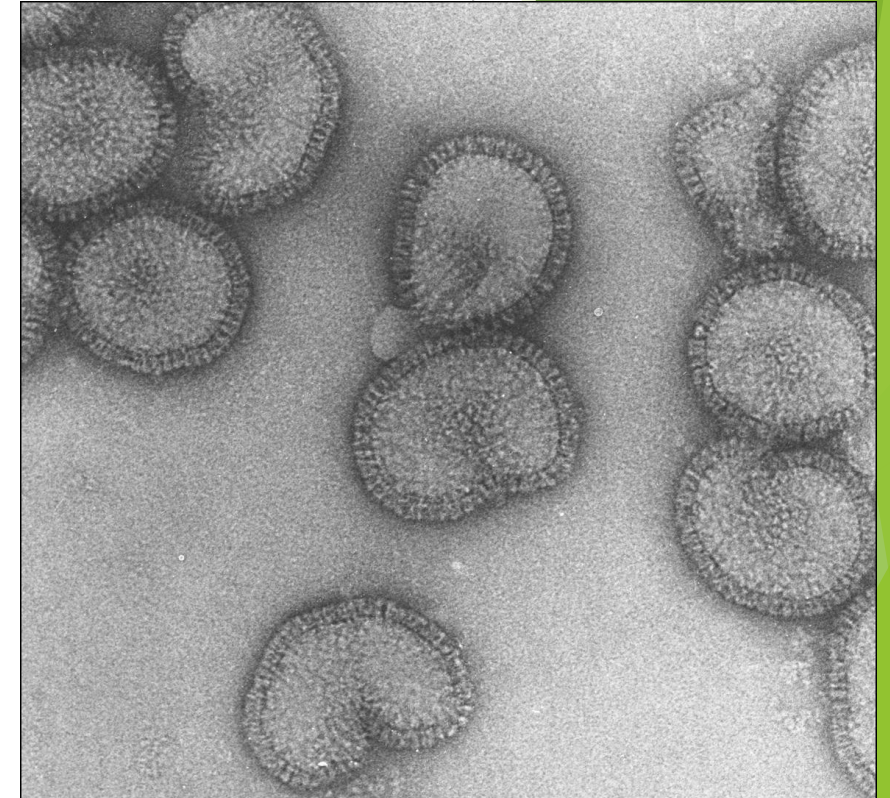


Занятие 23

Микробиологическая диагностика инфекций, вызванных РНК-содержащими вирусами (семейства *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Coronaviridae*, *Picornaviridae*, *Reoviridae*, *Caliciviridae*, *Rhabdoviridae*)

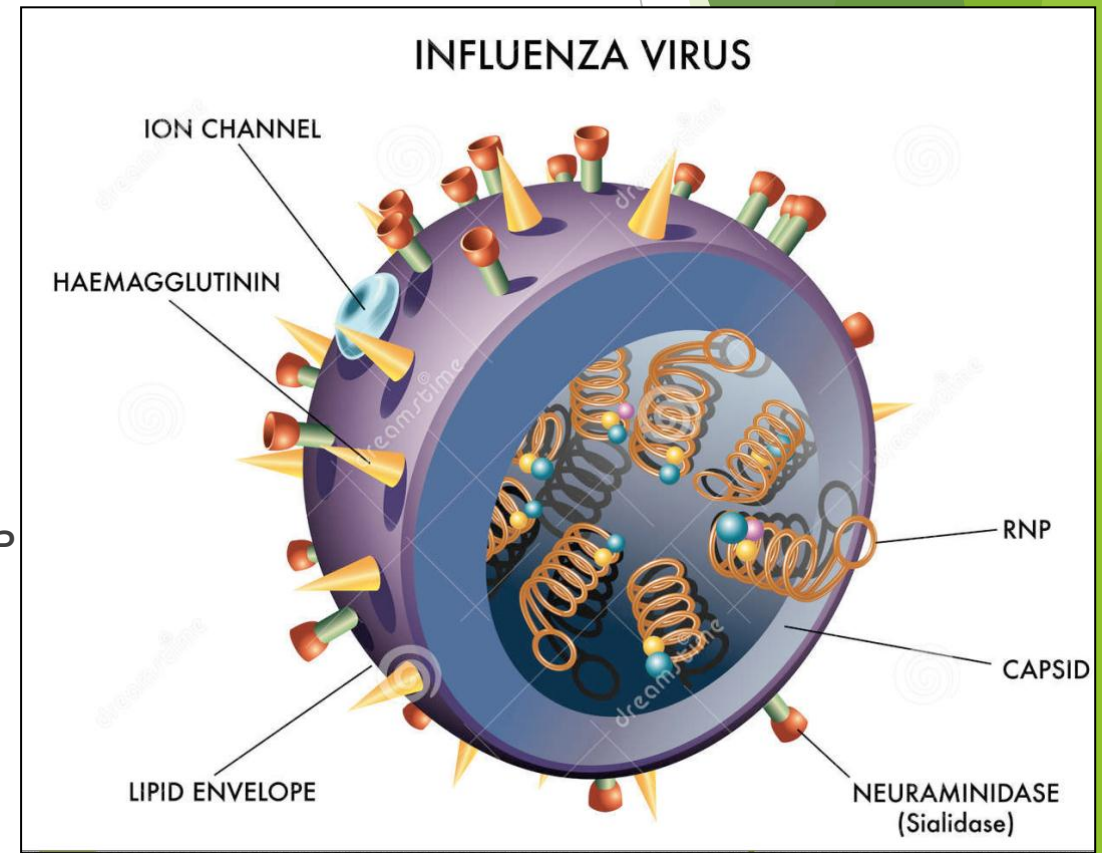
Семейство *Ortomyxoviridae* (вирус гриппа)

- ▶ Ортомиксовирусы (семейство *Ortomyxoviridae*) - это РНК-содержащие сложноорганизованные вирусы, вызывают в основном заболевания респираторного тракта, т.к. обладают высоким тропизмом к эпителию дыхательных путей(от греч. *orthos* - прямой; *myxa* - слизь) .
- ▶ Семейство включает в себя род *Influenzavirus* , в который входят вирусы гриппа.



Вирус гриппа (структура)

- ▶ Вирион имеет сферическую форму, но могут встречаться нитевидные формы. Диаметр вирусной частицы приблизительно 100 - 120 нм.
- ▶ В центре сложноорганизованного вириона расположен нуклеокапсид, имеющий спиральный тип симметрии. Кроме рибонуклеопротеина, в состав нуклеокапсида входят три белка (P1, P2 и P3), которые являются ферментами.
- ▶ Геном вирусов гриппа представляет собой спираль однонитевой сегментированной минус-нитевой РНК. Вирусы гриппа А и В имеют 8 сегментов, вирус типа С - 7. Нуклеокапсид окружен слоем матричных (M_1) и мембранных (M_2) белков.

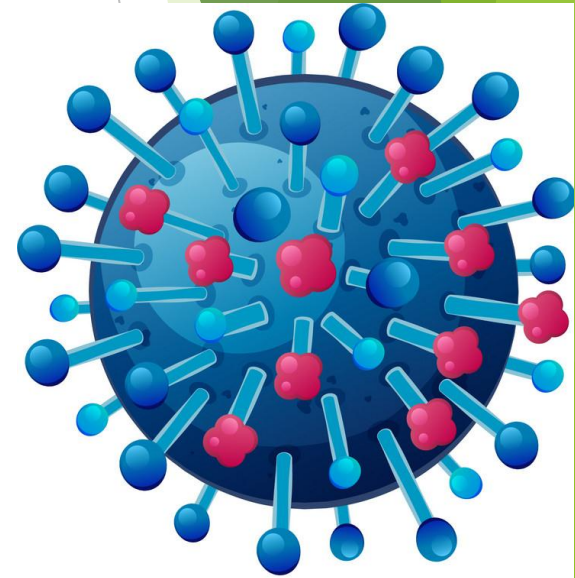


Вирус гриппа (структура)

- ▶ Вирион снаружи покрыт липопротеиновой оболочкой. Она несет на своей поверхности гликопротеиновые шипы. Шипы образованы двумя сложными белками -гликопротеинами : гемагглютинином (H) и нейраминидазой (N). У вирусов типа С нейраминидазы нет.
- ▶ **Гемагглютинин** обладает способностью агглютинировать эритроциты, является тримером, т.е. состоит из 3 молекул белка, соединенных вместе. На поверхности каждого белка есть специальные области для связывания вируса с клеткой хозяина. Антитела к гемагглюнину обеспечивают защитный эффект.
- ▶ **Нейраминидаза** является тетрамером, состоящим из 4 идентичных мономеров. Каждый мономер на поверхности имеет активный центр, обладающий каталитической активностью. Нейраминидаза - фермент сиалидаза, отщепляя сиаловую кислоту участвует в выходе из клетки новых вирионов (препятствует агрегации вирионов). Кроме того, она снижает вязкость секретов, облегчая проникновение вируса в нижние отделы респираторного тракта.
- ▶ Оба гликопротеина обуславливают проникновение вируса в клетку хозяина.

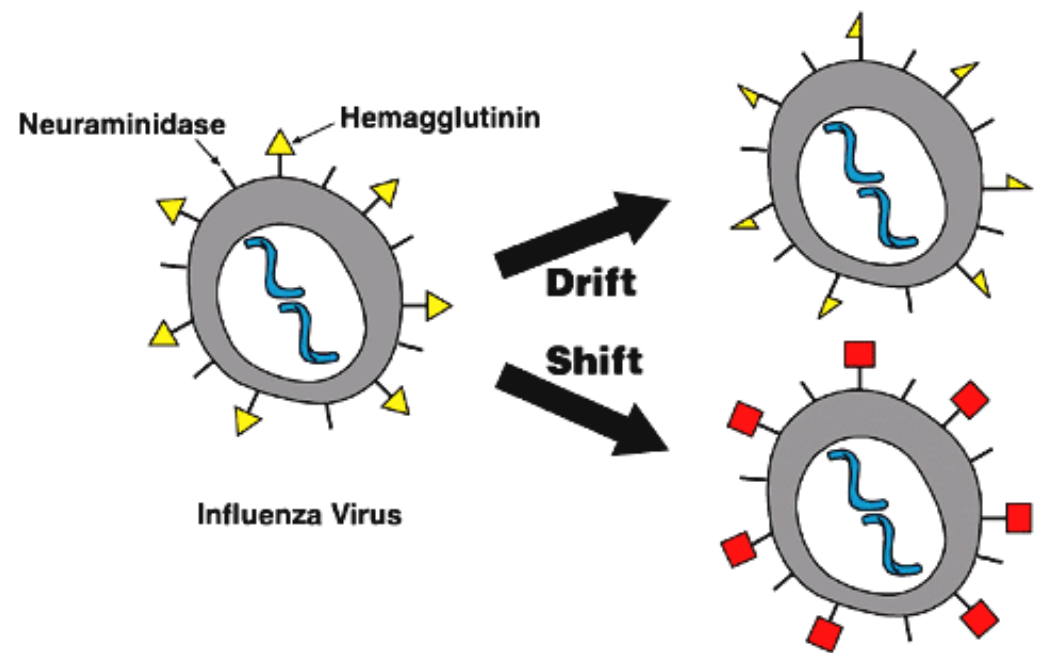
Вирусы гриппа

- ▶ **Классификация и номенклатура** . Серотипы вируса гриппа А, В и С отличаются по антигенной структуре нуклеокапсида и матричного (М) белка . Поверхностные Н и N гликопротеины вируса обладают антигенной изменчивостью и образуют подтипы. В настоящее время известно 15 подтипов гемагглютинаина (H1, H2, H3 и др.) и 9 подтипов нейраминидазы (N1, N2, N3 и др .) . Комбинация двух гликопротеинов вируса способствует образованию новых субтипов (н-р, H1N1, H5N10).
- ▶ Вирус гриппа А имеет несколько подтипов. Вирус гриппа типа В обладает слабой антигенной изменчивостью , вирусы гриппа типа С - не обладают антигенной изменчивостью. В современной классификации вирусов гриппа человека принято описывать серотип , географическое происхождение , штамм , год выделения и подтипы его поверхностных антигенов - нейраминидазы (N) и гемагглютинаина (H). Например: вирус гриппа A/Hong Kong/03/68/ H3 N2.

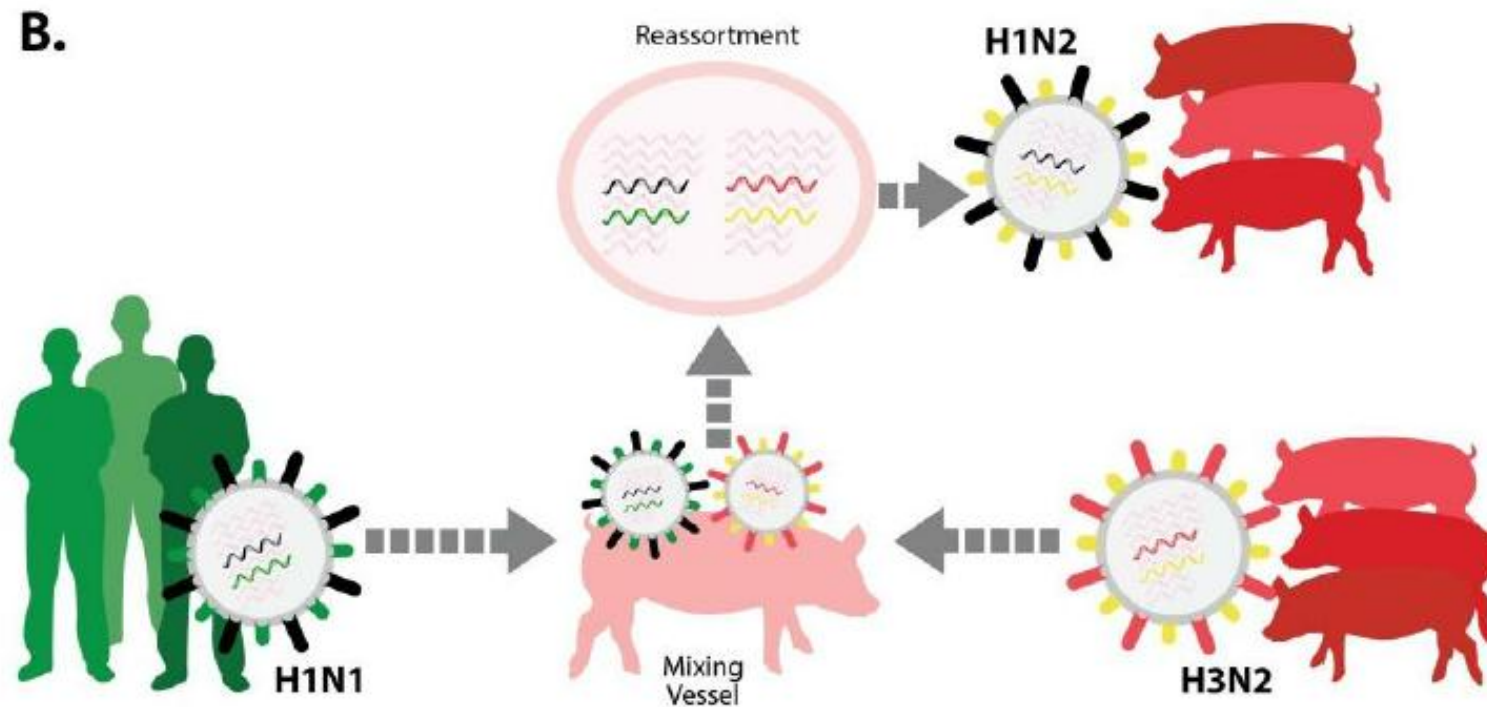
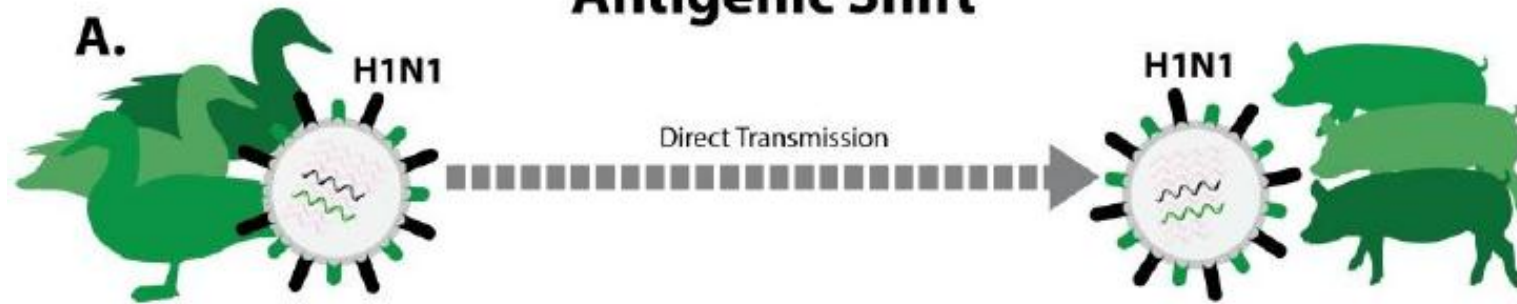


Вирус гриппа

- ▶ **Особенности антигенной изменчивости.** Структура поверхностных антигенов (Н и N) вирусов серотипа А постоянно изменяется, причем изменения Н-и N-антигенов происходят независимо друг от друга. Необычайная изменчивость вирусов гриппа типа А объясняется двумя процессами, которые получили названия антигенный дрейф и антигенный шифт.
- ▶ **Дрейф** происходит постоянно и обусловлен точечными мутациями в тех сайтах генома, которые отвечают за синтез и структуру антигенных детерминант гемагглютинаина и нейраминидазы. В результате в популяции вирусов постоянно появляются новые сероварианты.
- ▶ **Шифт** (от англ. - «скачок») обусловлен полной заменой гена, кодирующего гемагглютинин или нейраминидазу. В результате шифта полностью заменяется структура антигена и образуется новый подтип вируса, который становится причиной пандемии.

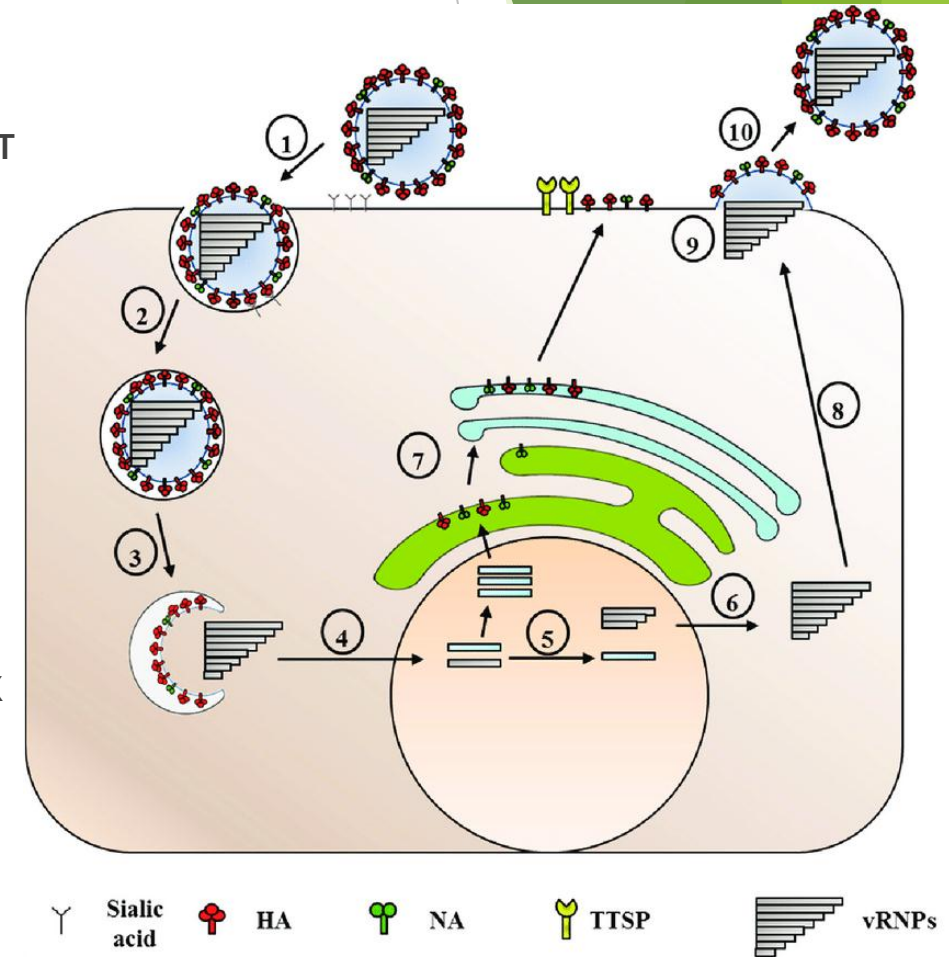


Antigenic Shift



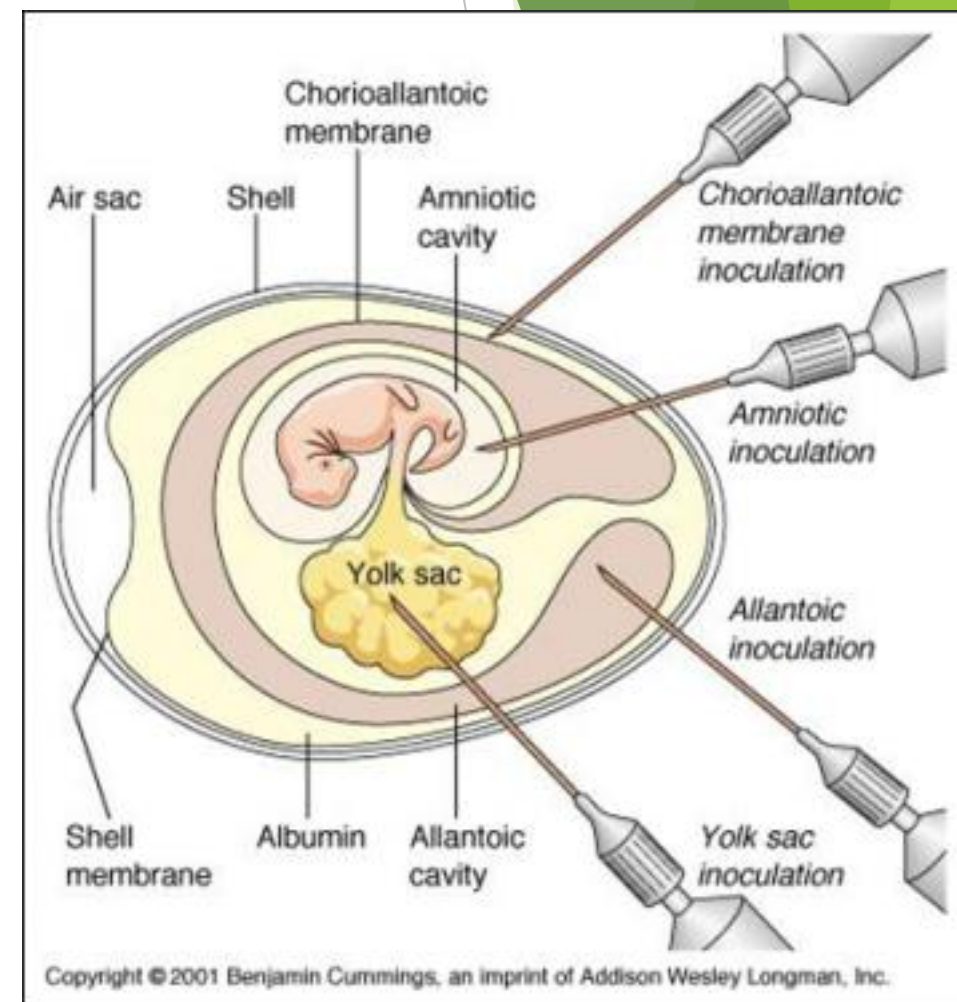
Вирус гриппа (репродукция)

- ▶ Гемагглютинины вируса связываются с рецепторами чувствительной клетки, в результате чего вирус проходит внутрь клетки путем эндоцитоза
- ▶ В клетке происходит частичная депротеинизация вириона и сердцевина вириона транспортируется к ядру клетки. Репликация вирусного генома происходит в ядре.
- ▶ Синтезированная в результате транскрипции мРНК транспортируется в цитоплазму, где и кодирует синтез соответствующих вирусных белков на рибосомах.
- ▶ Формирование вирусных частиц происходит на клеточных мембранах, в которые к этому времени уже встроены гемагглютинин и нейраминидаза.
- ▶ Выход вируса из клетки происходит путем «почкования», что типично для оболочечных вирусов.



