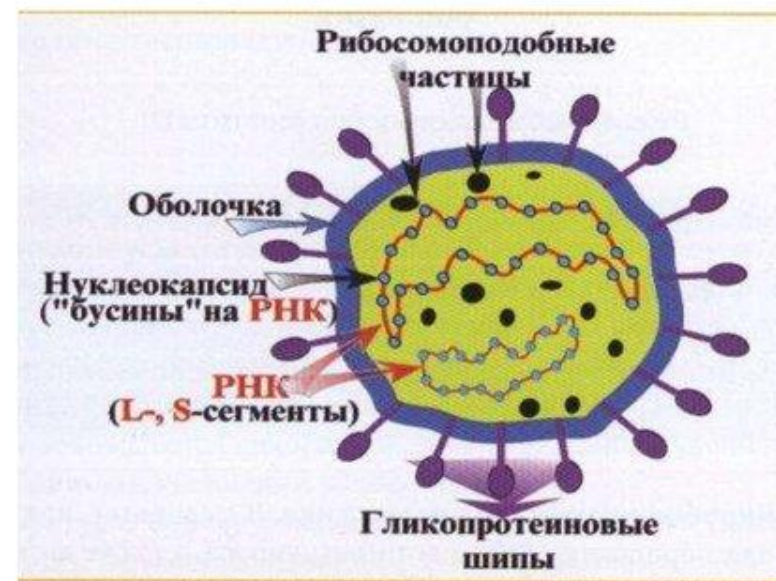
Ареनावирусы

(семейство *Arenaviridae*)

От греч. *arenosa* – песчаный (из-за рибосом в вирионе, похожих на песчинки). Семейство включает вирусы Ласса, Хунин, Мачупо, вызывающие тяжелые геморрагические лихорадки.

Структура и репродукция.

- Вирион имеет сферическую или овальную форму, 50-300 нм.
- Вирион снаружи окружен оболочкой с булавовидными гликопротеиновыми шипами GP1 и GP2.
- Под оболочкой расположены 12-15 клеточных рибосом.
- Капсид спиральный.
- Геном представлен двумя сегментами (L, S) однонитевой минус-РНК, кодирует пять белков.
- Вирион содержит транскриптазу (L-белок), РНК-полимеразу.
- Репродукция в цитоплазме.
- После сборки и включения в вирион рибосомоподобных частиц происходит его почкование через плазматическую мембрану клетки.



Лихорадка Ласса

Lassa Virus Transmission and Mortality

Multimammate Mice
Native to West Africa



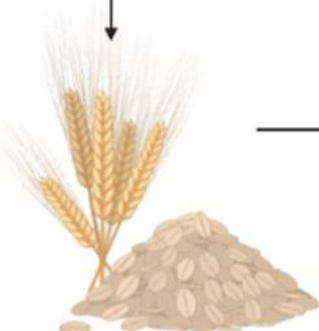
Faeces and Urine



Lassa
Virus



Human > Human
Transmission Rare



Contaminated Food



80% Mild/Asymptomatic
30% Deafness (Often Permanent)
20% Severe Disease
1% Case Mortality

- Лихорадка Ласса является **зоонозным заболеванием** и люди инфицируются при контакте с инфицированными животными.

Носителем вируса Ласса является грызун вида *Mastomys*, общеизвестный как «**многососковая крыса**». Крысы *Mastomys*, инфицированные вирусом Ласса, сами не заболевают, но способны передавать вирус через мочу и помет. Примерно 80% людей, инфицированных вирусом Ласса, не имеют симптомов. В каждом пятом случае инфекция приводит к развитию тяжелого заболевания, при котором вирус поражает несколько органов, в частности, печень, селезенку и почки.

Клиническая картина

- Инкубация 3-20 (7-14) суток
- Начало: недомогание, умеренные мышечные и головные боли, конъюнктивит.
- Эскалация (3й день): язвенно-некротический фарингит.
- Разгар (7й день): пятнисто-папулёзная сыпь, высокая лихорадка, интоксикация, тошнота и рвота, боли в грудной клетке и животе, диарея, дегидратация.



- 14-й день: носовые, лёгочные кровотечения, кровоточивость слизистых оболочек. Брадикардия, гипотония, тугоухость, судороги.
- Смерть на 7-14 сутки. (Летальность 18-60%)

При благоприятном течении заболевания острый лихорадочный период может продолжаться до 3 нед, температура тела снижается литически. Выздоровление протекает очень медленно, возможны рецидивы болезни.



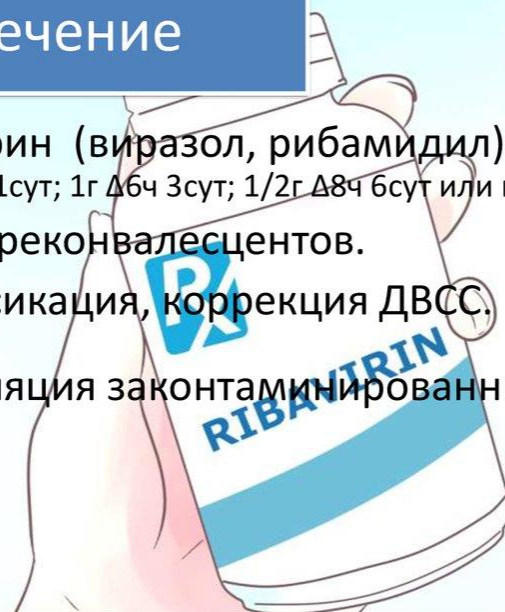
ЛИХОРАДКА ЛАССА

Лечение

- Рибавирин (виразол, рибамидил) в/в 10 сут. (Схема: 2г 1сут; 1г д6ч 3сут; 1/2г д8ч 6сут или по 1 г/сут)
- Плазма реконвалесцентов.

Дезинтоксикация, коррекция ДВСС.

Изоляция законтаминированными **17** суток



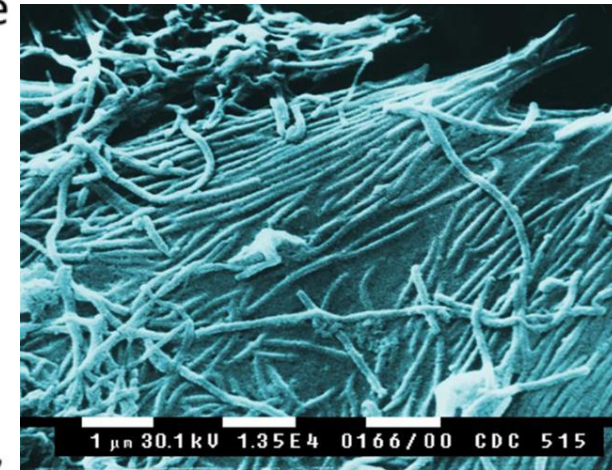
Экстренная профилактика – Рибавирин 0.2г х4р/д 10сут.

Филовирусы (семейство *Filoviridae*)



Филовирусы. Семейство *Filoviridae*.

- Включает род *Filovirus*, объединяющий оболочечные палочковидные ветвящиеся вирусы со спиральным нуклеокапсидом. Средний размер: диаметр 80 нм и длина от 790 нм (вирус Марбург) до 970 нм (вирусы Эбола).
- Для человека патогенны вирусы Марбург и Эбола.
- Вызывают тяжелые геморрагические лихорадки, сопровождающиеся тяжелой интоксикацией, сыпью, подкожными и внутренними кровоизлияниями, массивными кровотечениями.
- Смертность при заболевании вирусом Марбург достигает 25-30 % от числа заболевших, а при заболевании вирусом Эбола - до 80-90 %.



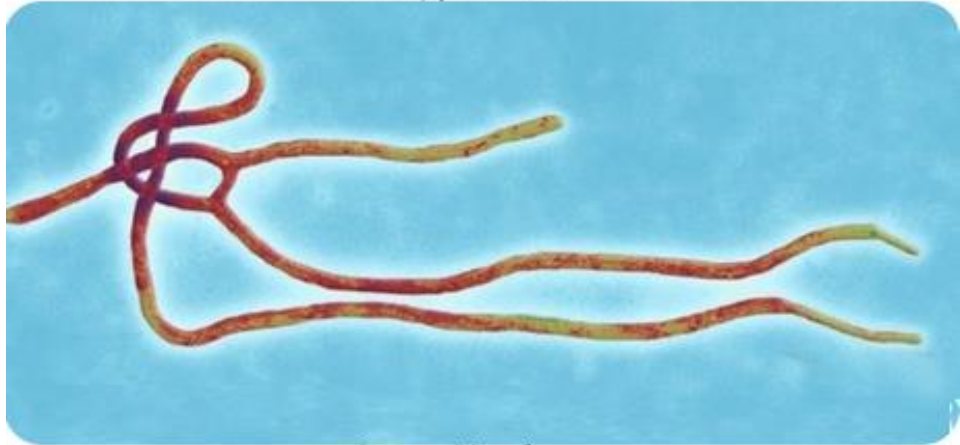
Классификация филовирусов

- На ноябрь 2021 года в семейство включено 6 родов:
- [*Cuevavirus*](#) (1 вид)
- [*Ebolavirus*](#) (6 видов)
- [*Marburgvirus*](#) (1 вид)
- [*Striavirus*](#) (1 вид)
- [*Thamnovirus*](#) (1 вид)
- *Dianlovirus* (1 вид)

Род ***Ebolavirus*** делится на шесть видов:

- *Заир* (1976)
- *Судан* (1976)
- *Рестон* (1989)
- *Таи форест* (1994)
- *Бундибуджио* (2007)
- *Бомбали* (2018).