Вирус гриппа (культивирование)

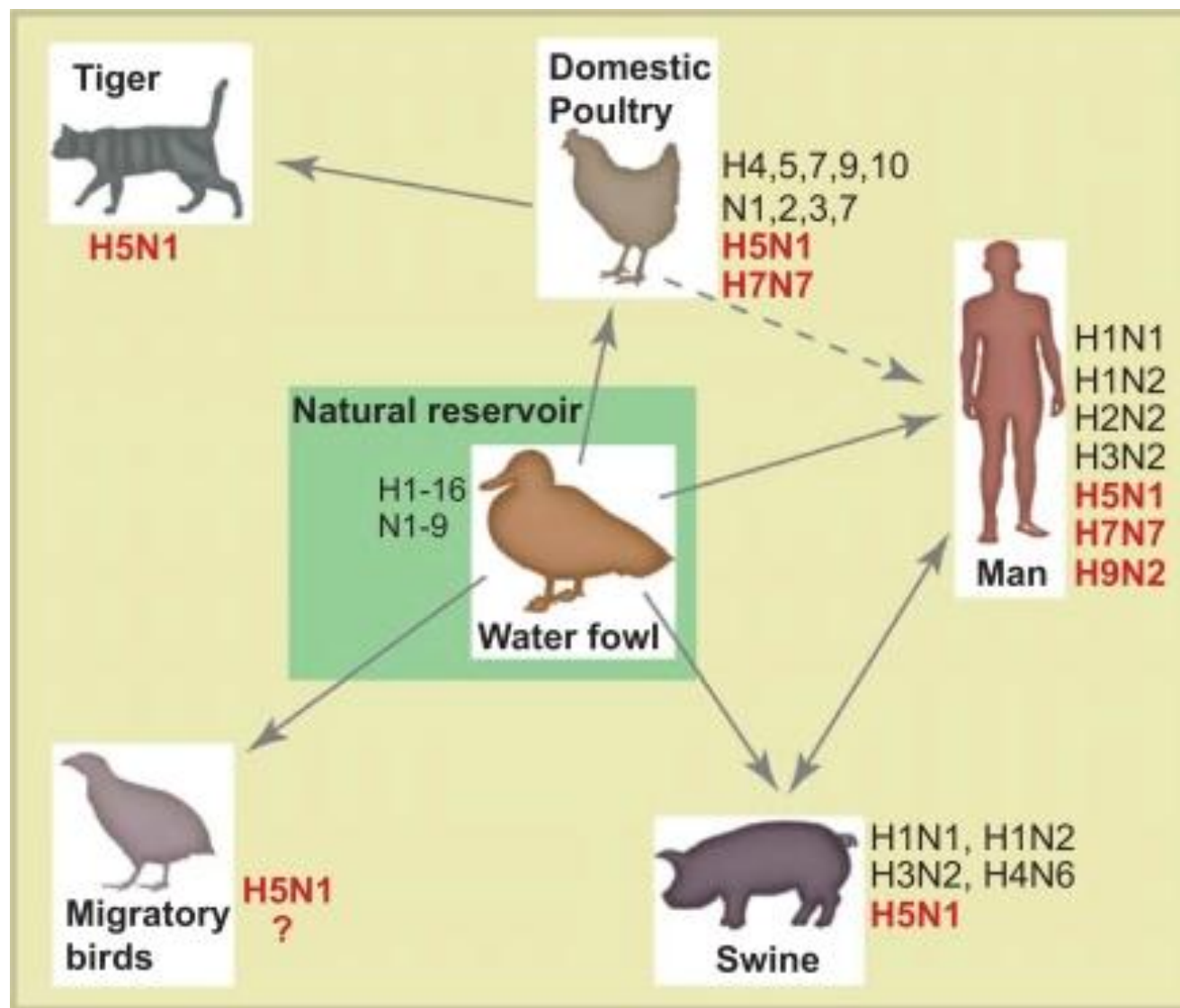
- ▶ Оптимальной лабораторной моделью для культивирования многих штаммов вируса гриппа является куриный эмбрион .
- ▶ Для культивирования вирусов используют культуры клеток (первичные культуры почек обезьян и собак) и лабораторные животные



Источник инфекции и пути передачи

- ▶ Источником инфекции является больной человек , иногда птицы и животные. Люди очень восприимчивы к вирусам гриппа. Основной путь передачи - воздушно-капельный (при кашле, чихании, разговоре).
- ▶ Периодически вирусы гриппа типа А вызывают пандемии. Юго-Восточная Азия (Китай) является эпицентром возникновения новых пандемических штаммов вируса типа А . Высокая плотность населения, тесный контакт с домашними животными и птицами создают условия для рекомбинации вирусов человека и животных.
- ▶ В конце 2005 г. произошла пандемия гриппа , вызванная вирусом гриппа А (подтип H5N1), известная как «*птичий грипп*». Пандемия в 2009 году была вызвана подтипом H1N1 , получивший название «*свиной грипп*».

Вирус гриппа (экология)

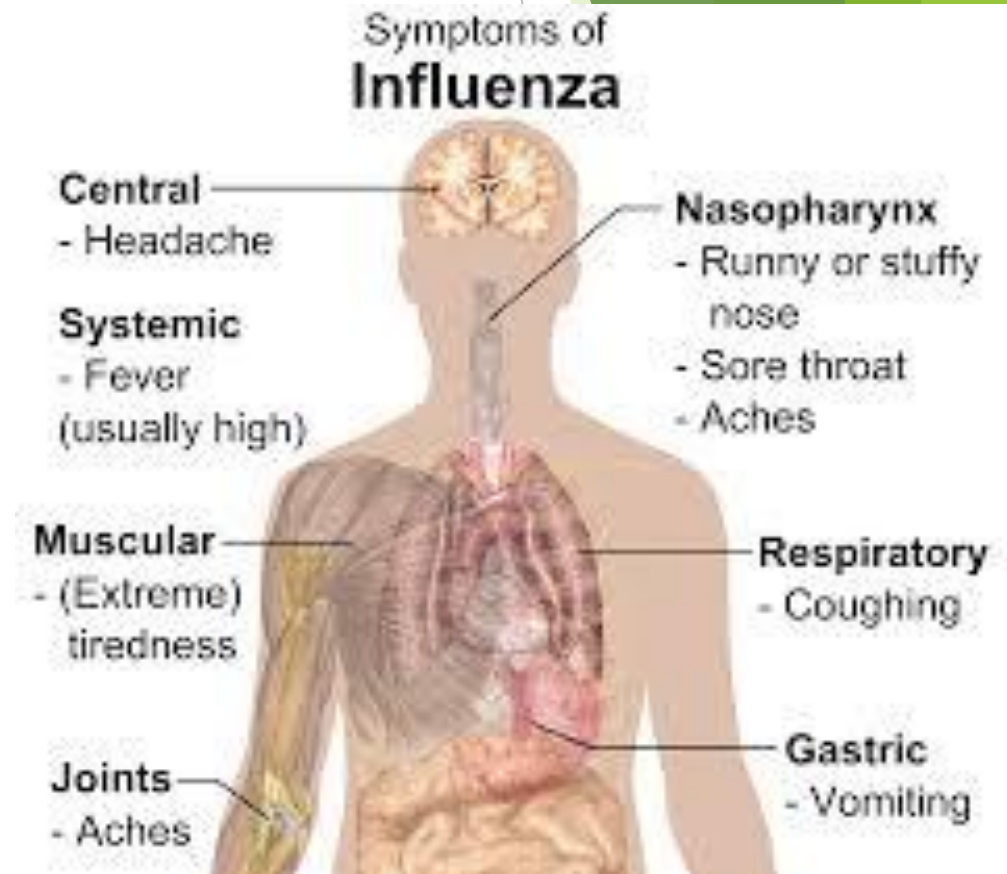


Патогенез гриппа

- ▶ Первичная репродукция вирусов происходит в клетках эпителия респираторного тракта (иногда в альвеолах легких) .
- ▶ Развивается воспаление, отек, набухание базальной мембраны и происходит десквамация клеток поверхностного эпителия.
- ▶ Повреждение клеток эпителия респираторного тракта предрасполагает к развитию вторичной бактериальной инфекции, обычно вызванной стафилококками , стрептококками (пневмококками) и гемофильными бактериями.
- ▶ Вирусы редко проникает в кровоток.
- ▶ При гриппе также развивается транзиторный вторичный иммунодефицит, что предрасполагает к развитию вторичной бактериальной инфекции. Вторичная бактериальная пневмония - частая причина смерти.
- ▶ Некоторые подтипы вирусов гриппа могут проникать сразу в альвеолы и вызывать развитие первичной острой пневмонии (атипичная пневмония) . У пациентов из групп высокого риска именно она является частой причиной смерти.

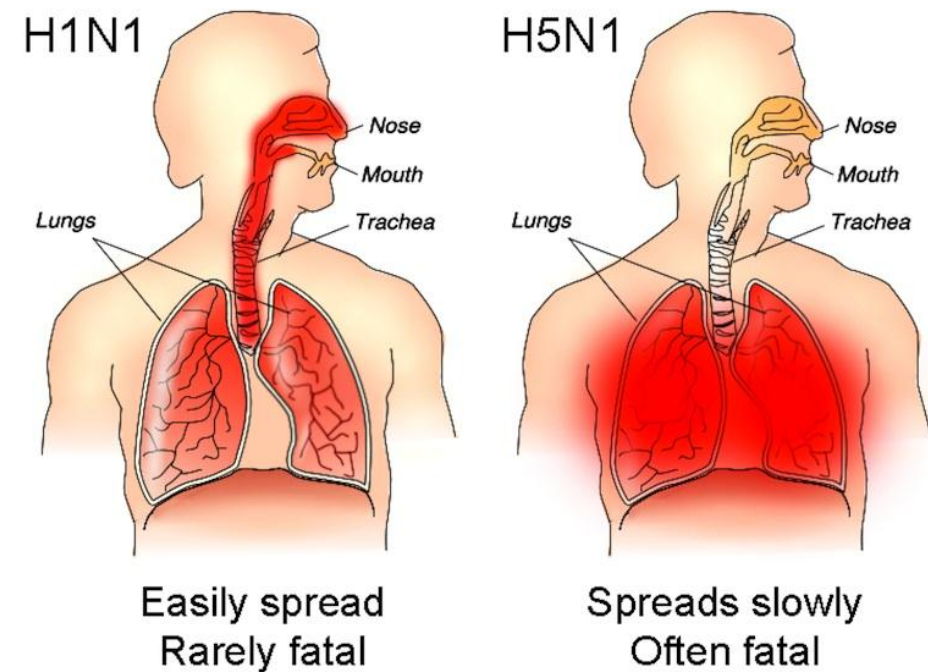
Клинические проявления гриппа

- ▶ Инкубационный период гриппа составляет 1-4 дня.
- ▶ **Неосложненный грипп.** Заболевание начинается остро, обычно у больного наблюдается высокая лихорадка с ознобом, головная боль, суставные и мышечные боли, общая слабость. Развивается катар верхних дыхательных путей - кашель, боли за грудиной, ринит и ринорея.
- ▶ **Осложнения гриппа.** У пожилых людей с хроническими заболеваниями, с ослабленным иммунитетом, а также у беременных грипп осложняется **пневмонией**, являющейся одной из причин смертности. При гриппе возможно развитие вирусных, вторичных бактериальных а также смешанных бактериально-вирусных пневмоний. Обычно бактериальные пневмонии вызывают *S.aureus*, *S.pneumoniae* и *H.influenzae*.
- ▶ **Для синдрома Рея характерны энцефалопатия и дегенерация печени.** Это редкое, но угрожающее жизни осложнение у детей 2-16 лет, возникающее после вирусных инфекций. Летальность составляет 10-40%. Было установлено, что аспирин, назначаемый для смягчения лихорадки при вирусной инфекции, может участвовать в патогенезе синдрома Рея.



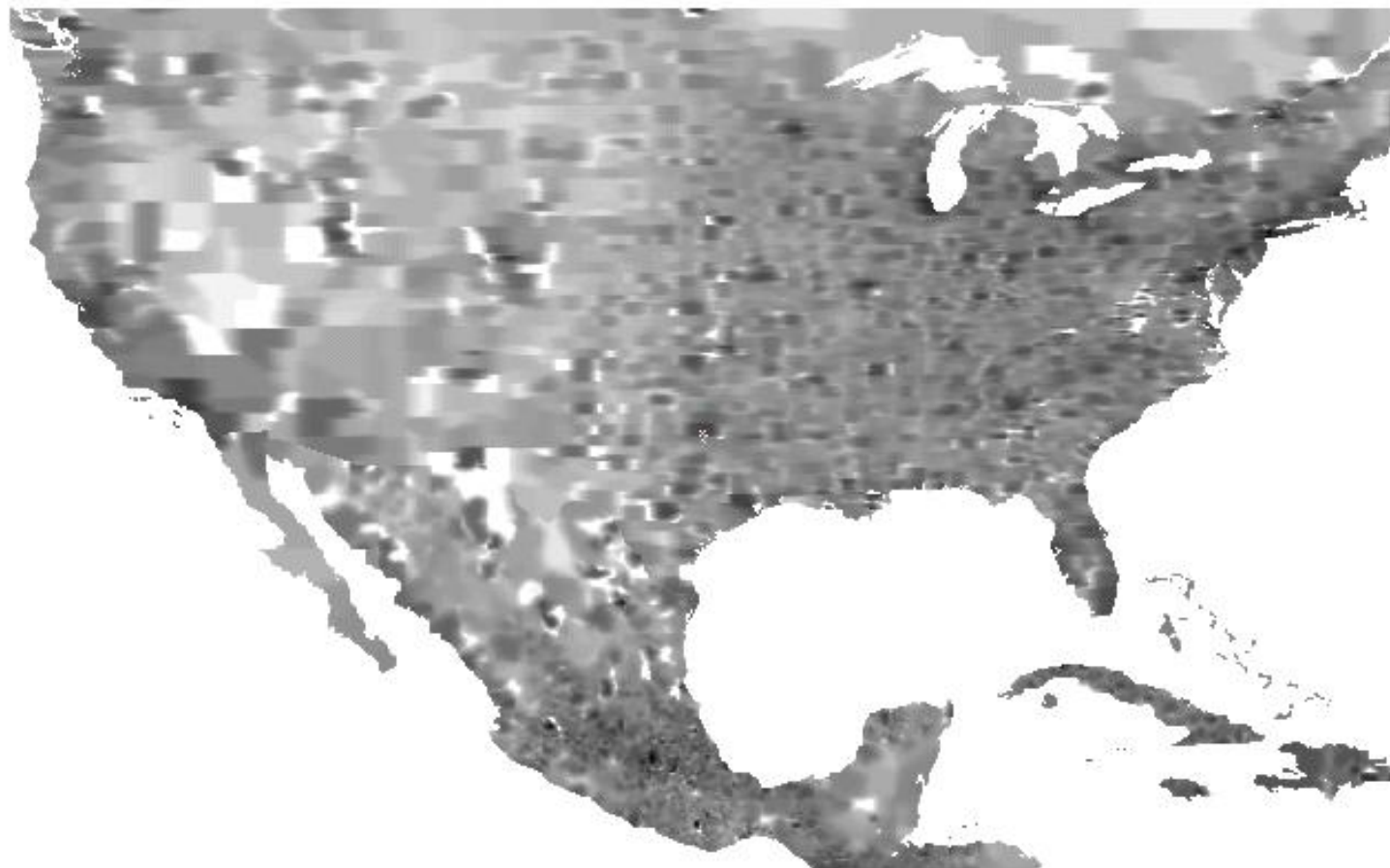
Птичий грипп

- ▶ В 1997 г. В Гонконге был зарегистрировано заболевание, вызванное **вирусом птичьего гриппа А, подтипа H5N1**. Источником инфекции стали домашние птицы. Птичий грипп может протекать как в виде бессимптомной инфекции так и в виде тяжелого заболевания с летальным исходом у некоторых птиц.
- ▶ У уток инфекция проходит бессимптомно. Вирусы, размножаясь в эпителии кишечника уток, выделяются с испражнениями в воду, где могут сохраняться в течение нескольких недель. Таким образом происходит заражение домашних птиц и свиней.
- ▶ Штаммы вирусов гриппа, вызывающие известные пандемии, это штаммы, образовавшиеся в результате генетической реассортации вирусов птичьего и человеческого гриппов. Предположительно данная реассортация может происходить в организме свиней, что является свидетельством наличия у них рецепторов как к вирусу птичьего гриппа, так и к вирусу, вызывающему грипп у людей.



Эпидемиология гриппа

Week 1



Иммунитет

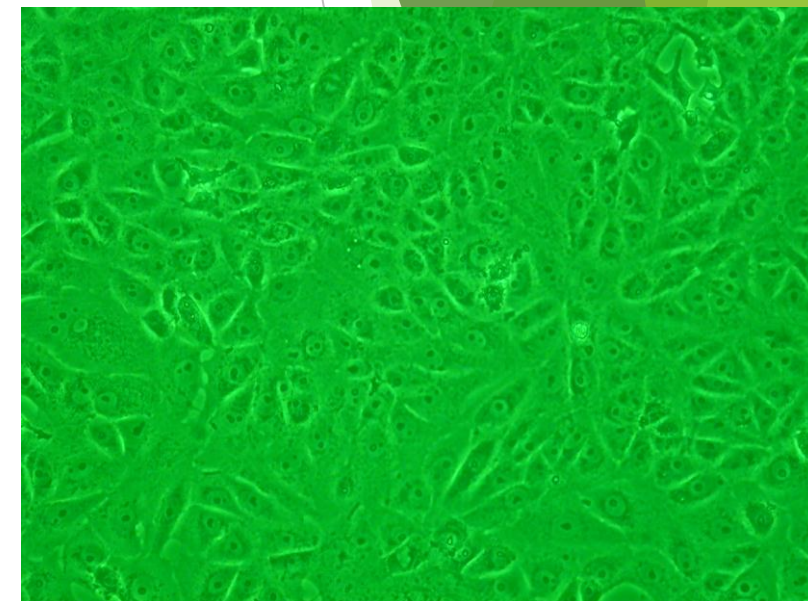
- ▶ Во время заболевания формируется длительный *подтипоспецифический гуморальный иммунитет*. Антитела против гликопротеинов Н и N обладают протективными свойствами. Протективные вируснейтрализующие штаммоспецифические сывороточные антитела появляются на 7-8-й день болезни и достигают максимального уровня через 2-3 недели. Количество их сохраняется высоким в течение месяца, а затем постепенно снижается.
- ▶ При повторной инфекции антитела обеспечивают более легкое течение заболевания.
- ▶ Клеточный иммунитет обусловлен активностью цитотоксических Т-лимфоцитов, лизирующих зараженные вирусами клетки.

Микробиологическая диагностика (материалы для исследования)

- ▶ Диагностика гриппа базируется на выделении и идентификации вируса , определении вирусных антигенов в патологическом материале и вирусоспецифических антител в сыворотке больного.
- ▶ В первые три дня заболевания возможно выделить вирусы из отделяемого носа, глотки и зева, взятые тампоном. Иногда возможно выделение вирусов из мазков отпечатков слизистой носа.

Микробиологическая диагностика

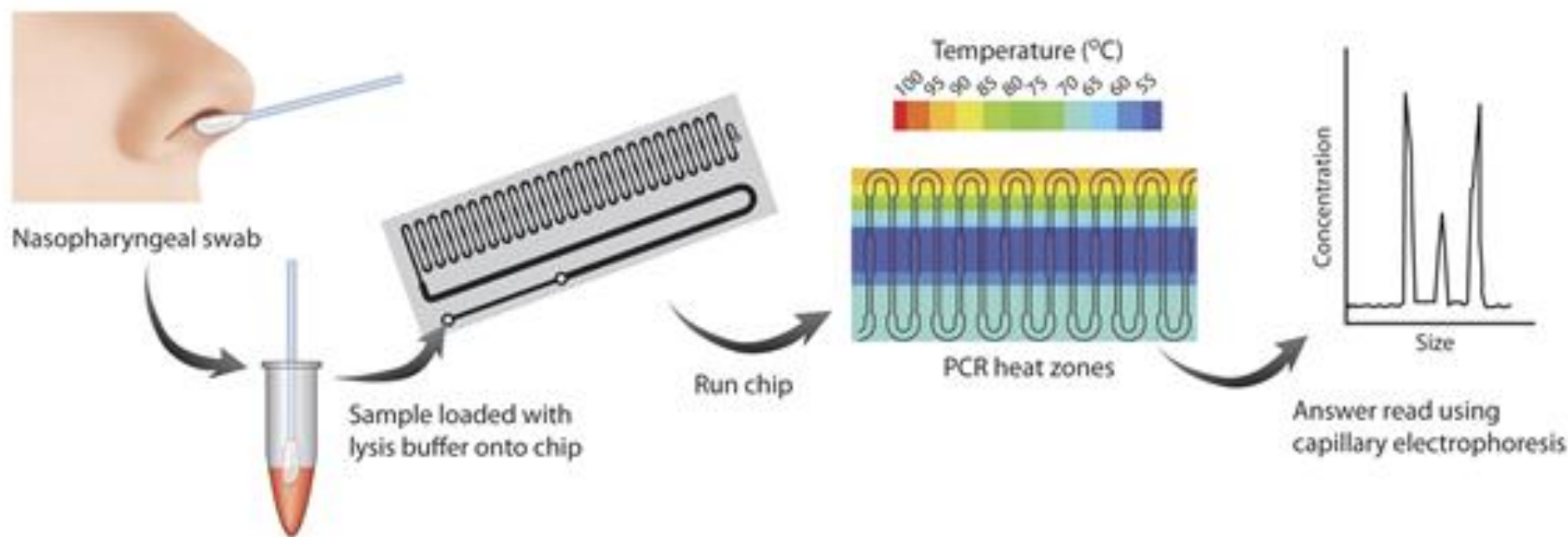
- ▶ **Вирусологический метод** . Исследуемый материал для вирусологического метода хранят при температуре $+4^{\circ}\text{C}$. Замораживание вируса гриппа затрудняет процесс его обнаружения . Несмотря на это , патологический материал замораживают при температуре -70°C , если исследование будет проводиться в более сроки(позднее 5 дней).
- ▶ **Вирусологический метод**. Для выделения вирусов гриппа используют куриные эмбрионы. После 3-5 дней культивирования в тканевых культурах вирус гриппа обнаруживают с помощью реакции гемадсорбции , через 5-7 суток в культуральной жидкости при помощи реакции гемагглютинации.
- ▶ Тип выделенного вируса определяют в РСК, подтип - в РТГА.



ЦПЭ в культуре почек обезьян

Микробиологическая диагностика

- ▶ **Экспресс-диагностика.** Обнаруживают вирусные антигены в исследуемом материале посредством РИФ (прямой и непрямой варианты). Данный метод является менее чувствительным по сравнению с вирусологическим.
- ▶ Можно обнаружить в материале геном вируса при помощи ПЦР. В 2006 году для выявления возбудителя «птичьего гриппа» (A/H5N1) был предложен метод ПЦР в реальном времени.



Микробиологическая диагностика

- ▶ *Серологический метод.* Для первичной диагностики гриппа применяют РТГА и ИФА. Поскольку в сыворотке здоровых также могут быть обнаружены антитела к вирусу гриппа, для постановки диагноза целесообразно использовать парные сыворотки
(полученные с интервалом в 14 дней)
- ▶ Диагноз ставят при четырехкратном увеличении титра антител в сыворотке больного. Метод чаще используют для ретроспективной диагностики.

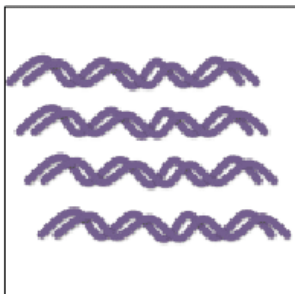
Лечение гриппа

- ▶ Для этиотропного лечения используют различные препараты. Амантадин и его аналог **ремантадин** препятствует репродукции вирусов, блокируя М-белки. Ремантадин эффективен только в отношении вируса гриппа А. Он блокирует ионные каналы белка M_2 .
- ▶ Другая группа препаратов - **ингибиторы нейраминидазы** (занамивир и озельтамивир). Препараты связываются со стабильными (консервативными) участками нейраминидазы, одинаковыми у всех типов вирусов гриппа. В результате блокируется выход вирусных частиц из инфицированных клеток.
- ▶ Эти препараты используют при лечении и профилактике гриппа.

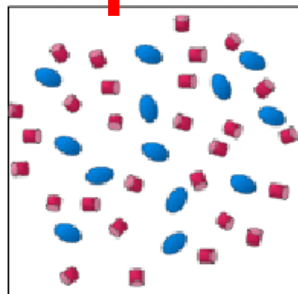
Профилактика гриппа

- ▶ Для экстренной химиопрофилактики во время эпидемии гриппа можно применять ремантадин .
- ▶ Специфическая профилактика состоит в применении вакцин . Разрешены к применению инаktivированные и живые вакцины .
- ▶ *Цельновирионные вакцины* состоят из инаktivированных вирусов
- ▶ *Субвирионные вакцины* содержат вирусные частички, расщепленные детергентами.
- ▶ *Вакцины из поверхностных антигенов* содержат очищенные Н- и N- гликопротеины .
- ▶ *Живые (ослабленные) вакцины.* В настоящее время получены термочувствительные мутанты вируса гриппа, которые могут реплицироваться при 25 ° С, но не при температуре тела (при 37 ° С). Такие вирусы могут реплицироваться при относительно низкой температуре (при 33 ° С) в носоглотке, но не могут реплицироваться в нижних дыхательных путях. Живые вакцины, изготовленные из таких вирусов, вводят в виде интраназальных спреев.

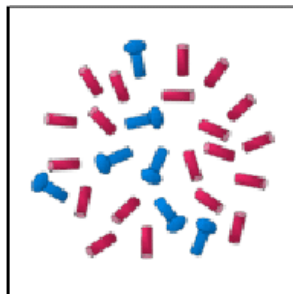
Вакцины, используемые для профилактики гриппа



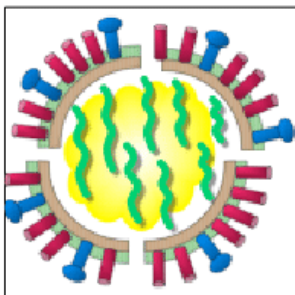
DNA



synthetic peptides

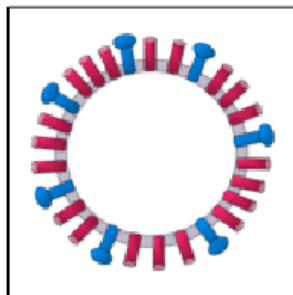


subunit

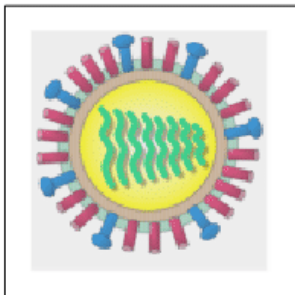


split inactivated virus

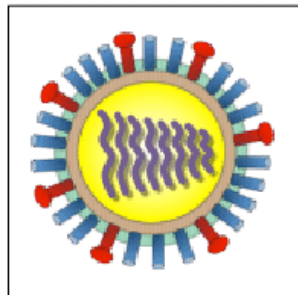
influenza virus
vaccines



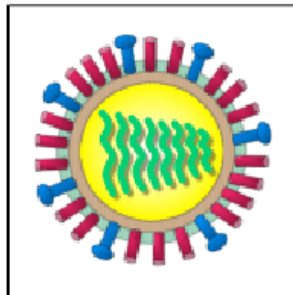
virion like particles



whole inactivated virus



live attenuated



infectious virus

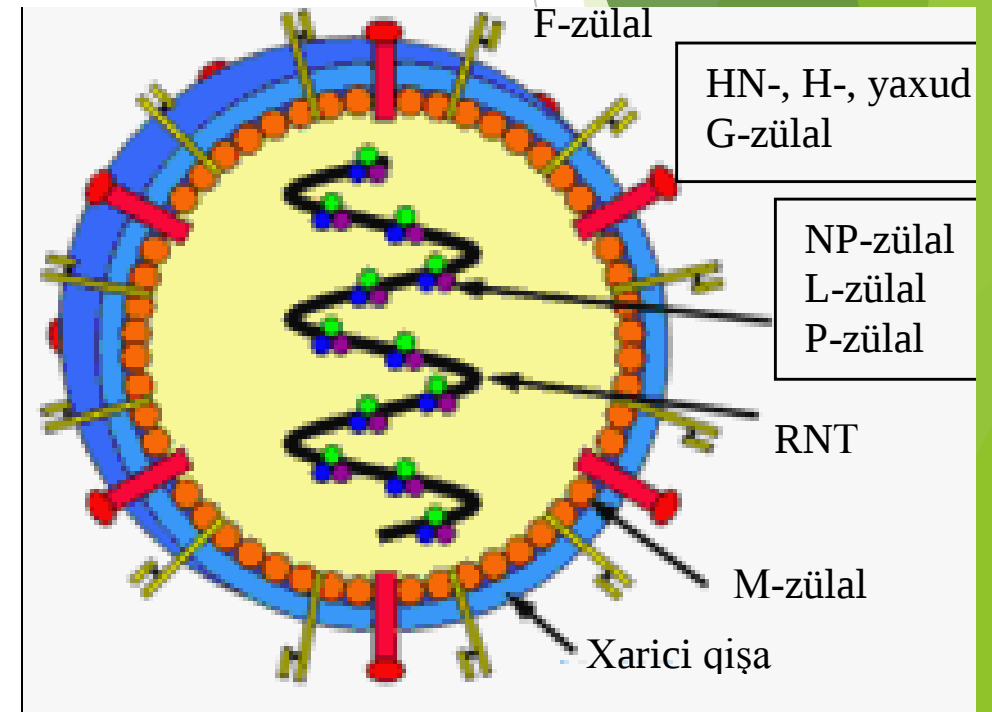


Семейство *Paramyxoviridae* (парамиксовирусы)

- ▶ *Представители семейства Paramyxoviridae* (от лат. *para* - около, *муха* - слизь) являются возбудителями респираторных вирусных инфекций.
- ▶ В семейство входят парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы кори и паротита.
- ▶ Репликация парамиксовирусов происходит в эпителии верхних дыхательных путей. Некоторые парамиксовирусы могут распространяться по организму вызывая диссеминированные инфекции (корь, паротит)

Парамиксовирусы

- ▶ **Структура** . Вирион парамиксовирусов окружен оболочкой , имеет диаметр 150 нм иногда до 700 нм. Обладают полиморфностью .
- ▶ Вирусный геном образует линейная однонитевая минус-РНК .С ней связаны несколько белков , образующие нуклеокапсид спиральной симметрии.
- ▶ Липидная оболочка вириона содержит 2 типа трансмембранных гликопротеиновых шипов, один из которых обладает гемагглютинирующей и/или нейраминидазной активностью(HN, или H, или G) .
- ▶ Активность гликопротеинов, участвующих в связывании вирусов с клеткой-хозяина, позволяет дифференцировать представителей рода. **HN обнаружены у вирусов парагриппа и паротита, H - у вируса кори, G - у респираторно-синцитиального вируса.**
- ▶ Другой гликопротеин - белок слияния (F - от англ. *fusion*) , вызывает слияние мембран вируса и клетки , обладает гемолитической активностью.

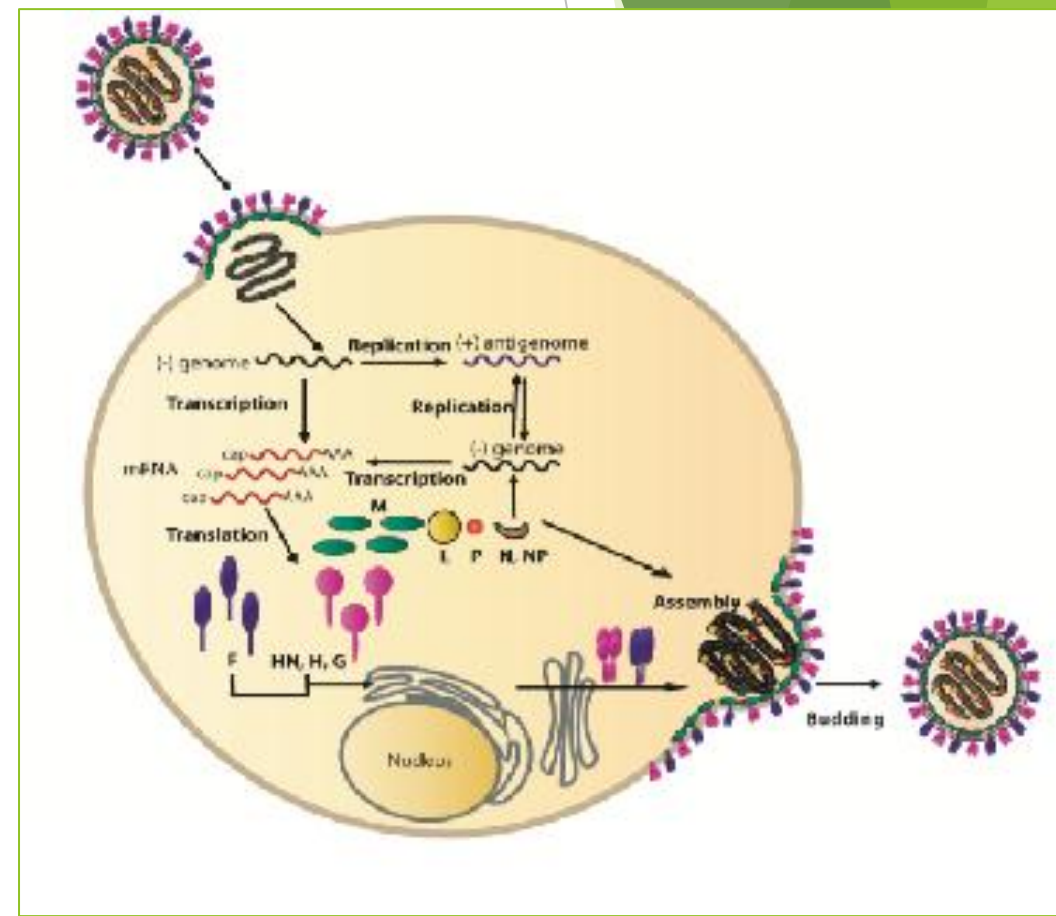


Классификация парамиксовирусов

- ▶ Семейство *Paramyxoviridae* включает два подсемейства: *Paramyxovirinae*, которое включает 5 родов - *Morbillivirus*, *Respirovirus*, *Rubulavirus*, *Avulovirus* и *Henipavirus*; и *Pneumovirinae*, которое содержит 2 рода - *Pneumovirus* и *Metapneumovirus*.
- ▶ К роду *Respirovirus* относятся вирус Сендай, вирусы парагриппа человека 1 и 3 серотипы. Вирус Сендай, вызывающие заболевания у мышей - первый изученный представитель вирусов парагриппа
- ▶ К роду *Rubulavirus* относятся вирус эпидемического паротита, вирусы парагриппа человека 2 и 4 типов
- ▶ К роду *Morbillivirus* относится вирус кори.
- ▶ К роду *Pneumovirus* относится респираторно-синцитиальный вирус (RS-вирус).
- ▶ К роду *Avulovirus* относится вирус парагриппа птиц (вирус Ньюкасл).
- ▶ К роду *Henipavirus* относятся зоонозные парамиксовирусы - вирусы Хендра и Нипах, распространенные преимущественно в Австралии. Резервуаром вирусов являются лошади и свиньи, они вызывают тяжелые энцефалиты с возможным летальным исходом.

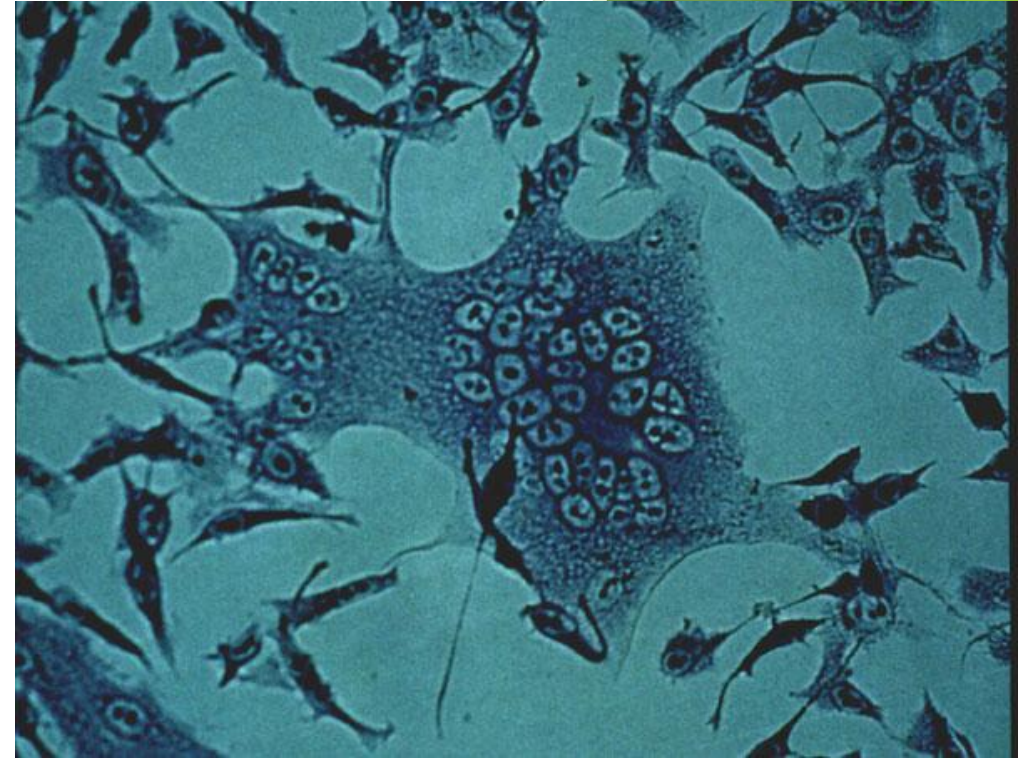
Репродукция парамиксовирусов

- ▶ Адсорбция парамиксовирусов происходит связыванием HN-, H- или G-белка оболочки вириона с сиаловой кислотой на поверхности клетки хозяина.
- ▶ Вирионы проникают в клетку без образования эндосом.
- ▶ Транскрипция, синтез белков и репликация генома происходит в цитоплазме клетки хозяина.
- ▶ Вирионы выходят из клетки почкованием.
- ▶ F₀-гликопротеины, образующиеся в результате протеолитического расщепления F-гликопротеинов под действием протеаз клетки-хозяина, образуют *синцитии*, связывая клеточные мембраны соседних клеток.



Культивирование парамиксовирусов

- ▶ Культивирование парамиксовирусов осуществляют в первичных и перевиваемых культурах клеток.
- ▶ *Цитопатический эффект* - образование синцитий (поликарионов) и цитоплазматических ацидофильных включений.

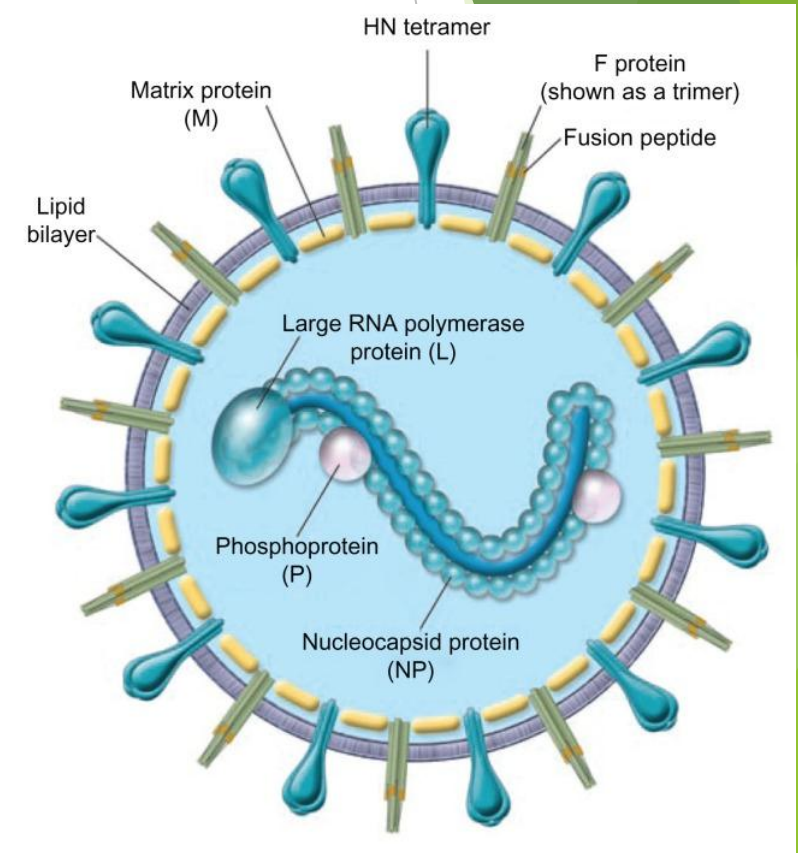


Устойчивость к условиям окружающей среды

- ▶ Парамиксовирусы относятся к наименее устойчивым вирусам.
- ▶ Они чувствительны к высокой температуре(50⁰C) ,детергентам , дезинфицирующим веществам и другим факторам.
- ▶ Отмечается большая устойчивость к низким температурам.

Вирус парагриппа.