Вирус Эбола

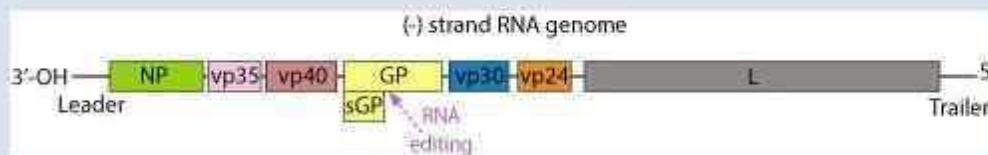
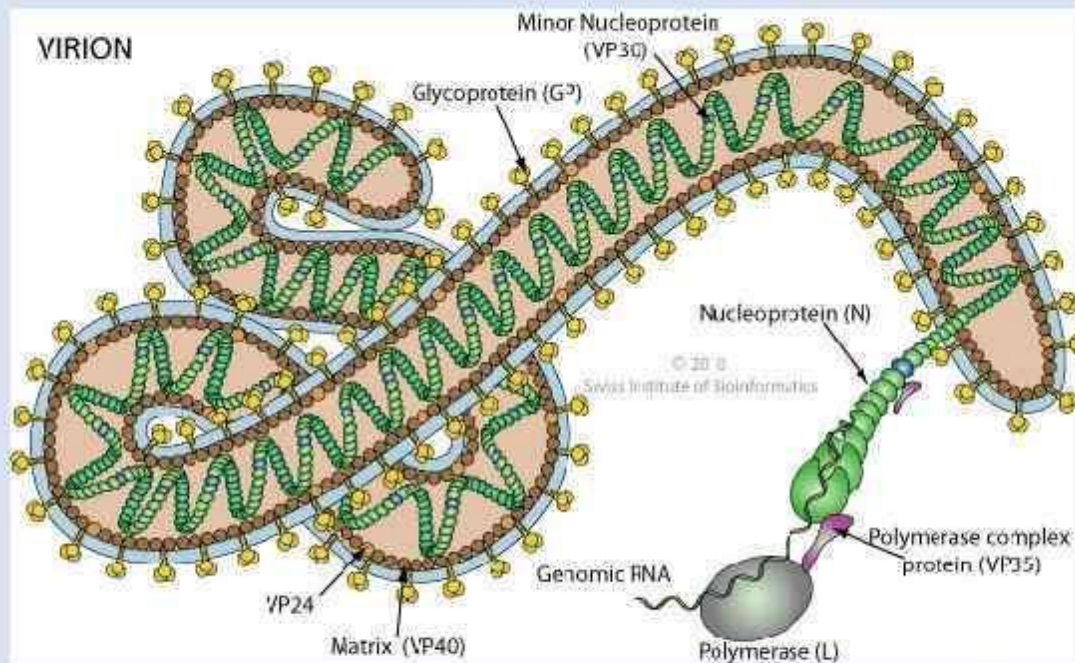


Вирус Марбург



Строение филовируса

Filoviridae



Порядок *Mononegavirales*

Семейство *Filoviridae*

Род *Ebolavirus*

Заирский вирус Эбола

Род *Marburgvirus*

Марбургвирус Озера Виктории
(геморрагические лихорадки с
высокой степенью летальности)

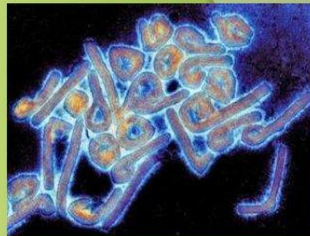
Нитчатый вирион, имеющий оболочку, длиной у *Ebolavirus* 790 нм, у *Marburgvirus* - 970 нм, диаметром 80 нм. Геном – линейная одноцепочечная (-) РНК размером 18-19 kb, кодирующая 7 белков. РНК-зависимая РНК-полимераза (L) связывает лидирующую последовательность инкапсидированного генома и транскрибирует каждый ген в результате узнавания стартового и стоп кодонов. В ходе синтеза матричные РНК копируются и полиаденилируются.

- Лихорадка Марбург** — острое зоонозное заболевание из группы вирусных геморрагических лихорадок с тяжёлым течением, интоксикацией, выраженными явлениями универсального капилляротоксикоза и высокой летальностью.
Относится к ООИ.



Этиология

- Возбудитель — РНК-геномный вирус рода *Filovirus* семейства *Filoviridae*.
- Вирус размножается в комарах *Aedes aegypti*.
- Это вирус термостабилен, чувствителен к этиловому спирту, хлороформу.