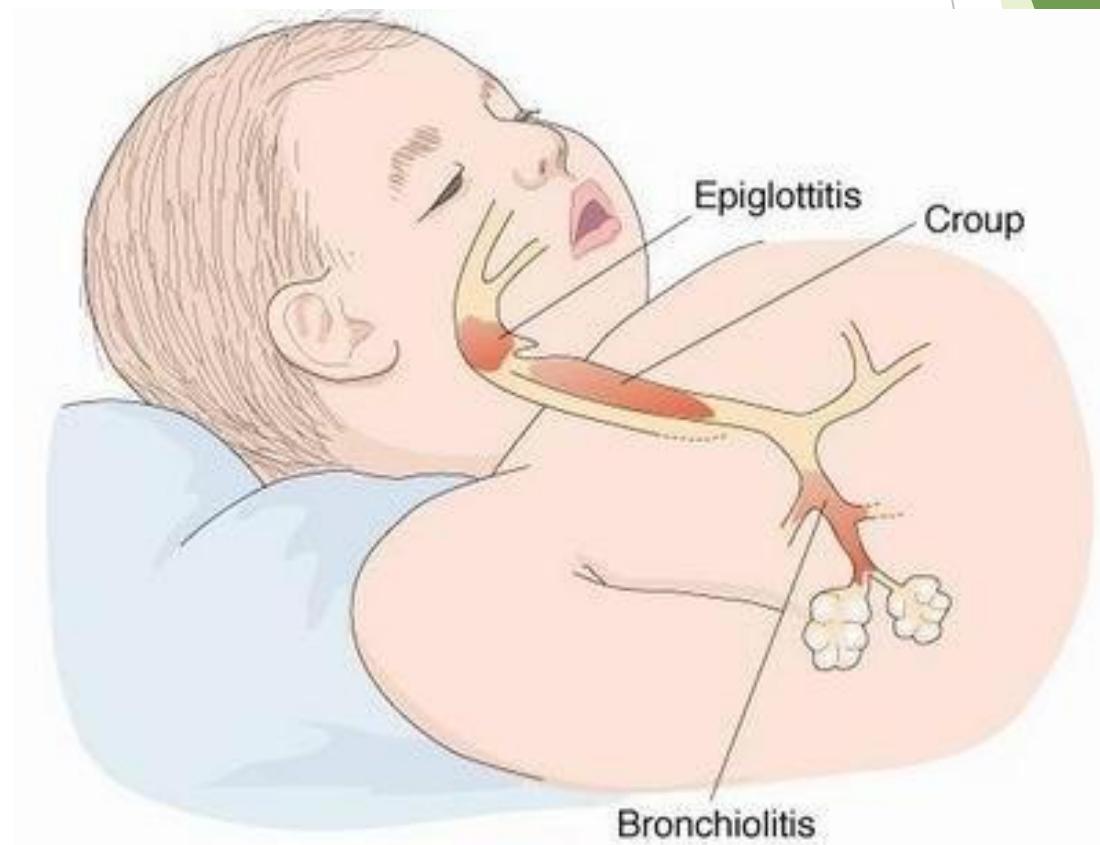
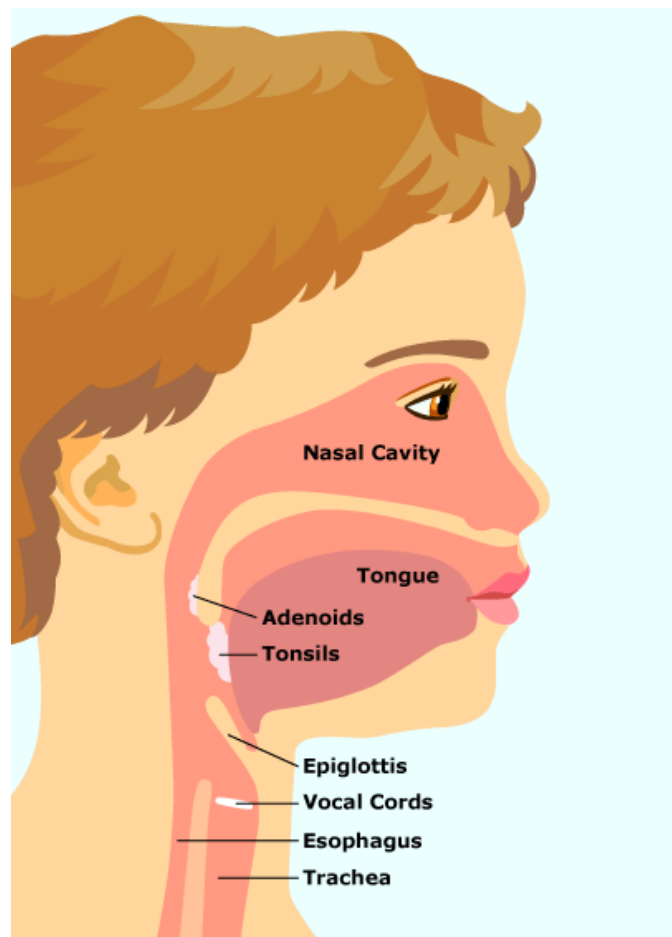
- ▶ Вирусы парагриппа человека серотипы 1 и 3 относятся к роду *Respirovirus*, а серотипы 2 и 4a, 4b - к роду *Rubulavirus*.
- ▶ По антигенам вирусных белков HN, NP и F различают 4 основных серотипа вирусов парагриппа. Серотипы 1, 2, 3 имеют общие антигены с вирусом эпидемического паротита.



Патогенез и клинические проявления парагриппа

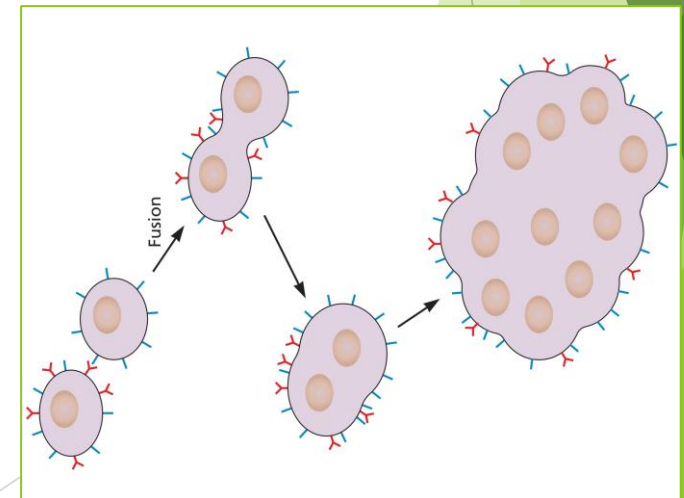
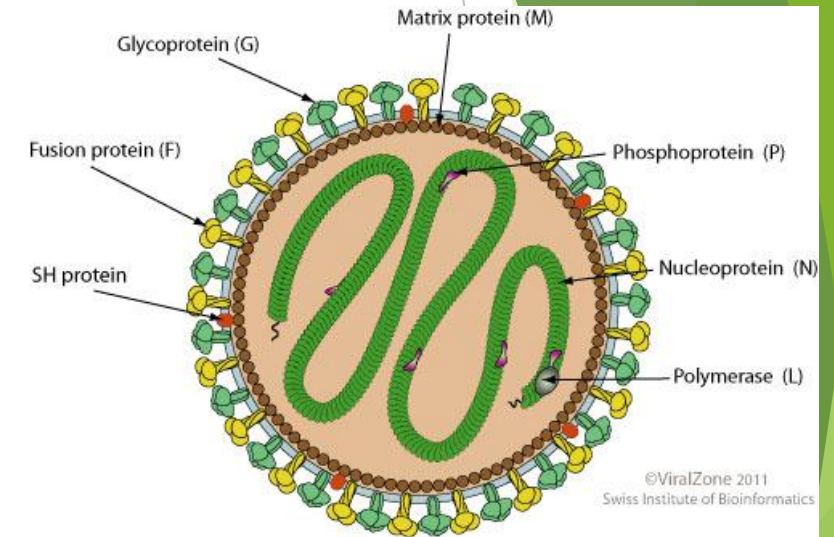
- ▶ Источник инфекции - больные люди . Основной путь передачи - воздушно-капельный
- ▶ Размножаясь в гортани и верхней части трахеи, вирус вызывает отек и обструкцию дыхательных путей - круп (*ларинготрахеобронхит*), а также может распространяться на нижние дыхательные пути, бронхи и бронхиолы, вызывая *бронхиолит и пневмонию*.
- ▶ Парагрипп - острое инфекционное заболевание, характеризующееся поражением верхних дыхательных путей, особенно гортани, и легкой интоксикацией. В большинстве случаев клинические симптомы парагриппа проявляются после инкубационного периода в 3-6 дней в виде «простуды» - лихорадки, ринита и фарингита. Вызывает *пневмонию, ларинготрахеобронхит, бронхиолит и пневмонию* у детей
- ▶ У взрослых заболевание обычно протекает как ларингит.

Клинические проявления парагриппа



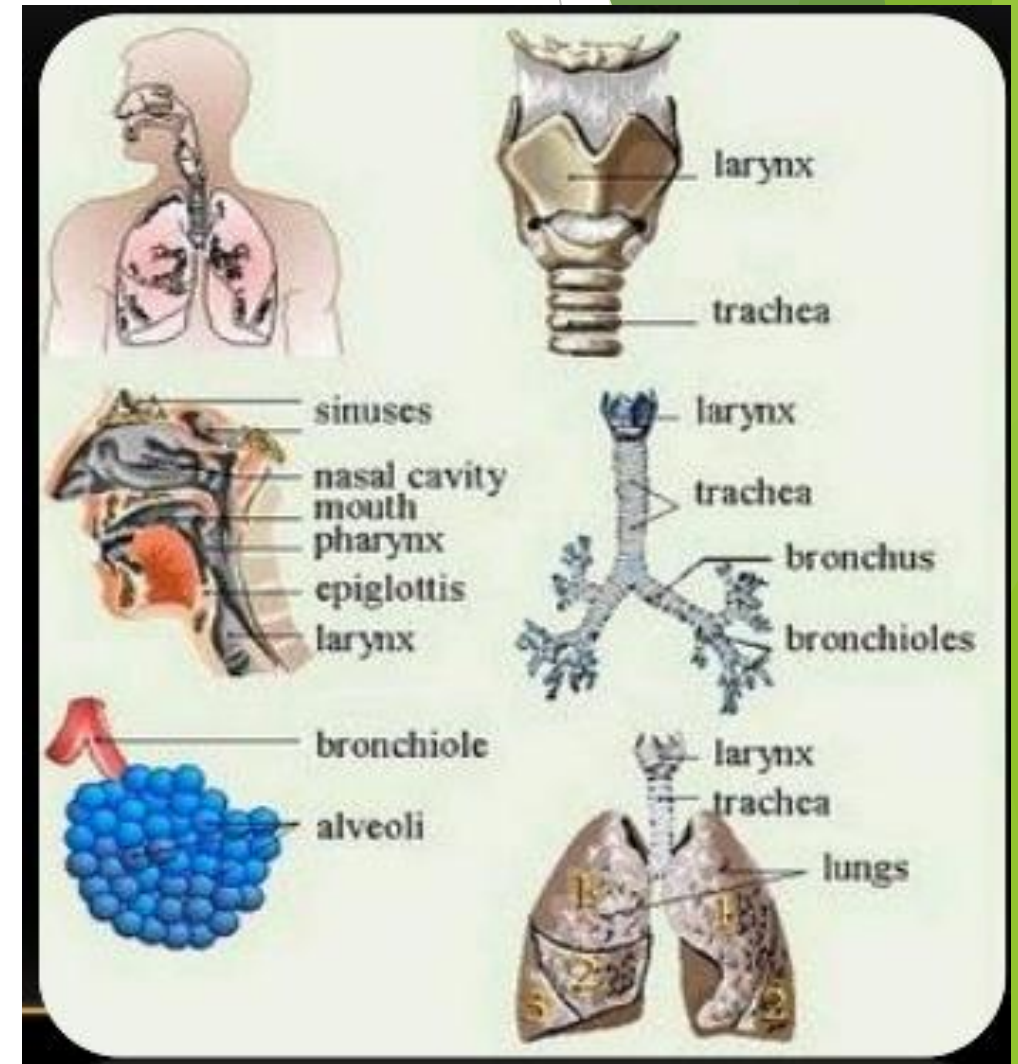
Респираторно-синцитиальный вирус (RS-вирус)

- ▶ RS-вирус относится к РНК-содержащим вирусам семейства *Paramyxoviridae* рода *Pneumovirus*.
- ▶ RS-вирус отличается полиморфностью: встречаются вирусы сферической и нитевидной формы. На липопротеиновой оболочке расположены гликопротеиновые шипы - гликопротеин G, который не обладает гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью. Этот гликопротеин обеспечивает взаимодействие с клеточными рецепторами.
- ▶ Гликопротеин F, характерный для RS-вирусов обеспечивает слияние мембран прилежащих клеток, в результате чего образуется **синцитий**.
- ▶ Свое название RS-вирус получил по характерному ЦПД в культуре клеток - по образованию симпластов и синцития.



Патогенез RS-вирусных инфекций

- ▶ Пути передачи - воздушно-капельный и контактно-бытовой. Входные ворота инфекции - верхние дыхательные пути - слизистая носоглотки.
- ▶ Вирусы проникают в эпителиальные клетки и размножаются, вызывая их гибель. Патологический процесс быстро распространяется на нижние дыхательные пути, вызывает бронхиолит и пневмонию. Редко отмечается вирусемия.

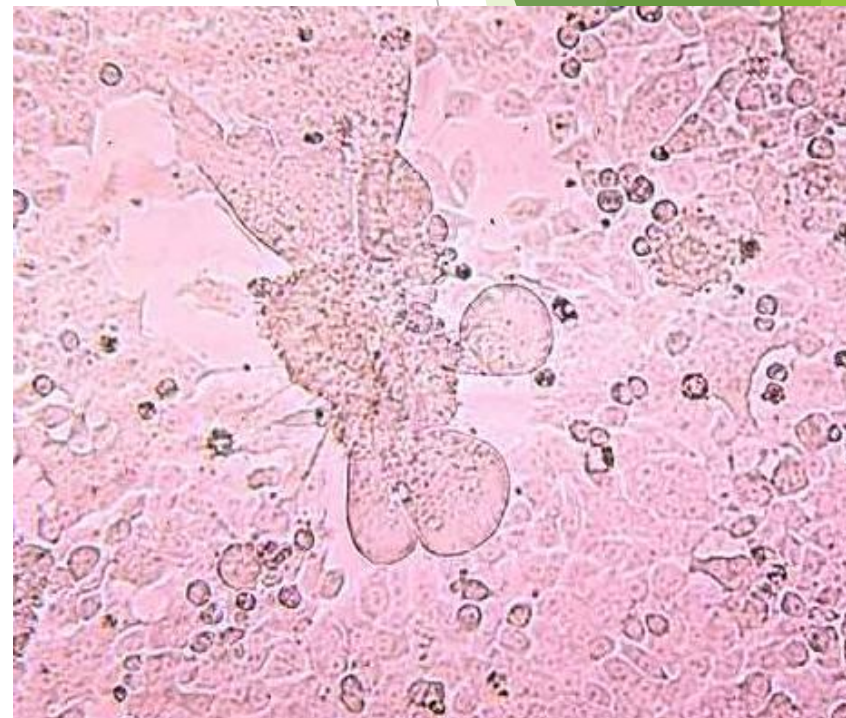


Клинические проявления RS-вирусных инфекций

- ▶ RS-вирус является возбудителем инфекций нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста. У детей младше года этот вирус занимает лидирующее место среди возбудителей бронхолитов и пневмоний.
- ▶ Клинические проявления RS-вирусных инфекций варьируют от легких симптомов простуды до пневмонии у младенцев и бронхолита у детей раннего возраста. После 3-5 дней инкубационного периода развиваются острые катаральные симптомы верхних дыхательных путей, за которыми следуют *бронхиолит* и *пневмония*.
- ▶ Наиболее опасен RS-вирус для детей первых 6 месяцев - у них развиваются тяжелые бронхиты и пневмонии.
- ▶ Респираторно-синтициальная инфекция может осложняться воспалением среднего уха, которое возникает примерно у половины младенцев при RS-инфекции

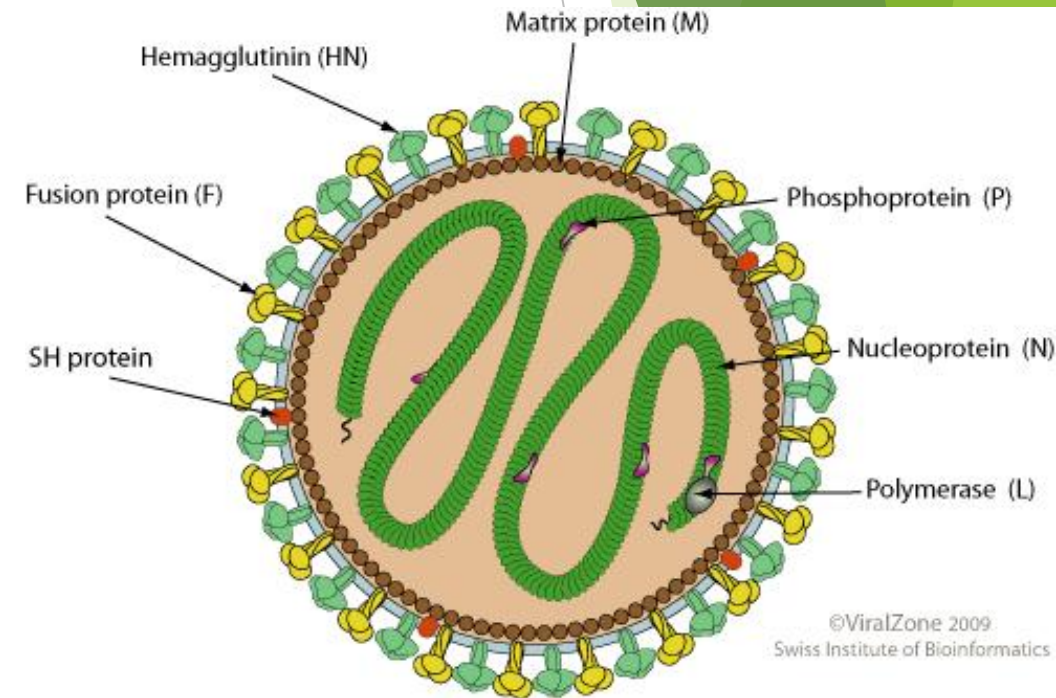
Микробиологическая диагностика RS-вирусных инфекций

- ▶ **Обнаружение вируса в патологическом материале имеет важное диагностическое значение.** Обычно применяют ИФА, РИФ и ПЦР, с помощью которых определяют наличие RS-вируса в материале, взятого тампоном из носоглотки.
- ▶ Обнаружение вируса указывает на текущее заражение, поскольку RS-вирус никогда не обнаруживается у здоровых людей.
- ▶ **Вирусологический метод** позволяет выделить RS-вирус из отделяемого носа путем заражения культур клеток HeLa и Her-2. Через 10 дней в культурах клеток наблюдают цитопатическое действие вируса в виде гигантских клеток и синцитиев.
- ▶ **Серологические методы** основаны на обнаружении специфических антител в сыворотке крови с помощью РИФ, ИФА и РН, но данные тесты не имеют большую диагностическую ценность, и чаще используются при эпидемиологических исследованиях.



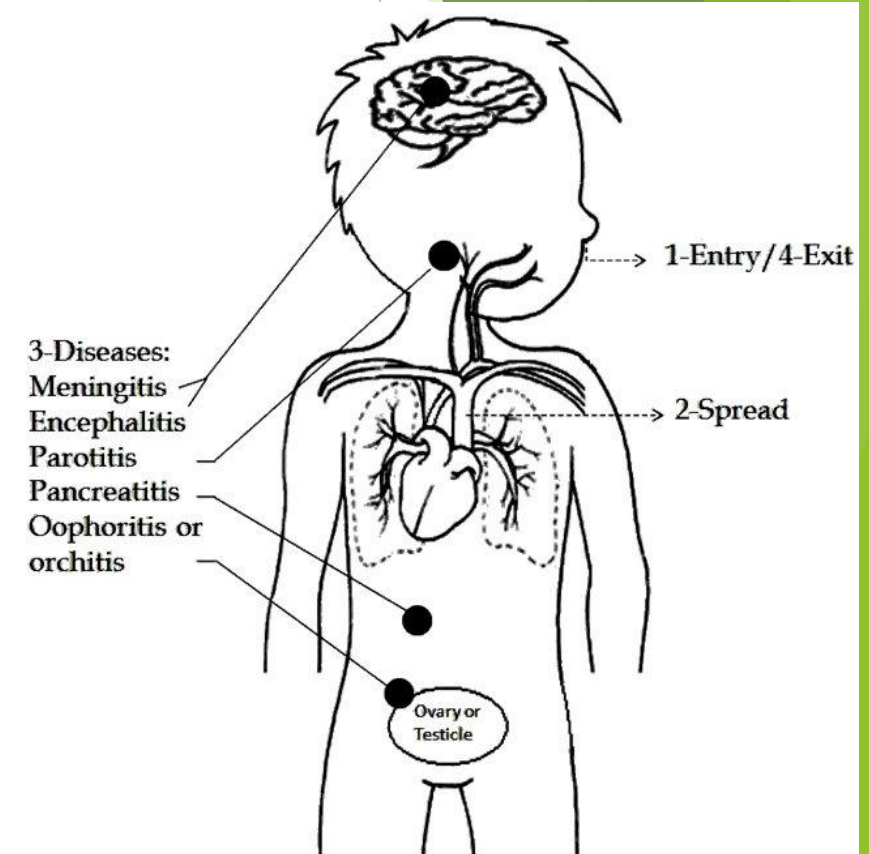
Вирус эпидемического паротита

- ▶ Вирус эпидемического паротита входит в семейство *Paramyxoviridae* рода *Rubulavirus*.
- ▶ Оболочка вируса имеет **HN- и F-гликопротеины**. Вирус проявляет гемагглютинирующую активность, агглютинирует эритроциты кур, морских свинок и др. Гликопротеины F вызывают слияние мембран вируса и клетки, образуют симпласты и проявляют гемолитическую активность.
- ▶ Вирус паротита культивируют на тканевых культурах почечного эпителия обезьян. Проявляет цитопатический эффект - образование **гигантских клеток**



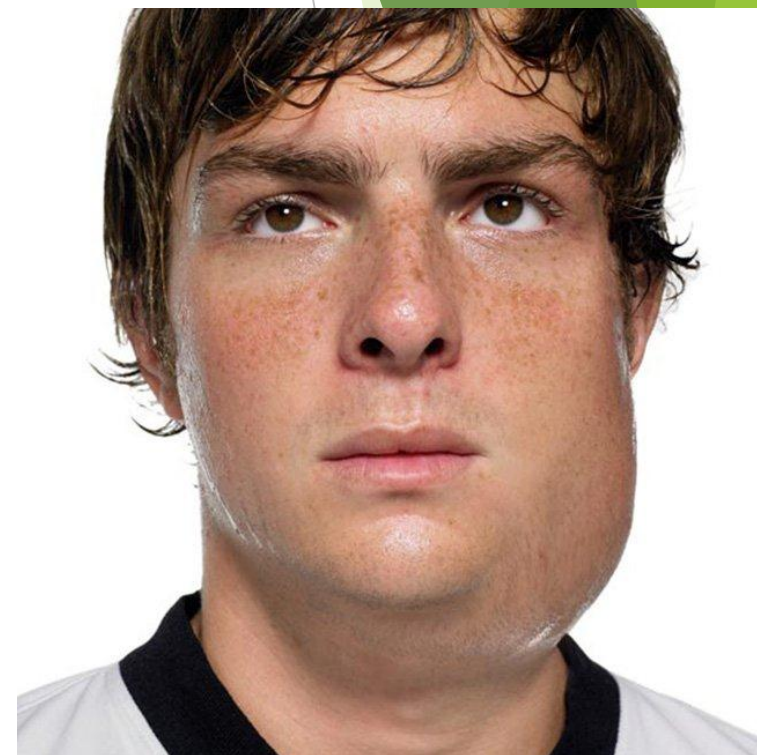
Патогенез эпидемического паротита

- ▶ Наиболее восприимчивы дети от 5 до 15 лет. Вирус выделяется слюной в конце инкубационного периода (за 3 дня до клинических проявлений) и в течение первых 9 дней заболевания. Возбудитель передается воздушно-капельным путем , иногда - через загрязненные слюной предметы.
- ▶ Эпидемический паротит - острая детская инфекция, характеризующаяся поражением околоушных слюнных желез , реже - других органов . Вирусы размножаются в эпителии слизистых верхних дыхательных путей и , возможно , в околоушных железах. Затем они поступают в кровь и разносятся по всему организму.
- ▶ Вирус попадая в яички, поджелудочную и щитовидную железы, мозговые оболочки и другие органы, вызывают их воспаление.



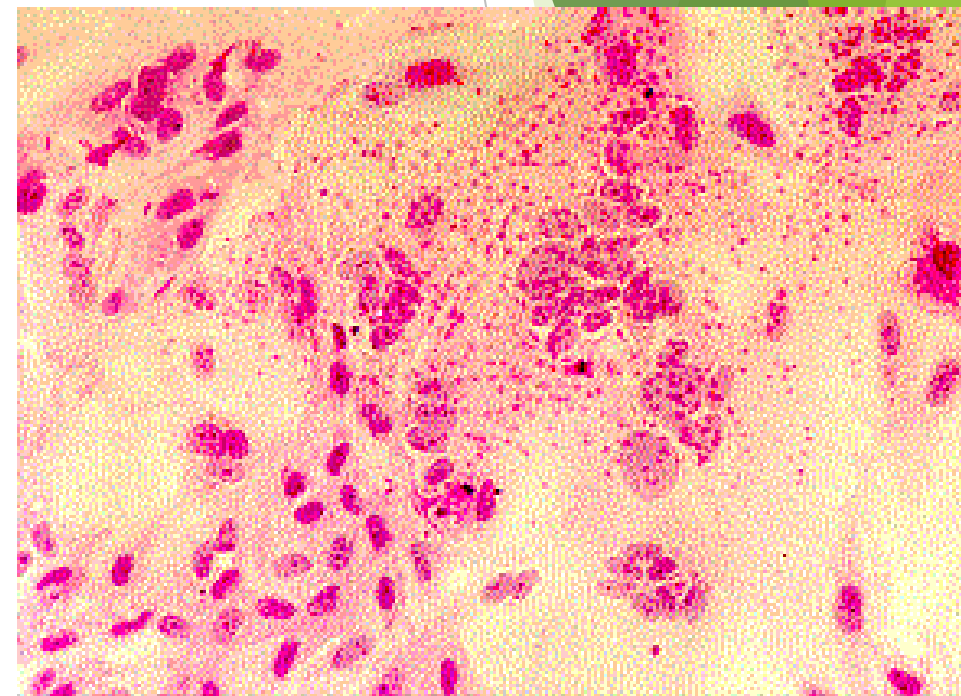
Клинические проявления эпидемического паротита

- ▶ Инкубационный период длится 2-4 недели. Характерный признак заболевания увеличение и болезненность околоушных желез. Воспаление одной или обеих околоушных слюнных желез придает внешности пациента характерный для заболевания вид. Возможно вовлечение и других слюнных желез в патологический процесс. Нередко наблюдается бессимптомное течение болезни.
- ▶ В качестве осложнения могут развиваться у мальчиков орхит, у девочек - оофорит.
- ▶ Наиболее частые осложнения при эпидемическом паротите - асептический менингит и менингоэнцефалит.
- ▶ Примерно в 4% случаев в качестве осложнения эпидемического паротита развивается панкреатит.
- ▶ После перенесенной болезни вырабатывается **пожизненный иммунитет**



Микробиологическая диагностика

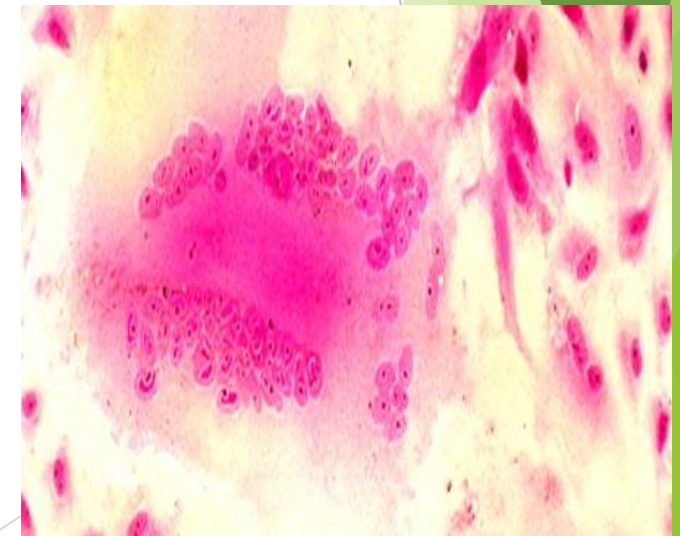
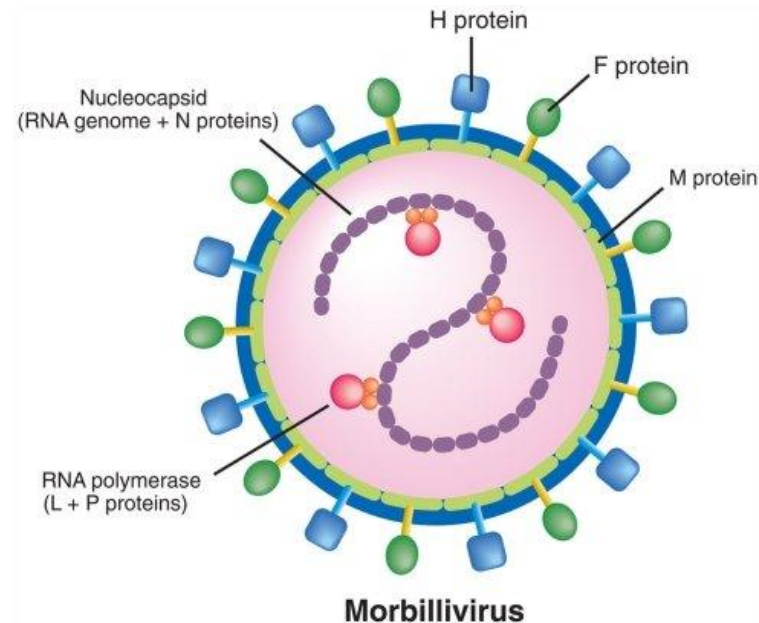
- ▶ Микробиологическая диагностика производится редко , т.к. очень характерна клиническая картина. Однако при необходимости дифференцировки от паротитов прочей этиологии и опухолей, в случаях асептического менингита, не сопровождающегося симптомами паротита возможно проведение микробиологической диагностики.
- ▶ Материалы исследования (слюна, цереброспинальная жидкость, моча). Вирус может быть получен в **культуре клеток** почек обезьян. Обнаружение вируса проводят с помощью **РИФ** с использованием специфических антител, и по характеру цитопатического эффекта.
- ▶ В сыворотке крови больных обнаруживаются IgG и IgM с помощью **ИФА**. Специфические IgM, образующиеся на ранних стадиях заболевания, сохраняются в сыворотке более двух месяцев.



Феномен гемадсорбции в культуре клеток

Вирус кори

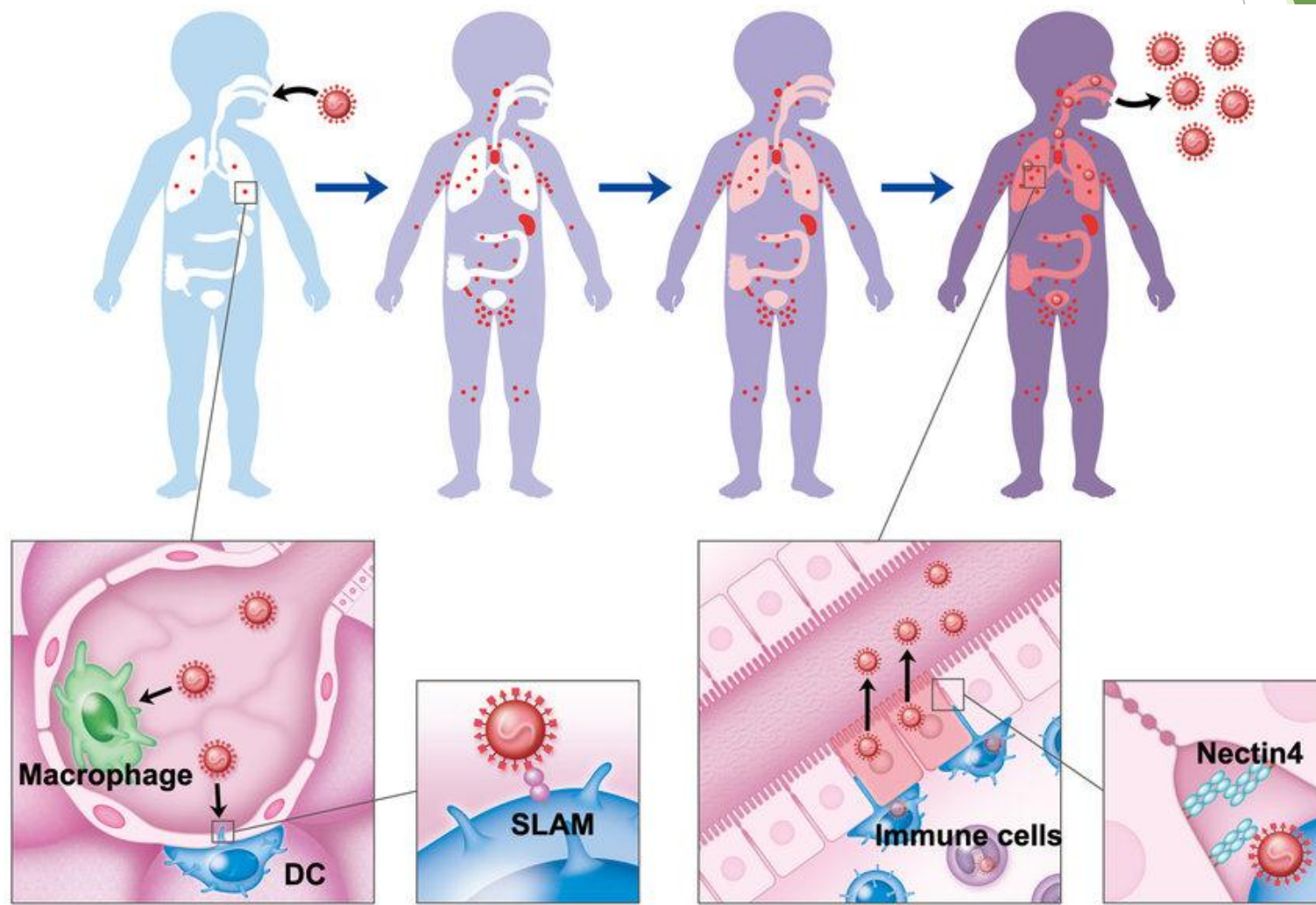
- ▶ Вирус кори относится к семейству *Paramyxoviridae* рода *Morbillivirus* (лат . название болезни - *morbillii*) .
- ▶ На наружной оболочке вируса кори имеются гемагглютинин (H) и белок слияния (F). Исходя из этого, вирус кори обладает гемагглютинирующей активностью. Нейраминидаза отсутствует. F-белок обеспечивает слияние мембран вируса и клетки хозяина , обладает гемолитической активностью.
- ▶ Вирус кори культивируют на первичных культурах клеток почек обезьян и человека. Возбудитель размножается с образованием гигантских многоядерных клеток - симпластов ; появляются цитоплазматические и внутриядерные включения. **От прочих парамиксовирусов отличаются образованием внутриядерных включений.**
- ▶ Вирус кори **неустойчив к условиям внешней среды**, при комнатной температуре инактивируется через 3-4 часа .



Патогенез кори

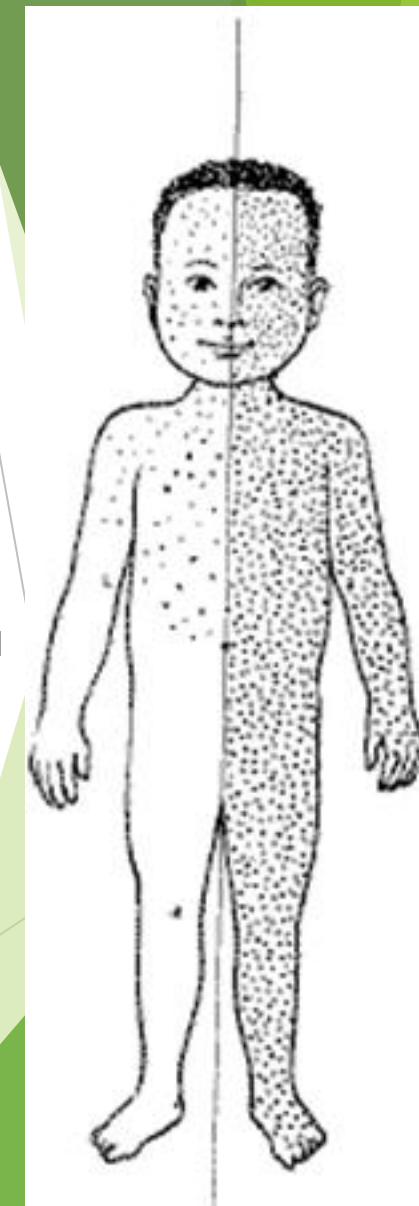
- ▶ Корь - антропонозная инфекция. Восприимчивость человека к вирусу кори чрезвычайно высока (индекс контагиозности равен 1!)
- ▶ Чаще болеют дети 4-5 лет. Основной путь инфицирования - воздушно-капельный, реже - контактный. Наибольшая заражаемость происходит в продромальном периоде и на 2-5 дни после появления сыпи. Через 5 дней после появления сыпи больной не заразен.
- ▶ Первоначально возбудитель размножается в эпителии верхних дыхательных путей, а затем - в регионарных лимфатических узлах. В период *первичной вирусемии* вирус размножается в ретикулоэндотелиальной системе, затем вирус вновь поступает в кровь (*вторичная вирусемия*) и проникает в кожу, респираторный тракт и конъюнктиву.
- ▶ Взаимодействие иммунных Т-лимфоцитов с инфицированным эндотелием кровеносных сосудов приводит к образованию характерных *пятнисто-папулезных высыпаний* на слизистых оболочках и коже (при недостаточности клеточного иммунитета высыпания не наблюдаются!)

Патогенез кори



Клинические проявления кори

- ▶ Продолжительность инкубационного периода у детей 8-12 дн., у взрослых людей до 3-ех недель. Прдромальный период характеризуется развитием лихорадки, катаральных явлений, кашля, фотофобии и конъюнктивита. Патогномоничным признаком для кори является образование **пятен Филатова-Коплика** (окруженные красным ореолом беловато-серые пятна диаметром около 1 мм на слизистой оболочке щек)
- ▶ На 3-4-й день заболевания на коже, а также на слизистых оболочках появляется характерная **розовая пятнисто-папулезная сыпь**. Появление сыпи **происходит поэтапно** : сначала она появляется на лице, а затем распространяется вниз по туловищу и нижним конечностям. Дискретные и розовые изначально пятна, затем сливаются и через 5-10 дней превращаются в коричневую пятнисто-папулезную сыпь. После исчезновения сыпи на ее месте может появляться корка



Клинические проявления кори



Осложнения кори

- ▶ **Пневмония** чаще всего развивается как вторичная бактериальная инфекция, и является причиной 90% случаев смерти от кори. **Гигантоклеточная пневмония** - одно из самых серьезных осложнений и причин смерти у детей и взрослых с клеточным иммунодефицитом.
- ▶ **Постинфекционный энцефаломиелит** - аутоиммунный процесс, вызываемый антителами против белков миелина. В 10-20% случаев заканчивается летальным исходом, а у значительной части выживших наблюдаются остаточные неврологические симптомы.
- ▶ **Подострый склерозирующий панэнцефалит** - медленная вирусная инфекция со смертельным исходом в результате поражения нервной системы с гибелью нейронов и развитием двигательных и психических нарушений. Заболевание развивается в возрасте 2-30 лет и обусловлено персистенцией вируса в клетках нейроглии без образования полноценных вирионов. В дефектных вирионах нарушается формирование оболочки, изменяется F-белок, отсутствует М-белок. В крови и ликворе обнаруживаются антитела, в клетках мозга - вирусные нуклеокапсиды.

Иммунитет

- ▶ После перенесенной кори развивается гуморальный стойкий пожизненный иммунитет. Случаи повторного заражения наблюдаются редко .
- ▶ Пассивный иммунитет, передаваемый через плаценту (IgG) защищает в течение 6 месяцев после рождения.
- ▶ Появление сыпи связано с активностью клеточного иммунитета
- ▶ Возбудитель кори подавляет активность Т-лимфоцитов и иммунные реакции, что способствует появлению осложнений в виде пневмоний, отитов и пр.

Микробиологическая диагностика кори

- ▶ Поскольку при кори развиваются типичные клинические симптомы, лабораторная диагностика не требуется. Однако в некоторых случаях, особенно при атипичной кори может быть проведена микробиологическая диагностика
- ▶ Вирус можно обнаружить в респираторном секрете и моче с помощью РИФ используя флуоресцирующие антитела против вирусного нуклеопротеина.
- ▶ В лихорадочный период вирус можно выделить из носоглотки, конъюнктивы, респираторного секрета, мочи и крови. С этой целью патологический материал инокулируют в первичную культуру клеток почек обезьян и человека. Постепенно размножаясь вирус вызывает цитопатический эффект (через 7-10 дней) в виде многоядерных гигантских клеток - симпластов с внутриклеточными и внутрицитоплазматическими включениями. В инфицированных культурах клеток вирус также можно обнаружить с помощью РИФ.
- ▶ Серологическая диагностика основывается на четырехкратном и более увеличении титра антител в парных сыворотках, взятых в острый период заболевания и в период реконвалесценции. Обнаружение специфических IgM в сыворотке крови методом ИФА через 1-2 недели после появления сыпи также подтверждает диагноз.
- ▶ Титр специфических антител к вирусу кори в сыворотке крови при подостром склерозирующем панэнцефалите в 10-100 превышает таковой у реконвалесцентов.

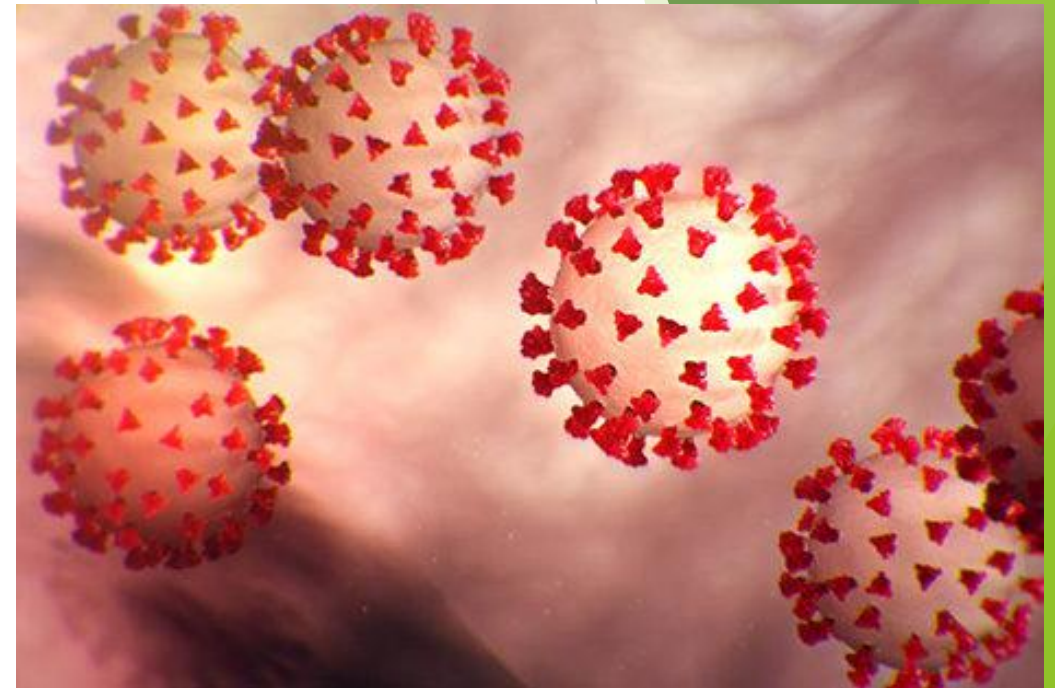
Лечение и профилактики кори

- ▶ Лечение симптоматическое. Использование витамина А смягчает тяжесть заболевания и предупреждает летальный исход.
- ▶ Детям первого года жизни подкожно вводят живую вакцину из аттенуированных штаммов, или **комбинированную вакцину (против кори , паротита , краснухи) .**
- ▶ В целях профилактики детям при контакте с больным корью вводят нормальный иммуноглобулин человека не позднее 7-го дня инкубационного периода .



Семейство *Coronaviridae* (коронавирусы)

- ▶ Представитель семейства *Coronaviridae* впервые был выделен от больного острым ринитом .
- ▶ Коронавирусы широко распространены в природе, вызывают различные заболевания у человека и животных .
- ▶ Особенности коронавирусов человека изучены недостаточно из-за трудностей культивирования.