Эпидемиология

- Резервуар и источник инфекции до конца не установлены. Наиболее вероятной считают циркуляцию вируса среди зелёных мартышек.
- Больной человек, представляет опасность для окружающих лиц с периода инкубации, когда вирус уже находится в крови;
- Вирус находят в носоглоточной слизи, рвотных массах, фекалиях, крови и во всех выделениях, содержащих кровь, слёзной жидкости, сперме.



- Механизм передачи.** Наиболее доказан парентеральный путь заражения, но возможны и другие пути — аэрозольный, контактный, пищевой, не исключена трансмиссивная передача.
- Центральная и Западная Экваториальная Африка, а также юг континента (Центрально-Африканская республика, Кения, Судан, Заир, ЮАР и т.д.)



Патогенез

- 1) После проникновения вируса в организм и первичной репродукции в клетках развивается *вирусемия с лихорадочной реакцией*.
- 2) На ранних этапах заболевания выявляют нарушения *реологических свойств крови и микроциркуляции*, что приводит к развитию *геморрагических проявлений*.
- 3) Гибель инфицированных клеток и очаговые некротические изменения в тканях внутренних органов -это усиливает развитие *интоксикации*.
- 4) Отсутствие адекватных защитных реакций со стороны клеточной и гуморальной систем иммунитета приводит к *размножению и диссеминированию возбудителя*.

Начальный период

Продолжается около недели, на 4-5-й день болезни, как правило, появляется *макуло-папулёзная сыпь*.

Разгар заболевания

Возникают кровотечения из дёсен, тонкой кишки, мочевыводящих путей, влагалища. Параллельно развиваются признаки полиорганных поражений — печени, почек, миокарда и других органов. Высокая лихорадка снижается после 8—10-го дня болезни. Диарея длительная.



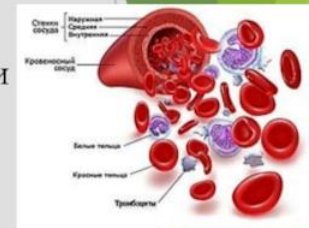
Клиническая картина

- ▶ **Инкубационный период** составляет в среднем 4—9 дней.
- ▶ Заболевание отличается острым началом, проявляется лихорадкой, головной болью, выраженными генерализованными миалгиями, прострацией. С первых дней болезни возникают рвота и жидкий стул водянистого характера.



Лабораторная диагностика

- ▶ В гемограмме уже в первые дни болезни отмечают выраженную *лейкопению и тромбоцитопению*.
- ▶ Специфических методов исследования:
 - ❖ Прямую электронную микроскопию крови больных, РНИФ, ИФА, постановку РСК, РИА.
 - ❖ В качестве экспресс-метода применяют ПЦР на выявление РНК вируса.



Болезнь, вызванная вирусом Эбола

- **Болезнь, вызванная вирусом Эбола (БВВЭ), ранее известная как геморрагическая лихорадка Эбола, является тяжелой, часто смертельной болезнью людей.**
- **Вирус передается людям от диких животных и распространяется среди людей от человека человеку.**
- **Средний коэффициент летальности БВВЭ составляет около 50%. В ходе прежних вспышек показатели летальности составляли от 25% до 90%.**
- **Впервые БВВЭ заявила о себе в 1976 году в ходе 2 одновременных вспышек в Нзаре (сейчас Южный Судан), и в Ямбуку, ДРК. Вторая вспышка произошла в селении рядом с рекой Эбола, от которой болезнь и получила свое название.**
- **Вспышка в Западной Африке в 2014-2016 гг. является самой крупной и сложной вспышкой Эболы со времени обнаружения этого вируса в 1976 году.**

Вирус Эбола. Строение

©Visual Science

Белки человека
(компоненты комплекса
гистосовместимости
или др. поверхностные
рецепторы)

GP

Нуклеокапсид

L-белок

VP40,
VP24

VP30,
VP35

Липидная мембрана
клетки хозяина

GP (гликопротеин) – поверхностный белок, необходим для проникновения содержимого частицы в клетку.

VP40 (вирусный протеин) – основной матричный протеин, отвечает за сборку, почкование и нитчатую форму вируса.

VP24 – минорный структурный белок, может быть антагонистом интерферона.