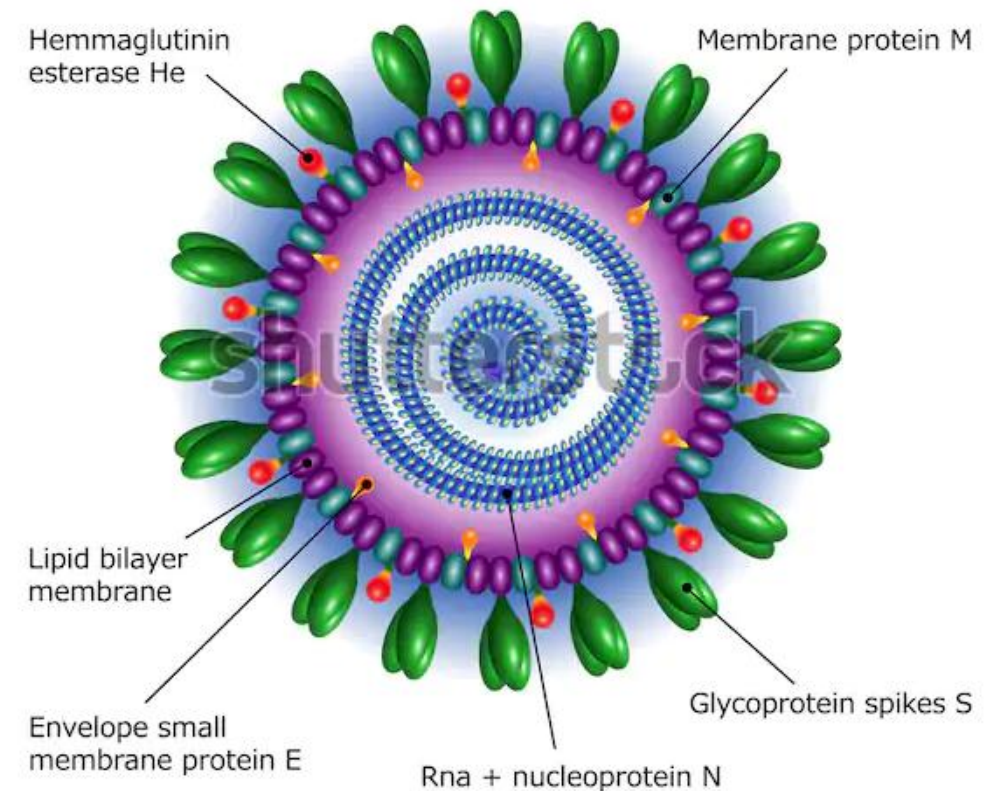


Классификация коронавирусов

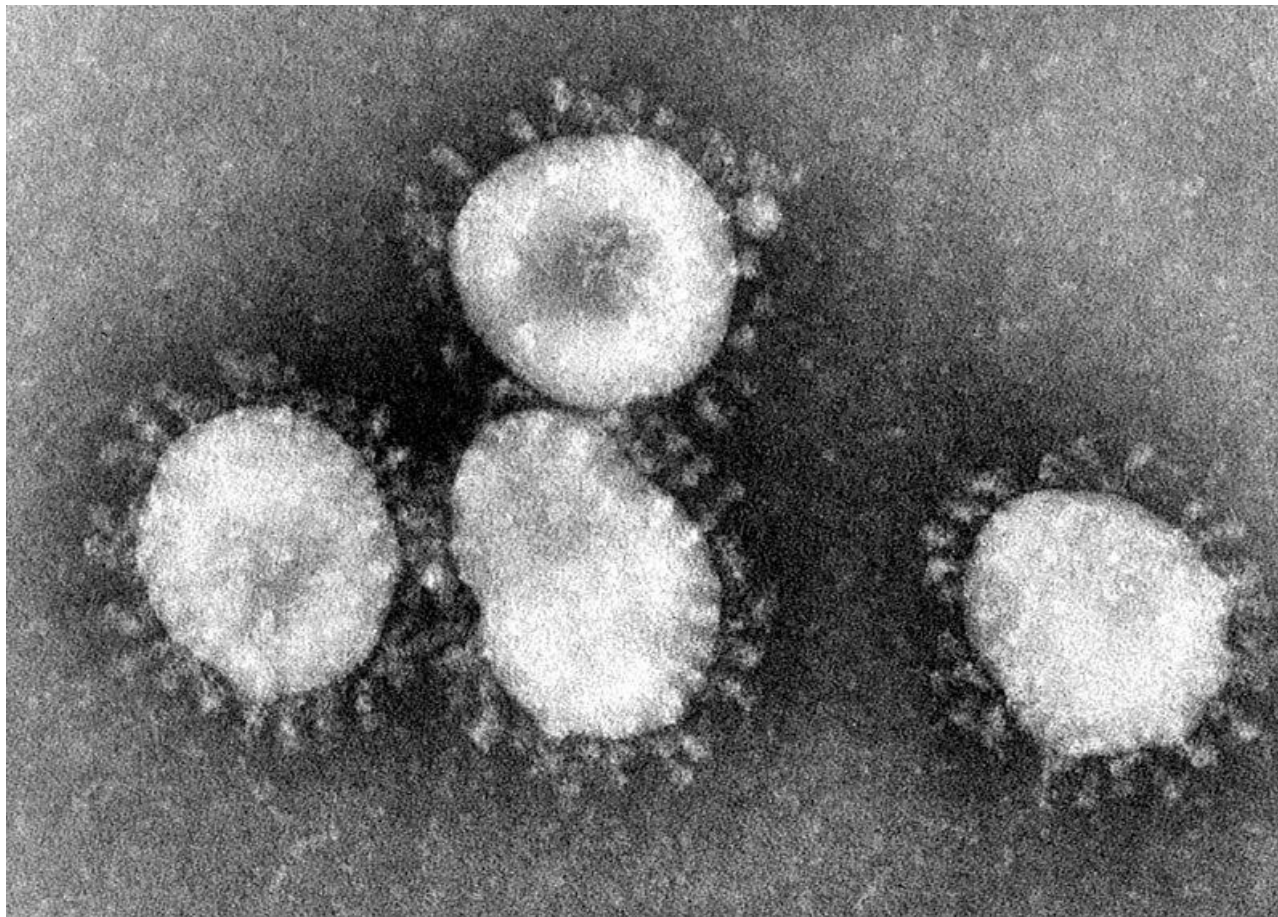
- ▶ Семейство *Coronaviridae* включает два рода - *Coronavirus* и *Torovirus*. Торовирусы широко распространены в природе, вызывающие кишечные инфекции. Коронавирусы человека разделены на серотипы, которые называются 229E (1-ая серогруппа) и OC43 (2-ая серогруппа).
- ▶ Представитель рода *Coronavirus* вирус SARS (*severe acute respiratory syndrom* - тяжелый острый респираторный синдром) также относится ко 2-ой серогруппе.
- ▶ Коронавирусы, выделенные от людей и животных имеют общие антигены.
- ▶ В процессе репликации коронавирусы подвергаются **мутациям** и **рекомбинациям**. Не характерная для несегментированных РНК-геномных вирусов столь высокая частота генетической изменчивости является причиной возникновения новых штаммов вирусов.

СТРОЕНИЕ КОРОНАВИРУСОВ

- ▶ Коронавирусы - округлые оболочечные вирусы с диаметром 120-160 нм. Сердцевина вириона состоит из спирального нуклеокапсида и одноцепочечной плюс РНК. Нуклеокапсид окружен внешней мембраной. На поверхности внешней оболочки имеют многочисленные выступы длиной 20 нм булабовидной формы или напоминающие лепестки. Наличие гликопротеинов придает вириону вид солнечной короны.
- ▶ Структурные белки вириона представлены белком нуклеокапсида (N), связанным с нуклеокапсидом матриксным гликопротеином (M) внешней мембраны, и S-гликопротеином, образующим выступы. Некоторые коронавирусы также содержат гликопротеин (HE), который обладает активностью гемагглютинаина и ацетилэстеразы.



Коронавирусы - электронная микроскопия



РЕПРОДУКЦИЯ КОРОНАВИРУСОВ

- ▶ Коронавирусы репродуцируются в цитоплазме клеток человека и животных - их естественных хозяев.
- ▶ После того, как коронавирусы связываются с клеткой через поверхностные S- или НЕ-гликопротеины, они проникают в клетку путем эндоцитоза и депротеинизируются. Репродукция вирусов происходит в цитоплазме.
- ▶ Вирусные частицы отпочковываются от мембран эндоплазматического ретикулума или комплекса Гольджи, в которые встроены вирусные гликопротеины. Сформированные вирионы покидают клетку экзоцитозом или в результате ее разрушения.
- ▶ Некоторые коронавирусы вызывают персистирующие инфекции, не вызывающие гибель клетки. Некоторые коронавирусы вызывают слияние клеток посредством S-гликопротеинов.

Схема репродукции коронавируса

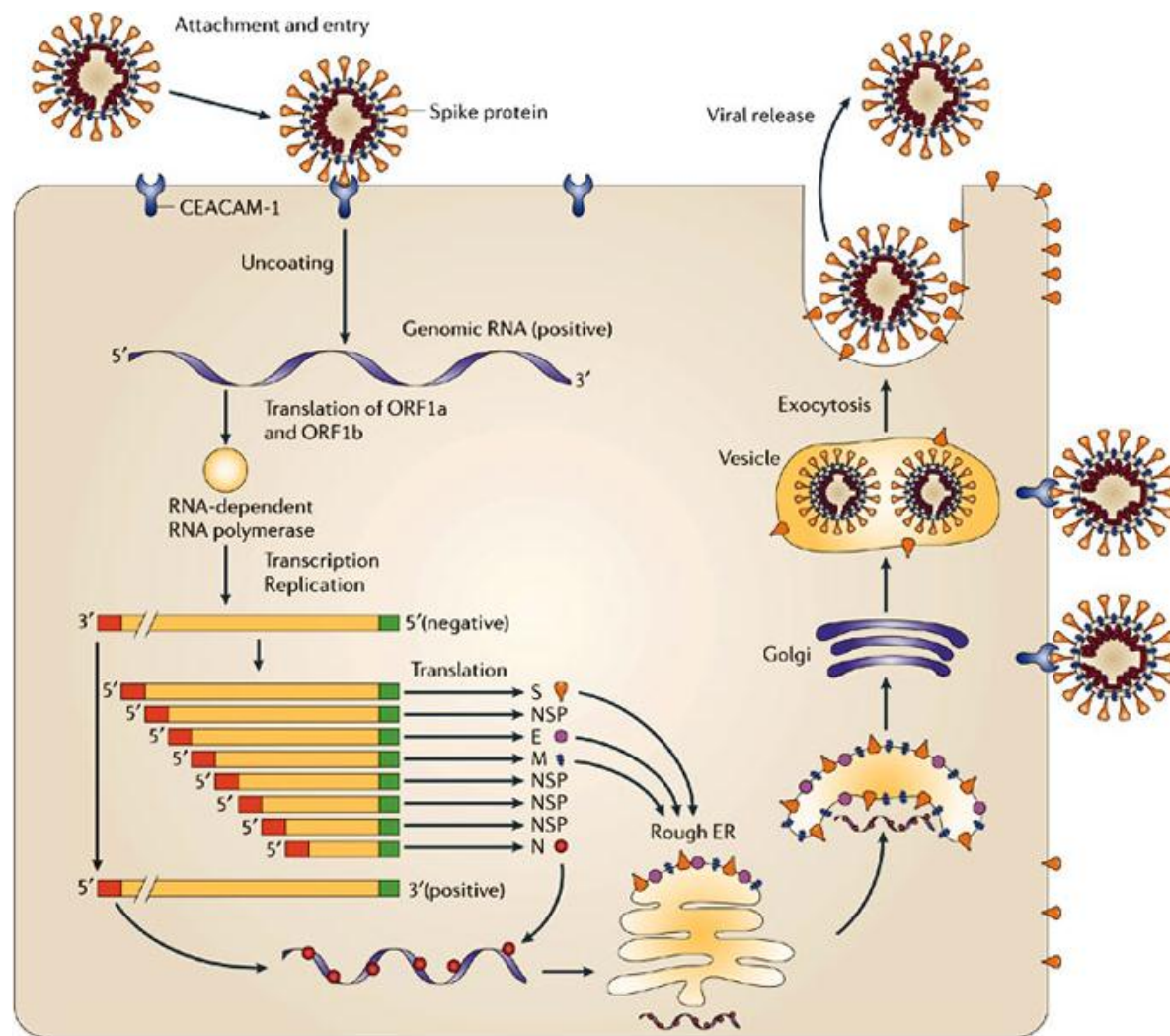
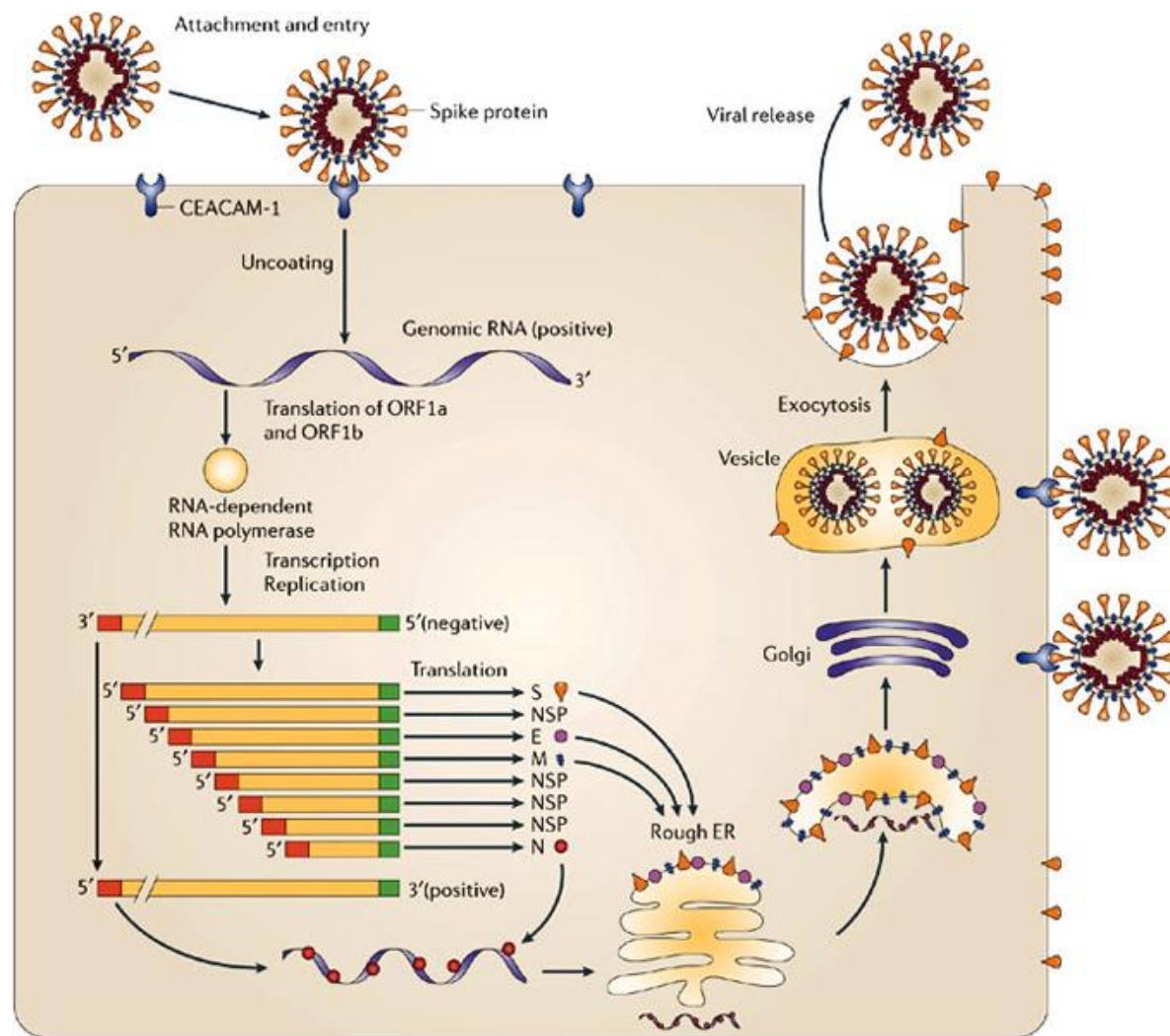
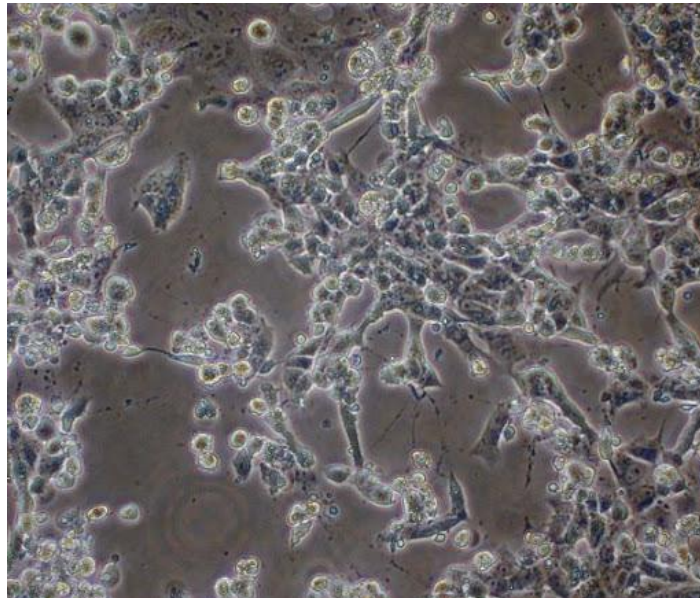
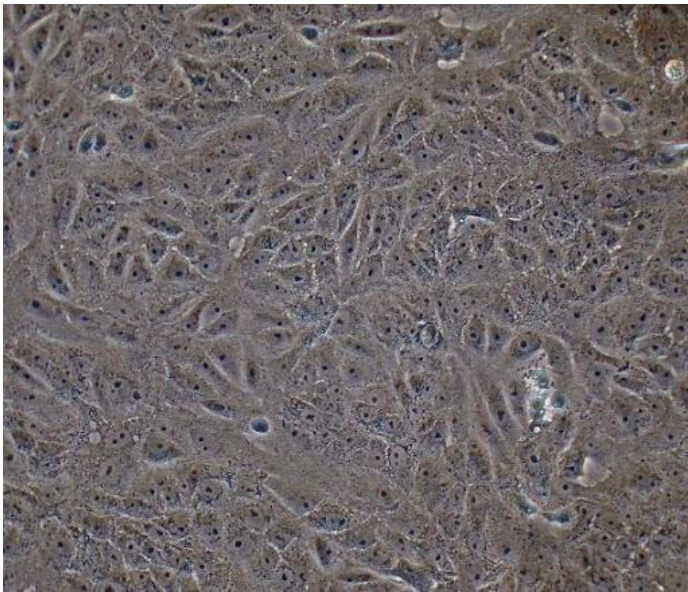


Схема репродукции коронавируса



Культивирование коронавирусов

- ▶ Коронавирусы человека трудно культивируются в культурах клеток .
- ▶ Возможно использование культур клеток эмбриона человека и первичных эпителиальных клеток.
- ▶ Вирусы *SARS* и *Covid-19* возможно культивировать на культурах клеток эпителия почки мартышек (*Vero* культуры)
- ▶ Возбудители заболеваний птиц размножаются в куриных эмбрионах.



Устойчивость к факторам внешней среды

- ▶ При комнатной температуре сохраняются в течение нескольких дней.
- ▶ Устойчивы к низким температурам, хорошо переносят лиофилизацию.
- ▶ Вирусы чувствительны к воздействию жирорастворителей , кислот и щелочей , УФ-лучам; при нагревании до 56⁰С погибают через 10-15 мин.

Источник инфекции и пути передачи

- ▶ Источник инфекции - больной человек.
- ▶ Путь заражения - воздушно-капельный, возможен и контактный путь передачи
- ▶ Входные ворота инфекции - верхние дыхательные пути.
- ▶ При попадании в пищеварительный тракт возможно развитие гастроэнтеритов.



Патогенез коронавирусной инфекции

- ▶ Патогенез коронавирусной инфекции все еще недостаточно изучен
- ▶ Проникшие в организм вирусы обычно локализуются во входных воротах - верхних дыхательных путях и вызывают острую респираторную инфекцию
- ▶ Возбудители *SARS* и *Covid-19* проникают в нижние дыхательные пути, и вызывают **пневмонию** протекающую с прогрессирующей дыхательной недостаточностью.
- ▶ Способность коронавирусов вызывать гастроэнтериты до сих пор не подтверждена, так как вирус не удается выделить из испражнений

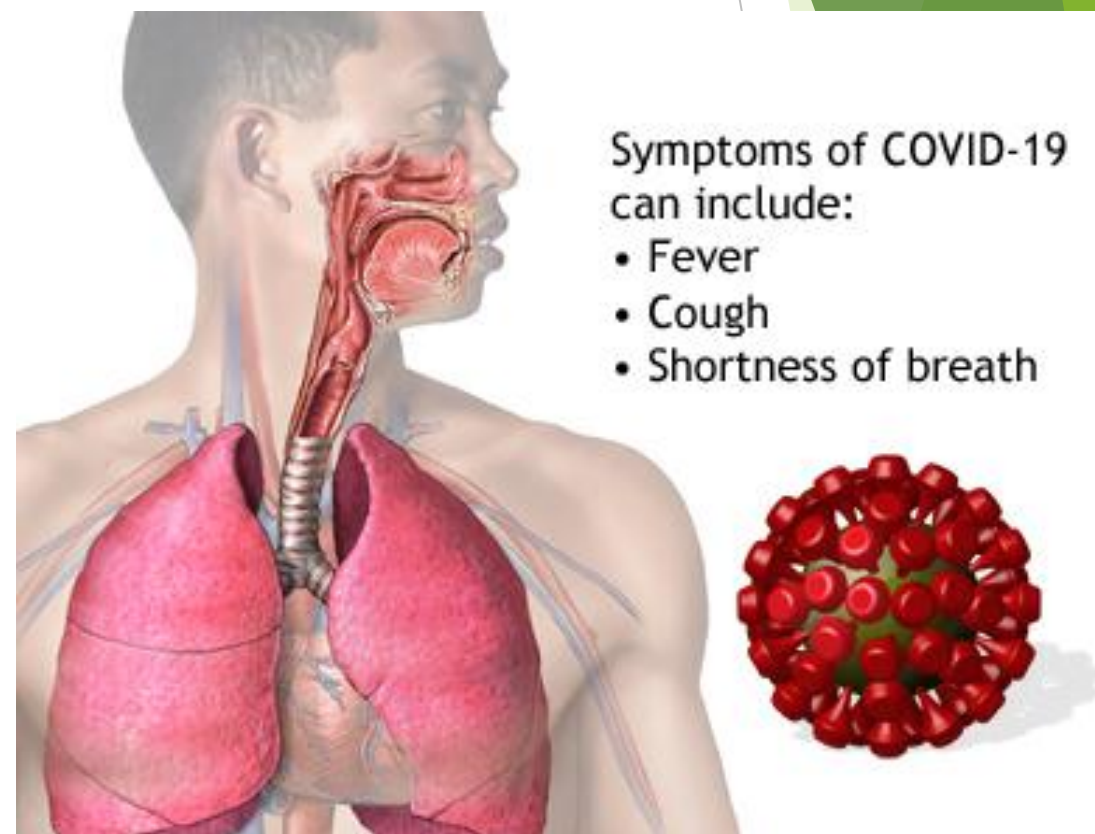
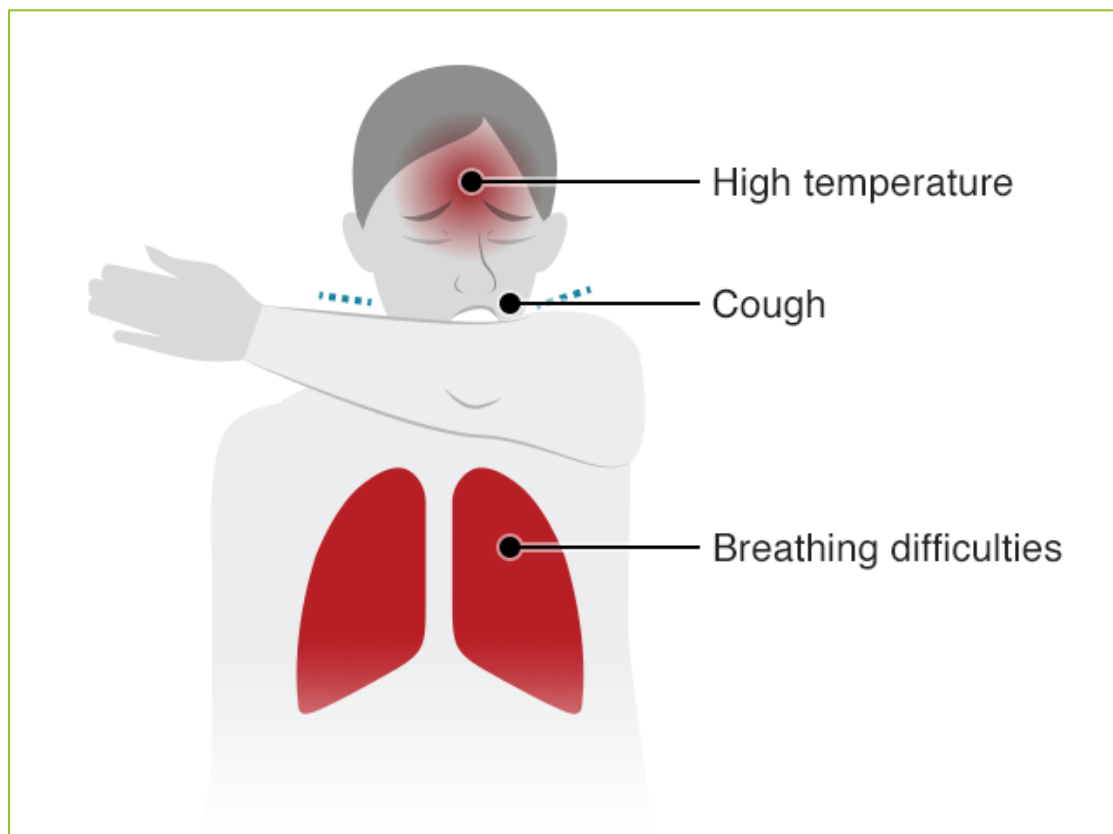
Клинические проявления коронавирусных инфекций

- ▶ Инкубационный период при коронавирусных инфекциях составляет 2-5 дней, а длительность заболевания длится около 1 недели. Инфекция сопровождается симптомами простуды, насморком, протекает без температуры.
- ▶ **Тяжелый острый респираторный синдром (SARS)** - тяжелый острый респираторный синдром впервые был зарегистрирован в Китае в 2003 году. В течение года болезнь распространилась в 29 странах, и стала причиной смерти 800 человек из более чем 8000 инфицированных. Предположительно что заболевание, естественным резервуаром которого являются летучие мыши, вызвано новыми видами вирусов возникшими в результате генетической рекомбинации между вирусами людей, свиней и домашних птиц в южных провинциях Китая
- ▶ Начинающийся с лихорадки, головной боли, кашля и боли в горле после инкубационного периода продолжительностью около 6-ти дней, SARS приводит к пневмонии, при которой развивается дыхательная недостаточность. В некоторых случаях больным требуется искусственная вентиляция легких. Хотя смертность вследствие дыхательной недостаточности достигает около 10%, у людей пожилого возраста она может быть выше.

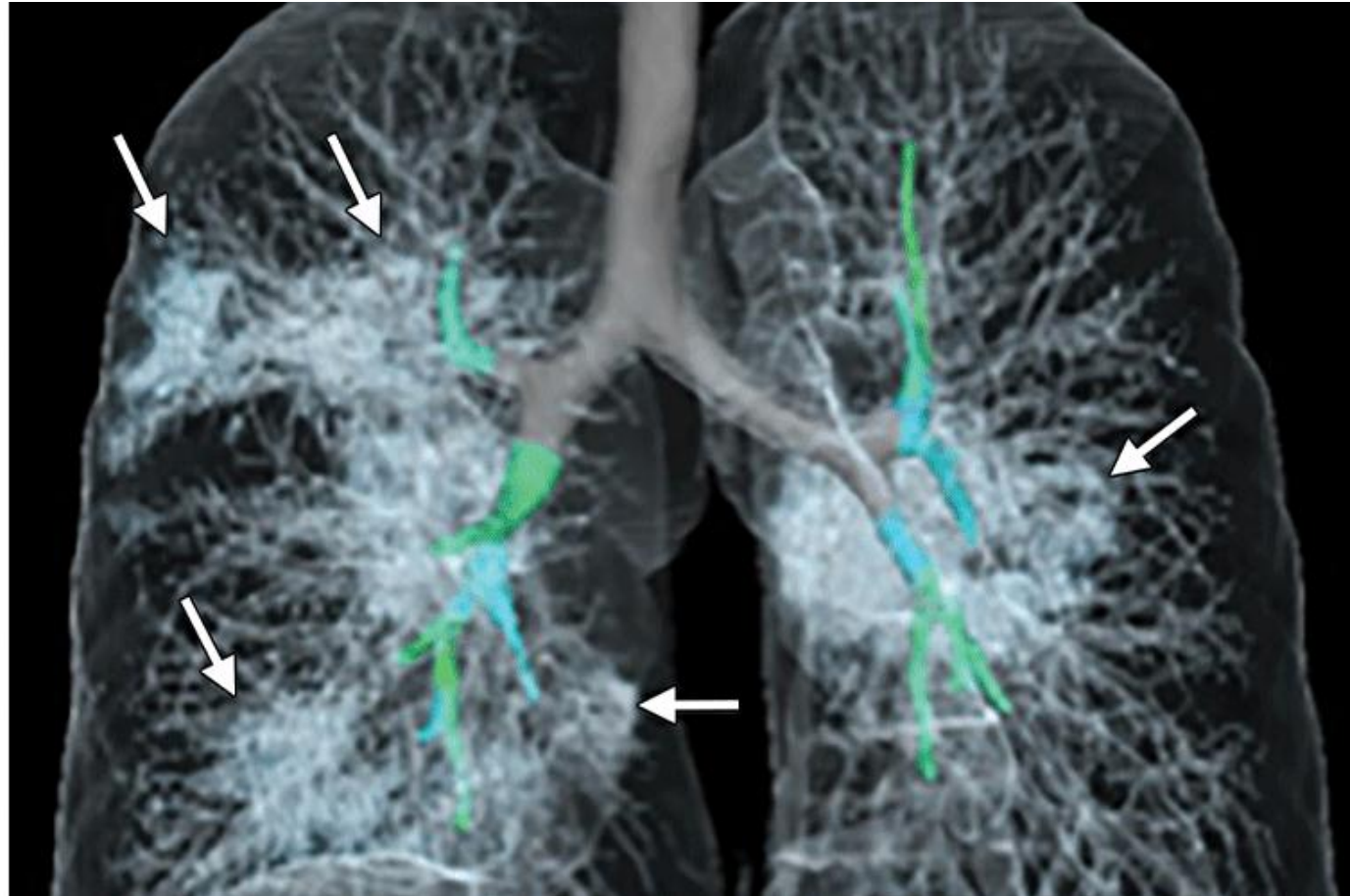
Клинические проявления коронавирусной инфекции

- ▶ Новый тип коронавирусной инфекции **Covid-19** - впервые был зарегистрирован в 2019 году в китайском городе Ухане. Всего за несколько месяцев болезнь распространилась во многих странах мира вызвав **пандемию**, в результате которой заразилось 107 454 322 человек, и погибло 2 357 406 человек (*статистика университета Джонса Хопкинса к 11.02.2021)
- ▶ Происхождение вируса, естественным резервуаром которого предположительно являются летучие мыши, пока не установлено.
- ▶ После инкубационного периода продолжительностью около недели наблюдаются лихорадка, головная боль, кашель, боли в горле, ослабление или потеря обоняния. Обычно Covid-19 не отличается от других респираторных вирусных инфекций, но у пожилых, особенно у людей с сопутствующими заболеваниями, размножение вирусов в альвеолах легких приводит к **пневмонии**, вызывающей дыхательную недостаточность.
- ▶ В тяжелых случаях больным требуется искусственная вентиляция легких. Хотя смертность вследствие дыхательной недостаточности достигает около 3-4%, у людей пожилого возраста она может быть выше.
- ▶ У 25% пациентов наблюдается **бессимптомное заболевание**

Клинические проявления коронавирусной инфекции



Covid-19 - новый тип коронавирусной инфекции (двусторонняя пневмония)



Иммунитет

Возможны повторные случаи заболевания(реинфекция) несмотря на формирование гуморального иммунитета, сохраняющегося в течение нескольких лет.

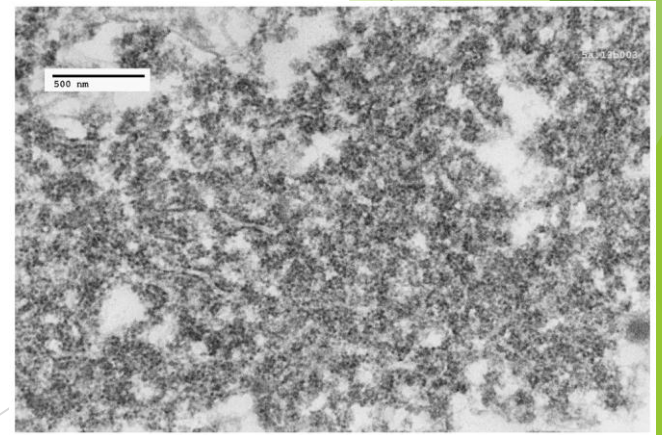
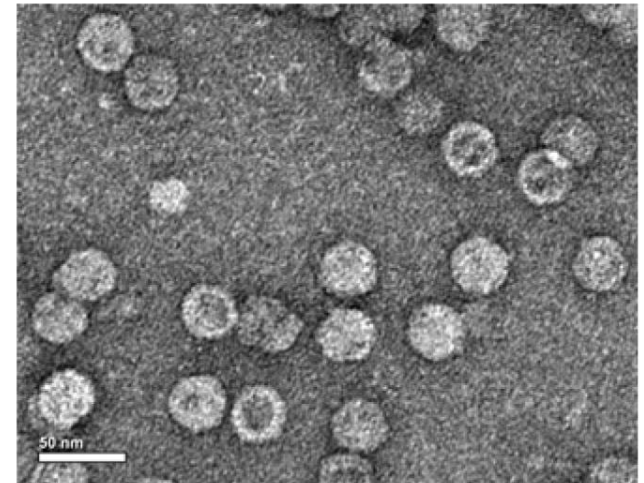
Микробиологическая диагностика коронавирусных инфекций

- ▶ Определение вирусов в секретах респираторного тракта возможно при помощи ИФА, РИФ и ПЦР
- ▶ РНК вируса *SARS* и *Covid-19* можно обнаружить в крови
- ▶ Поскольку культивирование вируса в культуре клеток затруднено, серологический метод является основным в диагностике.
- ▶ Повышение титра антител при исследовании парных сывороток в ИФА, может подтвердить коронавирусную инфекцию.



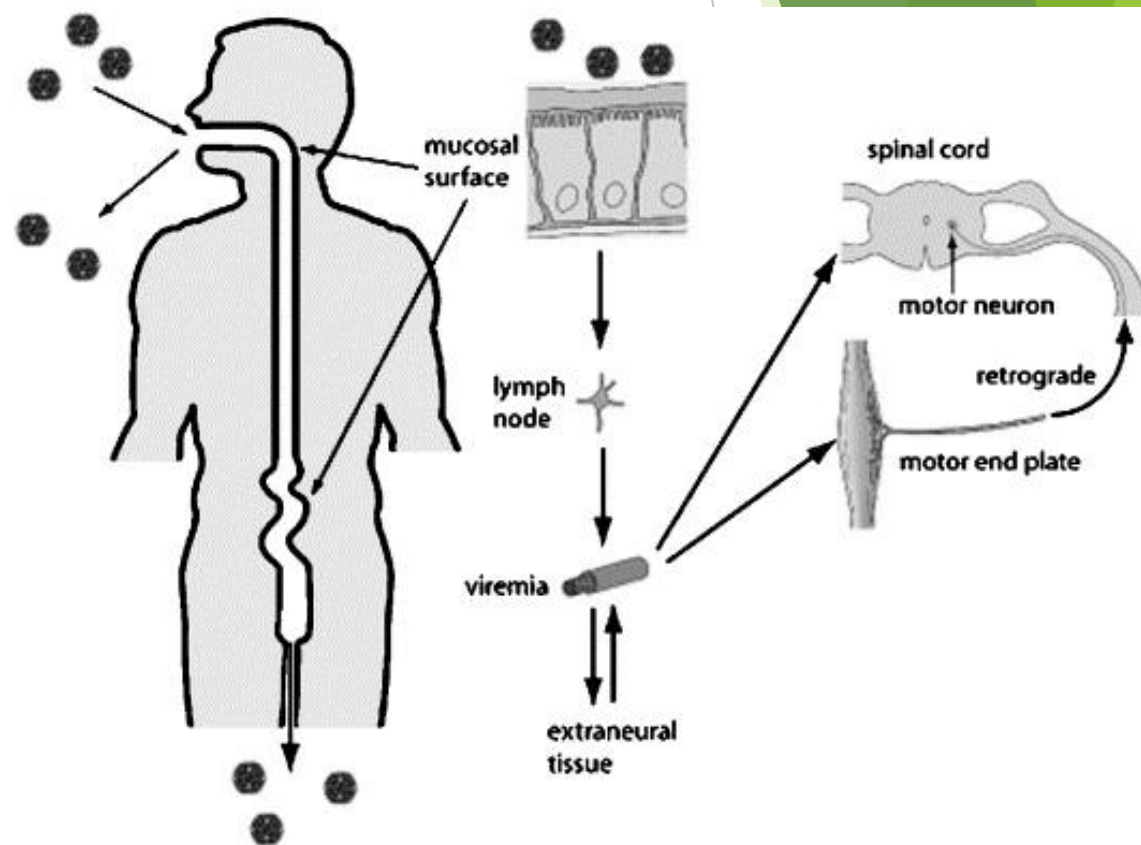
Вирусы полиомиелита(полиовирусы)

- ▶ Вирус полиомиелита относится к семейству *Picornaviridae* роду *Enterovirus*.
- ▶ По структуре полиовирусы - типичные представители рода *Enterovirus*. Различают 3 серотипа внутри вида: 1, 2, 3, не вызывающие перекрестного иммунитета.
- ▶ Полиовирусы хорошо репродуцируются в первичных и перевиваемых культурах клеток из тканей человека и обезьян (например, в культуре клеток почек) и в течение 3-6 дней вызывают цитопатический эффект .
- ▶ Полиовирусы сохраняются в воде, почве, в некоторых пищевых продуктах и на предметах обихода месяцами. Погибают при температуре 55⁰С в течение 30 мин. , при кипячении - за несколько секунд.



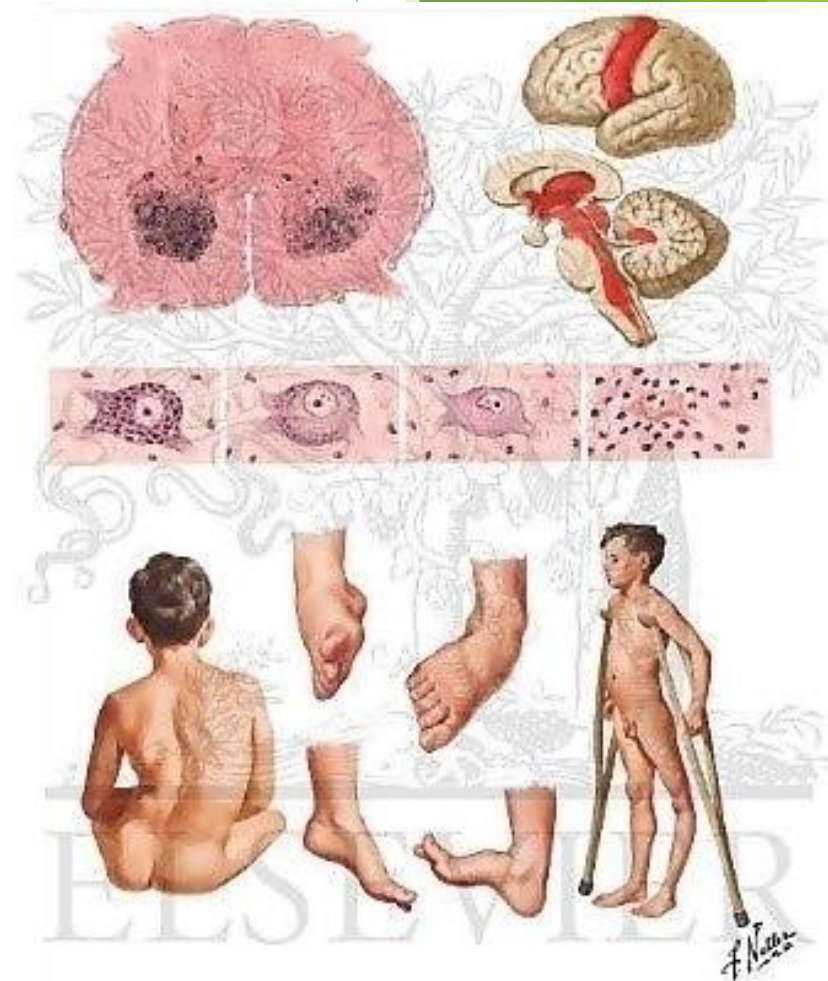
Патогенез полиомиелита

- ▶ Источник инфекции - человек и вирусоноситель. Заражение происходит фекально-оральным механизмом - через пищевые продукты, воду, предметы обихода, грязные руки. В первые 1-2 недели заболевания вирус может передаваться через носоглоточный секрет воздушно-капельным путем.
- ▶ Полиовирус проникает в организм через слизистые оболочки носоглотки и тонкого кишечника. Первичная репродукция вирусов происходит в лимфатических узлах глоточного кольца и тонкого кишечника.
- ▶ Вирусы проникают в центральную нервную систему, где избирательно поражают клетки передних рогов спинного мозга (двигательные нейроны). В результате этого возникают вялые параличи конечностей и туловища.



Клинические проявления полиомиелита

- ▶ Полиомиелитом болеют преимущественно дети. Инкубационный период продолжается в среднем 7-14 дней. Проявления полиомиелита могут варьировать от бессимптомных до очень тяжелых клинических форм, сопровождающихся параличом.
- ▶ Чаще встречается **легкая форма заболевания**, которая длится несколько дней, сопровождается температурой, общей слабостью, головной болью, рвотой и болью в горле.
- ▶ **Менингеальная форма (асептический менингит)** -продолжается в течение 2-10 дней, проходит без остаточных признаков.
- ▶ **Паралитическая форма** возникает в результате повреждения мотонейронов спинного мозга. В основном вызывается вирусом 1 серотипа (развивается примерно в 1% случаев). Часто наблюдаются асимметричные параличи нижних конечностей. Паралитическая форма заболевания длится долго, у больных сохраняются остаточные параличи.
- ▶ Спустя десятилетия после перенесенной в детстве паралитической формы полиомиелита у некоторых людей может развиваться **прогрессирующая мышечная атрофия**

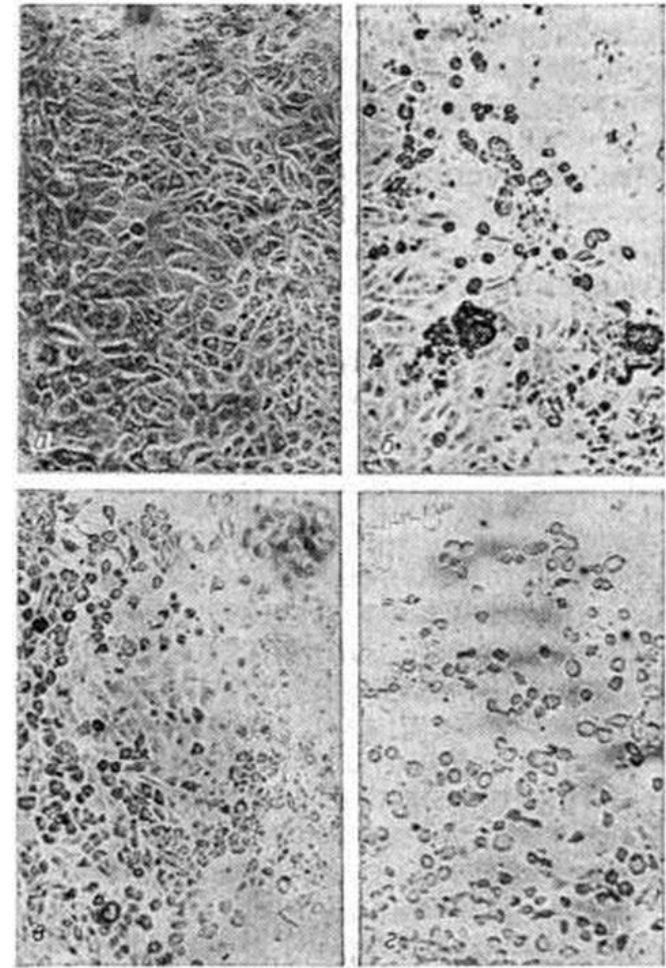


Иммунитет

- ▶ После перенесенной болезни остается пожизненный типоспецифический иммунитет. Невосприимчивость связана наличием вируснейтрализующих антител.
- ▶ Естественный пассивный иммунитет новорожденных обусловлен материнскими антителами и сохраняется в течение 6 месяцев
- ▶ Пассивный искусственный иммунитет сохраняется только в течение 3-5 недель.

Микробиологическая диагностика

- ▶ Материалом для исследования служат отделяемое носоглотки, испражнения.
- ▶ Вирусы полиомиелита выделяют путем заражения исследуемым материалом *первичных и перевиваемых культур клеток человека и обезьян. О репродукции вирусов судят по цитопатическому действию.* Идентификацию проводят с помощью типоспецифических сывороток в реакции нейтрализации в культуре клеток, а также в ПЦР.
- ▶ Серодиагностика основана на нарастании титра специфических антител с использованием парных сывороток больных .



Лечение полиомиелита

- ▶ Средства специфической профилактики отсутствуют, поэтому проводят симптоматическое лечение.
- ▶ Применение *иммуноглобулина* до начала заболевания дает положительный эффект.
- ▶ И хотя препарат на короткое время предотвращает развитие паралитических форм, он не защищает от субклинического течения инфекции.

Профилактика полиомиелита

- ▶ *Первая инактивированная* (формалином) вакцина для профилактики полиомиелита была разработана Дж. Солком в 1953 году. Она создавала лишь общий гуморальный иммунитет, не формируя при этом местной резистентности слизистых оболочек.
- ▶ В 1956 г. А.Сэбин получил *живую культуральную вакцину* из аттенуированных штаммов вирусов полиомиелита всех трех типов. Вакцина Сэбина индуцирует выработку IgM и IgG и синтез секреторного IgA в кишечнике. Данная вакцина вводится перорально и используется для массовой иммунизации детей.



Вирусы Коксаки

- ▶ Вирусы Коксаки относятся к семейству *Picornaviridae* роду *Enterovirus* . В отличие от прочих энтеровирусов вирусы Коксаки являются наиболее патогенными для новорожденных мышей . По патогенности для новорожденных мышей вирусы разделены на группы А и В (29 серотипов) .
- ▶ Вирусы Коксаки А вызывают диффузный миозит и очаговый некроз поперечно-полосатых мышц.
- ▶ Вирусы Коксаки В вызывают поражение ЦНС , развитие параличей, некроз скелетной мускулатуры, иногда - миокарда.