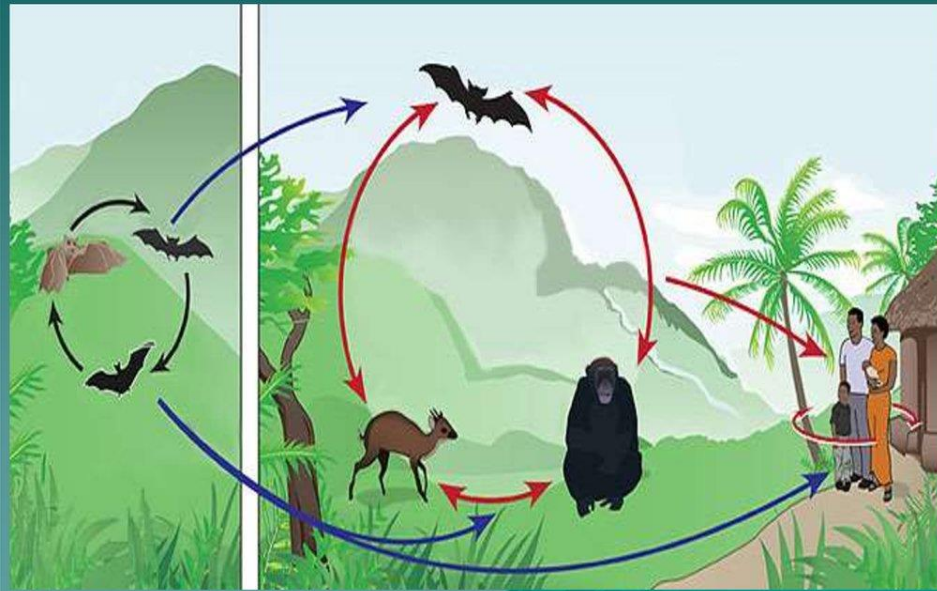
Нуклеокапсид – состоит в основном из белка **NP**, с которым взаимодействует вирусная РНК.

Геном – одноцепочечная отрицательная РНК, содержит 7 генов и имеет длину 18 900 нуклеотидов.

VP30 и VP35 – минорные неструктурные белки, являются транскрипционными факторами и антагонистами интерферонового ответа. VP35 также является кофактором вирусной полимеразы.

L-белок – РНК-зависимая РНК полимераз, самый крупный белок, отвечает за синтез РНК вируса

Эпидемиология



Эпидемиология



- Естественный хозяин вируса Эбола - плодоядные **летучие мыши** семейства Pteropodidae, из **родов**:
- - *Hypsignathus monstrosus*,
- - *Epomops franqueti*
- - *Myonycteris torquata*.

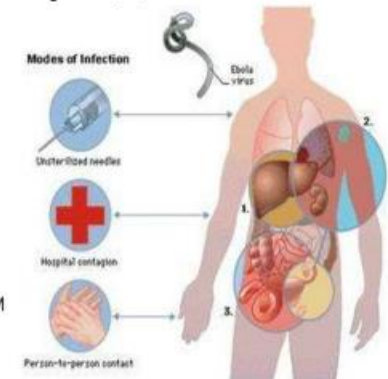
Летучие мыши считаются местным деликатесом в Африке



Также вирус могут разносить гориллы, шимпанзе, грызуны, антилопы (в частности дукеры), дикобразы, свиньи

Вирус Эбола передается:

- Кровь;
- Моча, фекалии;
- Сперма;
- Грудное молоко;
- При контакте с предметами на которые попали инфицированные выделения;
- Люди остаются инфекционными до тех пор пока их кровь и выделения содержат вирус.
- Вирус передается после смерти больных.
- Погребальные обряды, при которых присутствующие на похоронах люди имеют прямой контакт с телом умершего, также могут играть роль в передаче вируса Эбола.
- Передача инфекции через инфицированную семенную жидкость может происходить **вплоть до семи недель после клинического выздоровления**.



Патогенез

- Воротами инфекции являются **слизистые оболочки** респираторного тракта и микротравмы кожи. На месте ворот видимых изменений не наблюдается.
- Характерна быстрая генерализация инфекции с развитием общей **интоксикации** и ДВС-синдрома. В целом патогенез аналогичен другим геморрагическим лихорадкам, отличаясь от них лишь в скорости развития. В районах эндемичности при обследовании у 7 % населения обнаружены антитела к вирусу Эбола. Можно предположить, что возможно лёгкое, или даже бессимптомное, протекание болезни.
- Также существуют сведения о возможности бесконтактного заражения. Канадским ученым впервые удалось зафиксировать бесконтактную передачу вируса Эбола в экспериментах на животных, исследование провела группа специалистов под руководством Гэри Кобинджера (Gary Kobinger) из Университета Манитобы.
- Уже в первые часы после заражения блокируется система комплемента.

Клиническая картина БВВЭ

Инкубационный период до 21 дня (по литературным данным до 25)

Начало заболевания острое:

- Лихорадка (90 %-100 %)
- Головная боль (40 %-90 %)
- Озноб
- Миалгия/артралгия (40 %-80 %)
- Слабость (75 %-85 %)
- Фарингит (20 %-40 %)
- Потеря аппетита
- Рвота (59 %)
- Диарея без крови (81 %)
- Боль в животе (60-80 %)
- Ангина (63 %)
- Боль в груди (83 % пациентов инфицированных штаммом SUDV; редко EBOV)



Клиническая картина БВВЭ

Геморрагический синдром развивается после 3-х дневной лихорадки



- петехии,
- экхимозис,
- конъюнктивальные кровоизлияния,
- кровотечение десен
- кровотечение из места инъекции
- желудочно-кишечное кровотечение,
- влагалищные кровотечения,
- кровавая рвота.



Печеночная недостаточность
Почечная недостаточность
Шок



Симптомы

- **Первая стадия**
- **Вторая стадия**
- **На любой стадии**



Клиническая картина БВВЭ

Летальный исход наступает в начале 2-й недели болезни.

Основные причины смерти:

- кровотечения
- интоксикация
- гиповолемический шок
- инфекционно-токсический шок

В случаях выздоровления острая фаза заболевания продолжается 2-3 недели

Период реконвалесценции затягивается до 2-3 месяцев:

- астенизация
- анорексия
- снижение массы тела
- выпадение волос
- психические нарушения

БВВЭ как внутрибольничная инфекция

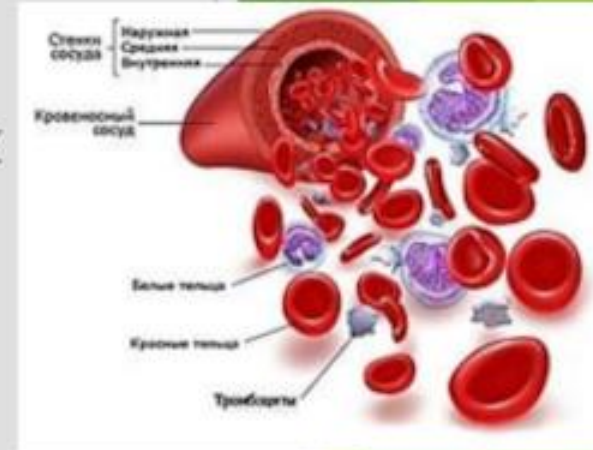
Последовательные передачи вируса от больного способствуют возникновению внутрибольничных вспышек болезни.

Первоначальные симптомы заболевания сходные с малярией, брюшным тифом, дизентерией, которые распространены на Африканском континенте. Наибольшему риску заражения подвергается медицинский персонал при уходе за больными.



Лабораторная диагностика

- ▶ В гемограмме уже в первые дни болезни отмечают выраженную *лейкопению и тромбоцитопению*.
- ▶ Специфических методов исследования:
- ❖ Прямую электронную микроскопию крови больных, РНИФ, ИФА, постановку РСК, РИА.
- ❖ В качестве экспресс-метода применяют ПЦР на выявление РНК вируса.



МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

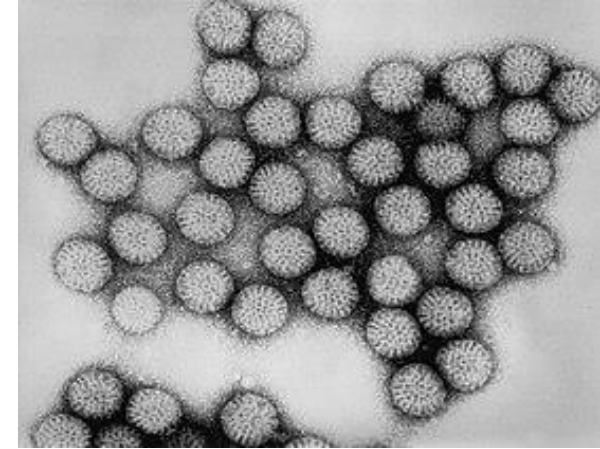
Специфическая профилактика не разработана.

Неспецифическая профилактика: изоляция больных в специальных отделениях; использование специальных транспортных изоляторов для перевозки больных; работа медперсонала в индивидуальных средствах защиты (респираторы или марлевые маски, перчатки, очки, защитный костюм); строгое соблюдение стерилизации шприцев, игл, инструментария в медицинских учреждениях. В очагах всех больных изолируют, устанавливают медицинское наблюдение и контроль за контактировавшими. Для экстренной профилактики променяют специфический иммуноглобулин, полученный из сыворотки иммунизированных лошадей.

Противоэпидемические меры

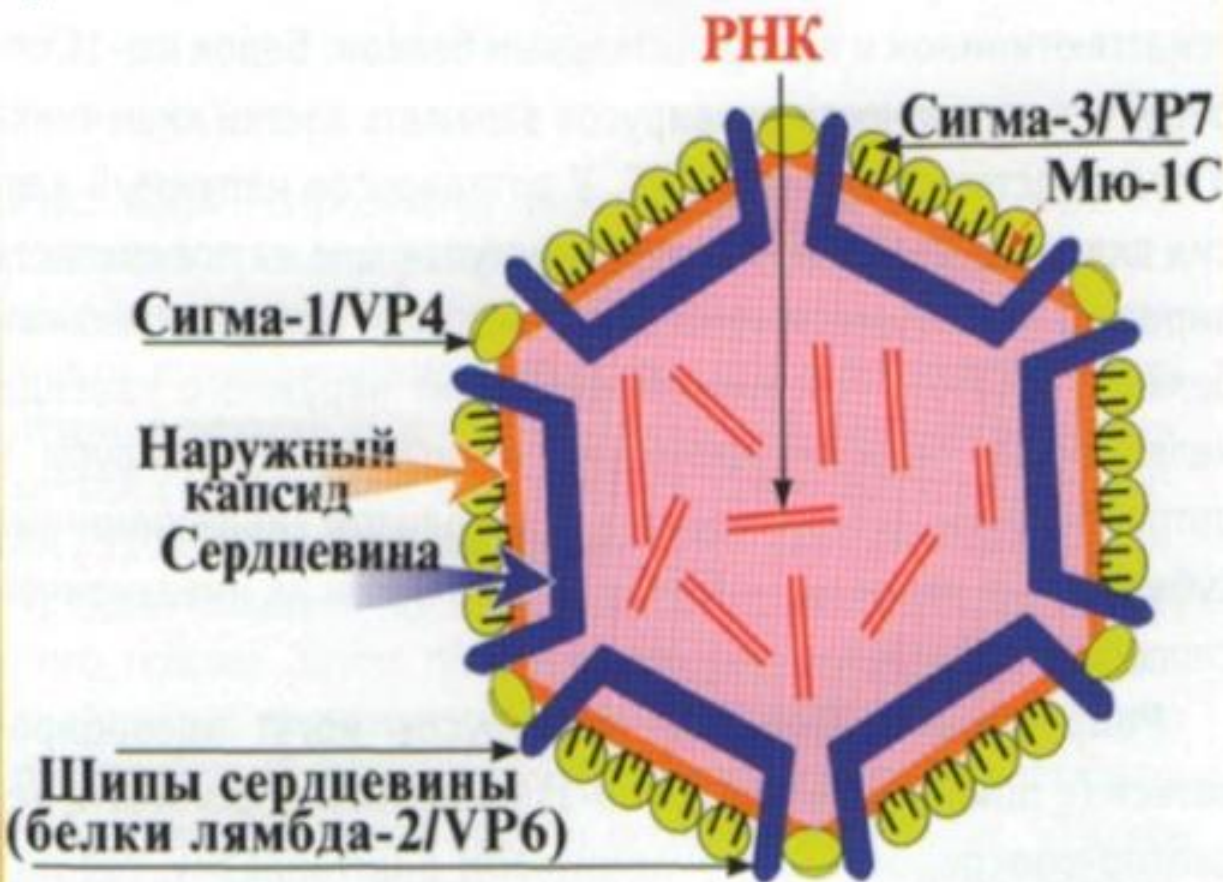


Реовирусы (семейство Reoviridae)



- **Реови́русы** (лат. Reoviridae, от англ. respiratory enteric orphan viruses) — семейство сферических вирусов, объединяющих вирусы человека, животных, растений, членистоногих, геном которых состоит из сегментированной **двухцепочечной РНК**. Обнаружены в 1959 году.
- В семейство включено **15 родов**, из которых медицинское значение имеют **Orthoreovirus, Orbivirus, Coltivirus, Rotavirus и Seadornavirus**. Среди них имеются кишечные и респираторные вирусы, а также некоторые арбовирусы.
- **Род Orbivirus** получил свое название из-за кольцевидной формы капсомеров вирионов (orbis - кольцо). Он включает **арбовирусы Кемерово** (переносится клещами, вызывает лихорадку Кемерово) и вирус синего языка овец (переносится мокрецами).
- **Род Coltivirus** включает **арбовирус колорадской клещевой лихорадки** (переносится клещами).
- **Род Seadornavirus** включает вирус Банна, впервые выделенный в 1967 г. в КНР от людей с неврологическими симптомами, переносится комарами (арбовирусная инфекция).

Семейство *Reoviridae*



Структура.

Вирионы реовирусов имеют сферическую форму (диаметр 70 нм), двуслойный капсид икосаэдрического типа; оболочки нет.

Геном представлен двунитевой фрагментированной (10-12 сегментов плюс-, минус-нитей) линейной РНК.

Вирион содержит транскриптазу (РНК-зависимую РНК-полимеразу).

Внутренний капсид и геномная РНК составляют сердцевину вириона.

- Внутренний капсид реовирусов содержит систему транскрипции; белки лямбда-1, лямбда-3, мю-2. От сердцевины отходят шипы, представленные белком лямбда-2.

Аренавирусные лихорадки



- **Лихорадка Кемерово.**
- Возбудитель – вирус рода Orbivirus семейства Reoviridae – выделен в 1962 в Кемеровской области М. П. Чумаковым.
- Переносчиками вирусов от животных человеку служат клещи Dermacentor.
- Лихорадка Кемерово выявлена в лесной и лесостепной части Кемеровской области России. Заболевают в основном мужчины в возрасте 20 - 50 лет. Наибольшему риску подвержены лица, профессионально связанные с лесом (лесники, лесозаготовители, егеря и др.). Заболевания выявляются преимущественно в теплое время года, в период активизации клещей.
- **Колорадская клещевая лихорадка.**
- Лихорадка колорадская клещевая – это острое вирусное трансмиссивное природно-очаговое инфекционное заболевание, протекающее с двухволновой лихорадкой, явлениями общей интоксикации, поражением ЦНС в некоторых случаях.
- Встречается в эндемичных районах на западе США и Канады. Переносчиком является клещ Дермацентор. Цикл инфекции включает клещей и грызунов, человек является тупиковым хозяином заражается при укусе клеща. Были случаи заражения в результате переливания крови. Прогноз благоприятный, наступает выздоровление.

Арбовирусы и робовирусы

Таблица 4.24. Характеристики арбовирусов и робовирусов

Таксоны	Представители	Свойства вирусов
Сем. Togaviridae		
Под Alphavirus	Вirus Синдбис. Вирусы: Венесуэльского, Восточного, Западного энцефаломиелитов лошадей, Карельской лихорадки, Чикунгунья, О Ньонг-Ньонг, леса Сенлаки и др.	Вирусы сферические (50–70 нм), имеют оболочку, икосаэдрический капсид и однонитевую линейную плюс-нить РНК. Репродукция — в цитоплазме. Сборка — почкованием через клеточную мембрану
Сем. Flaviviridae		
Под Flavivirus	Вирусы, переносимые комарами: желтой лихорадки, Денге; Японского, долины Муррея и Сент-Луис энцефалитов; лихорадки Западного Нила. Вирусы, переносимые клещами: Кьясанурской лесной болезни; клещевого энцефалита, Шотландского энцефаломиелита овец, Омской геморрагической лихорадки. Повассан, Негиси.	Вирусы сферические (40–60 нм), имеют оболочку, капсид, однонитевую линейную плюс-РНК. Репродукция — в цитоплазме. Сборка — в эндоплазматическом ретикулуме почкованием. Выход вируса происходит путем экзоцитоза или при лизисе клетки
Сем. Bunyaviridae		
Под Bunyavirus	Вирусы Буньявируса, энцефалита Ла-Кросс, калифорнийского энцефалита и др.	Вирусы сферические (80–120 нм), имеют оболочку, однонитевую фрагментированную (3 сегмента) минус-нить РНК. Симметрия капсида спиральная. Содержат транскриптазу. Репродукция — в цитоплазме. Сборка — почкованием через гладкую мембрану аппарата Гольджи
Под Phlebovirus	Вирусы сицилийской, неаполитанской, москитных лихорадок, лихорадки долины Рифт и др. Укусами вирус и 6 других агентов, принадлежащих к одной серогруппе (инфицируют грызунов, клещей).	
Под Nairovirus	Вirus Крым-Конго геморрагической лихорадки, вирусы 5 других серогрупп, включая вирус болезни овец Найроби.	
Под Hantavirus	Вirus геморрагической лихорадки с почечным синдромом, другие хантавирусы	
Сем. Reoviridae		
Под Orbivirus	Вirus Кемерово, синего языка овец и др.	Вирусы сферические (70 нм), оболочки нет. Имеют двуслойный икосаэдрический капсид, двунитевую из 10–12 сегментов линейную РНК. Репродукция и сборка в цитоплазме
Под Coltivirus	Вirus колорадской клещевой лихорадки	
Сем. Rhabdoviridae		
Под Vesiculovirus	Вirus везикулярного стоматита	Вирусы пулевидной формы (130–300 нм), с оболочкой, однонитевой линейной минус-РНК. Симметрия капсида спиральная. Репродукция — в цитоплазме. Сборка — почкование через внутрицитоплазматическую и плазматическую мембраны
Сем. Arenaviridae		
Под Arenavirus	Вирусы лимфоцитарного хориоменингита, Ласса, вирусы комплекса Такарибе, включая вирусы Хунин, Мачупо	Вирусы сферические (120 нм) с оболочкой, однонитевой из 2 сегментов минус-РНК. Симметрия капсида спиральная. Репродукция — в цитоплазме. Сборка — включением рибосомоподобных частиц и почкование через плазматическую мембрану
Сем. Filoviridae		
Под Filovirus	Вирусы Марбург и Эбола Вирусы Марбурга, Эбола — зоонозы (циркуляция у зеленых мартышек — церкопитеков)	Вирусы имеют вид длинных филаментов (80–1000 нм) с оболочкой и минус однонитевой РНК. Симметрия капсида спиральная. Репродукция — в цитоплазме. Сборка — почкованием через плазматическую мембрану



Спасибо
за внимание!