Патогенез и клинические проявления заболеваний , вызываемых вирусами Коксаки

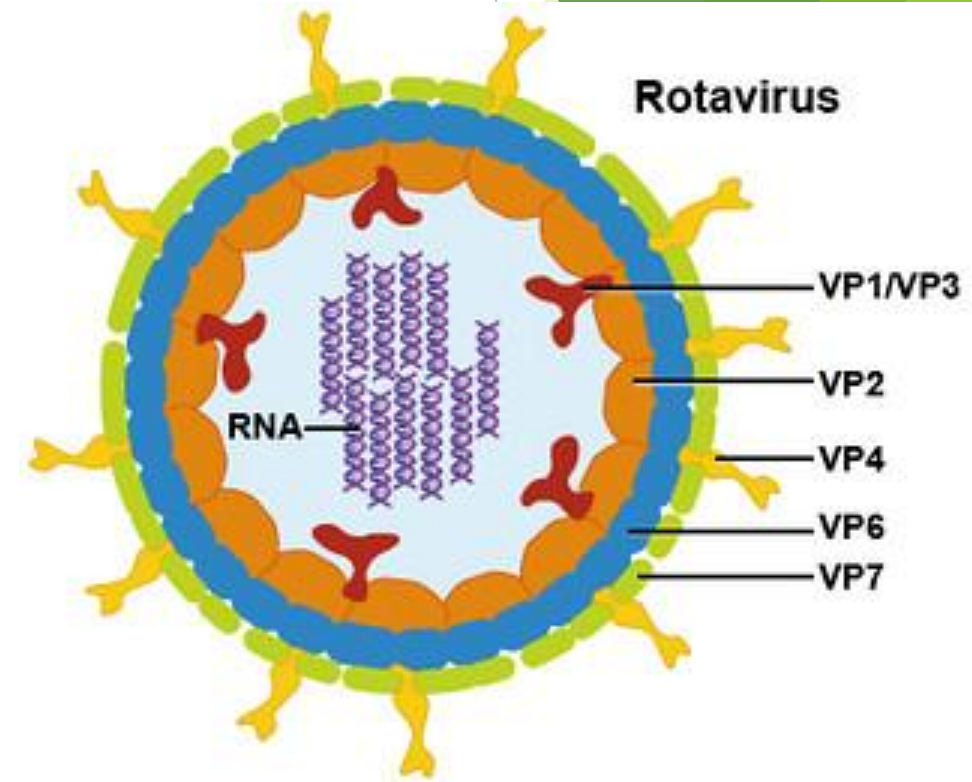
- ▶ Несмотря на репликацию в желудочно-кишечном тракте , характерную для многих энтеровирусов , вирусы Коксаки не вызывают кишечных инфекций. Вирусы вызывают у человека асептический менингит , респираторные заболевания и лихорадку. Инкубационный период заболеваний , вызываемых вирусами Коксаки составляет 2-9 дней.
- ▶ **Асептический менингит.** Может сопровождаться мышечной слабостью, напоминающую параличи при полиомиелите.
- ▶ **Герпангина** , вызванная вирусами Коксаки А , сопровождается тяжелым лихорадочным фарингитом .Отмечается повышение температуры, боль в горле , герпетические высыпания в глотке , миндалинах и на языке.
- ▶ **Пузырчатка полости рта и конечностей.** Заживление везикул без образования корочек , что отличает их от заболеваний , вызываемых герпес- и поксвирусами.
- ▶ **Плевродиния** ,или **эпидемическая миалгия.** Сопровождается лихорадкой и болями в грудной клетке .
- ▶ **Миокардиты.** В основном сопровождаются у детей тяжелыми воспалениями сердца и его оболочек, среди новорожденных наблюдается высокая летальность.

Микробиологическая диагностика

- ▶ Вирусы выделяют из отделяемого носоглотки в первые дни заболевания , из испражнений - в первые недели.
- ▶ При асептическом менингите возбудитель возможно выделить из спинномозговой жидкости и испражнений . Заражают культуры клеток *Hela* , тканевые культуры почек обезьян (через 5-14 дней становится видимым цитопатический эффект) или мышей-сосунков .
- ▶ В клиническом материале вирусы выявляют с помощью ПЦР.

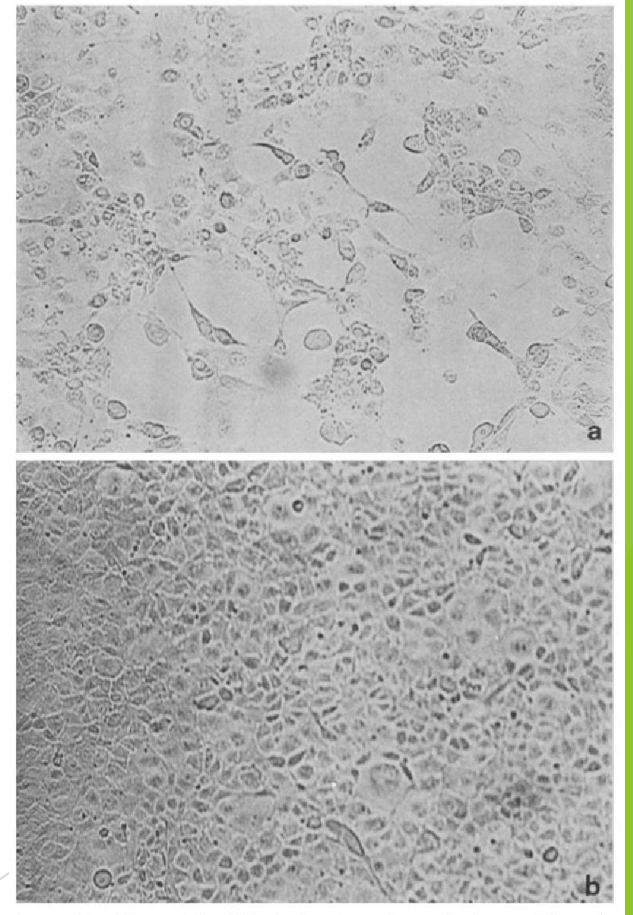
Род Rotavirus (ротавирусы)

- ▶ Ротавирусы относятся к семейству *Reoviridae* роду *Rotavirus*. Свое название получили из-за строения вириона, напоминающего зубчатое колесо (от лат. *rota* - колесо).
- ▶ Вирион ротавирусов сферической формы, содержит двунитевую фрагментированную (11 сегментов) РНК. Двухслойный (внутренний и внешний) капсид имеет форму колеса с отходящими внутрь «спицами». Вирион имеет 8 белков. Внутренний капсид содержит VP-1, VP-2, VP-3, VP-6 белки. Наружный капсид содержит VP-4 и VP-7 белки.
- ▶ Белок VP-7 - основной компонент наружного капсида (типоспецифический антиген), по антигенной структуре которого ротавирусы делятся на 6 серотипов (A-F).
- ▶ У человека заболевания вызывает серогруппа А.



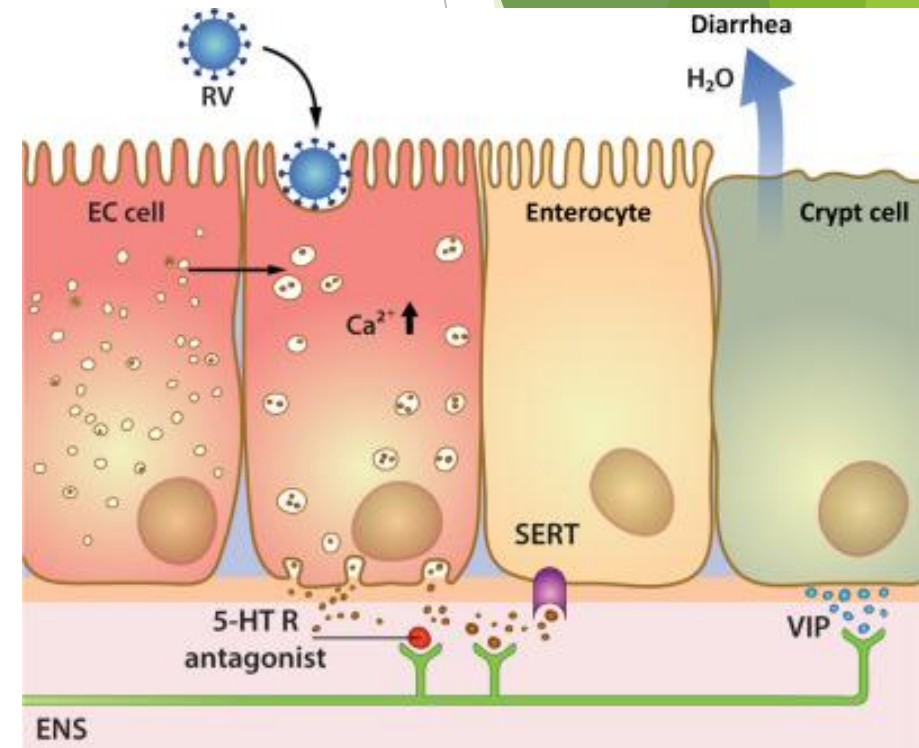
Ротавирусы (культивирование)

- ▶ Ротавирусы трудно культивируются в клеточных культурах.
- ▶ Ротавирусы серогруппы А возможно культивировать в присутствии протеолитического фермента - *трипсина*. Протеолиз происходящий под действием фермента, повышает инвазивную активность вирусов и приводит к образованию инфекционных субвирусных частиц.



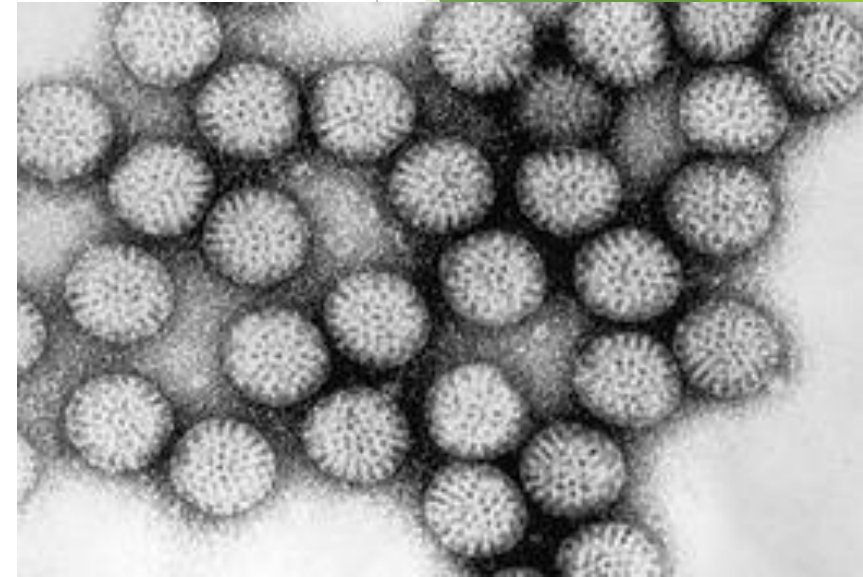
Патогенез и клинические проявления ротавирусных инфекций

- ▶ Источник инфекции - больные или вирусоносители. Вирусы выделяются с фекалиями (фекально-оральный механизм). Пути передачи - водный (основной), пищевой, контактно-бытовой.
- ▶ Ротавирусы размножаются в эпителиоцитах двенадцатиперстной кишки, вызывая их гибель. NSP4 белок вируса обладает свойством энтеротоксина. Диарея развивается в результате нарушения всасывания глюкозы и солей в кишечнике.
- ▶ Ротавирусные инфекции в основном у новорожденных и детей младшего возраста (от 6 мес. до 2 лет) вызывают острые энтериты. Инкубационный период - 1-3 дня. Основные клинические симптомы заболевания - лихорадка, рвота, боли в животе и диарея, могут стать причиной потери жидкости и электролитов и привести к смерти.



Микробиологическая диагностика

- ▶ Основана на выделении вируса в испражнениях с помощью иммунной электронной микроскопии , реакции латекс-агглютинации , ИФА и ПЦР.
- ▶ Антитела выявляют в парных сыворотках крови с помощью ИФА.



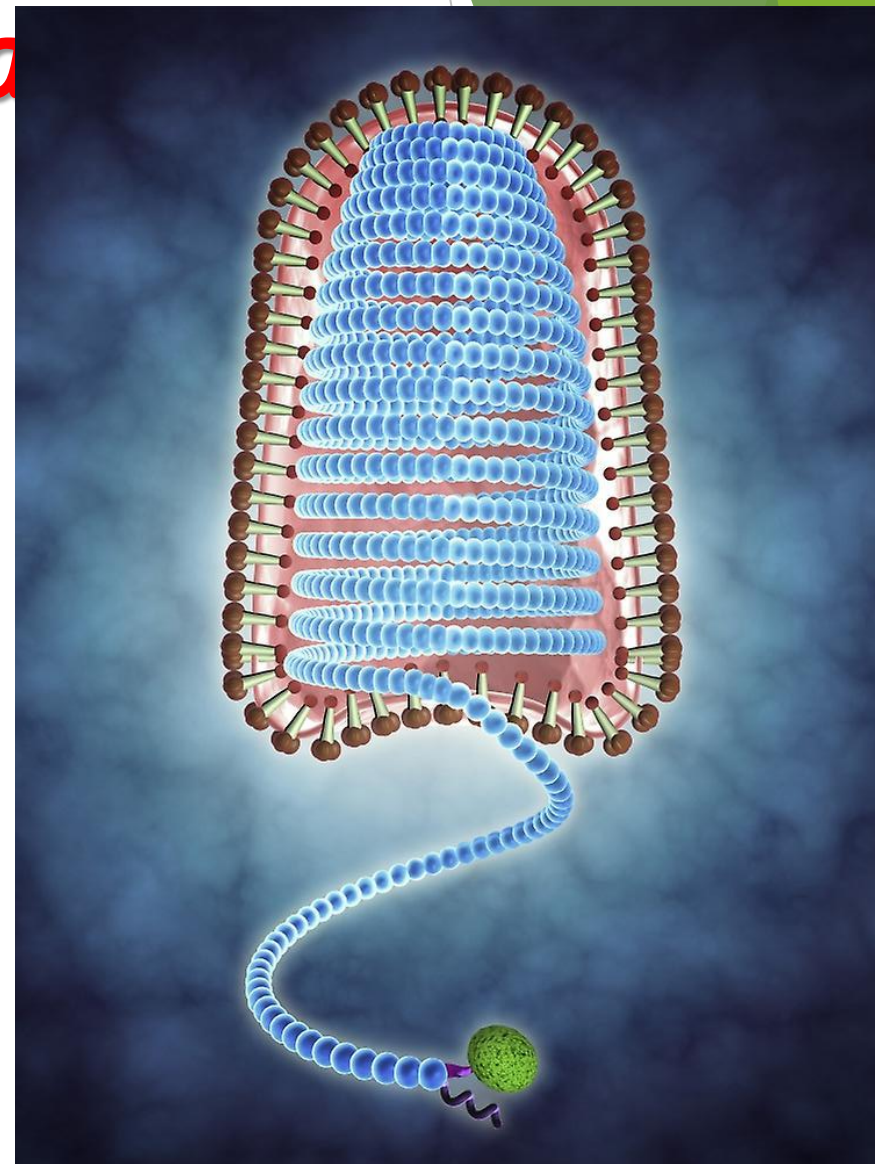
Рабдовирусы (семейство *Rhabdoviridae*)

Рабдовирусы — семейство РНК-содержащих оболочечных вирусов, включающее около 180 вирусов животных и растений, объединенных в шесть родов :

род *Lyssavirus* — содержит вирус бешенства

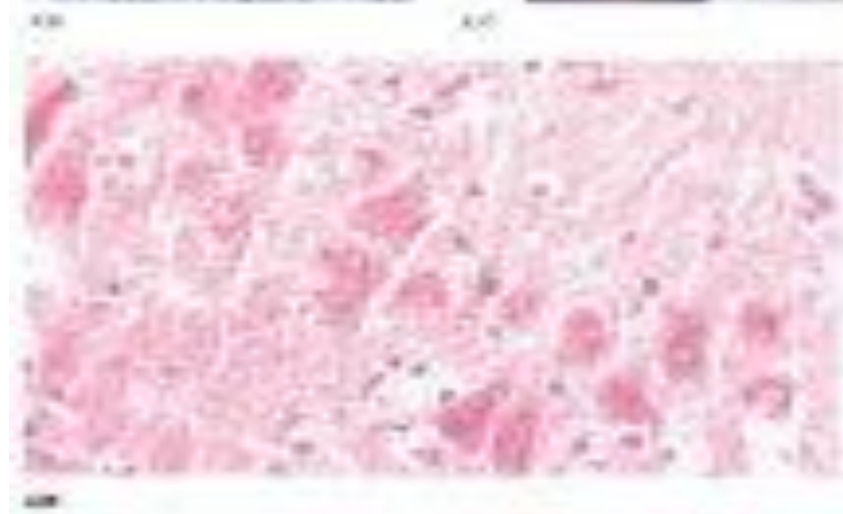
род *Vesiculovirus* — вирус везикулярного стоматита

род *Ephemerovirus* — вирус эфемерной лихорадки крупного рогатого скота).



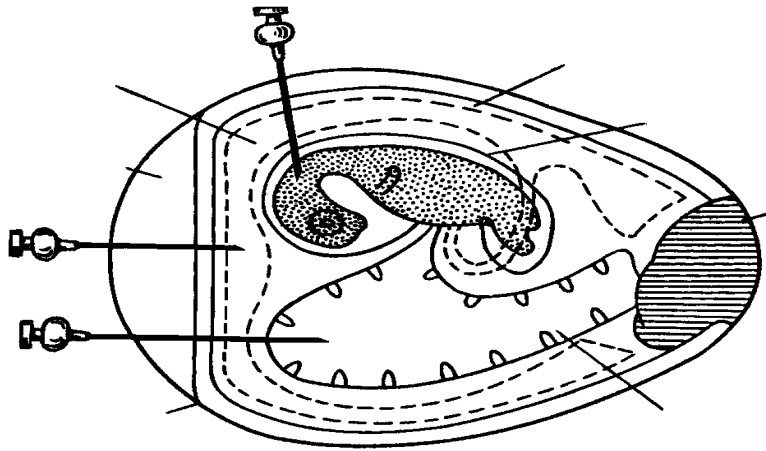
Вирус бешенства

Вызывает бешенство (Rhabies, син.: водобоязнь, гидрофобия) — зоонозную инфекцию, развивающуюся после укуса или ослюнения раны инфицированным животным. Поражаются нейроны ЦНС с развитием симптомов возбуждения, параличом дыхательной и глотательной мускулатуры. Болезнь заканчивается летально. Вирусная этиология бешенства доказана П. Ремленже в 1903 г.



Культивирование вируса бешенства

Биопроба - в мозговой ткани белых мышей, кроликов, морских свинок и др.
У зараженных животных развиваются параличи конечностей и они погибают.
В первичных и перевиваемых культурах клеток.
В курином эмбрионе.



В нейронах головного мозга зараженных животных образуются цитоплазматические включения, содержащие антигены вируса и впервые описанные **В. Бабешем (1892)** и **А. Негри (1903)** - **тельца Бабеша-Негри** (эозинофильные включения вируса овальной формы размером 1-15 мкм, состоящие из вирусного рибонуклеопротеина).



Эпидемиология



- ▶ **Дикое (лесное) бешенство.** Основной резервуар - дикие животные: скунсы (США), волки (Иран), лисицы (РФ, Северная Америка), летучие мыши-вампиры (страны Карибского бассейна и Южная Америка). За последние годы зарегистрированы случаи бешенства хорьков, куниц, барсуков, рысей, диких кошек, серых крыс, бобров, лосей, медведя, хомяка, ондатр, нутрий.
- ▶ **Городское бешенство.** Основной резервуар - собаки (до 90% всех случаев) и кошки; реже - крупнорогатый скот и лошади.



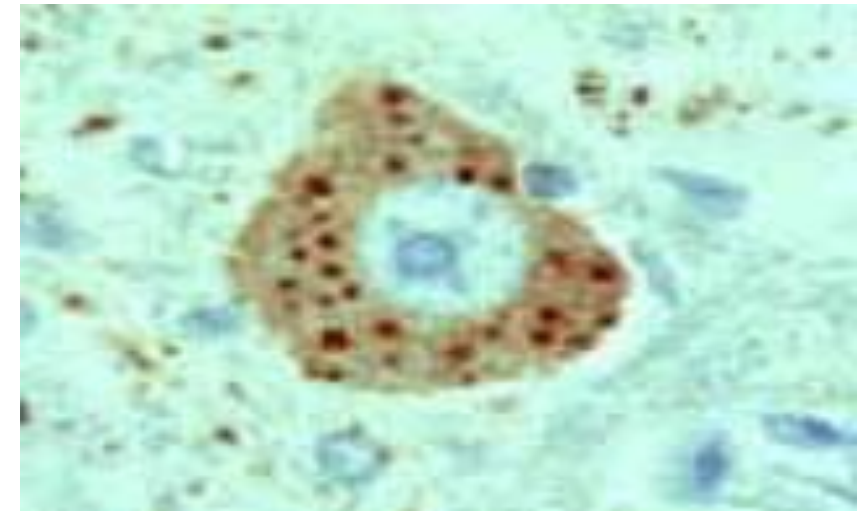
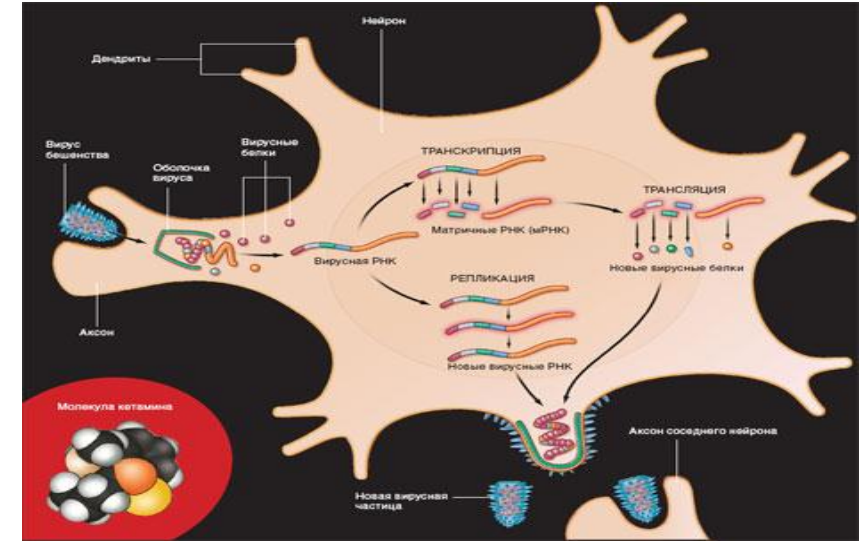
Эпидемиология

- ▶ **Источник инфекции** - больные животные.
- ▶ **Механизм передачи** - контактный,
Путь передачи - укус больного животного;
ослюнение поврежденных кожных покровов
больным животным; в редких случаях -
аэрогенный (летучие мыши) и алиментарный
- при употреблении мяса больных животных
или при трансплантации инфицированных
тканей (например, роговицы глаза)
- ▶ **Вирус** появляется в слюне животных за 10
дней до начала клинических проявлений.

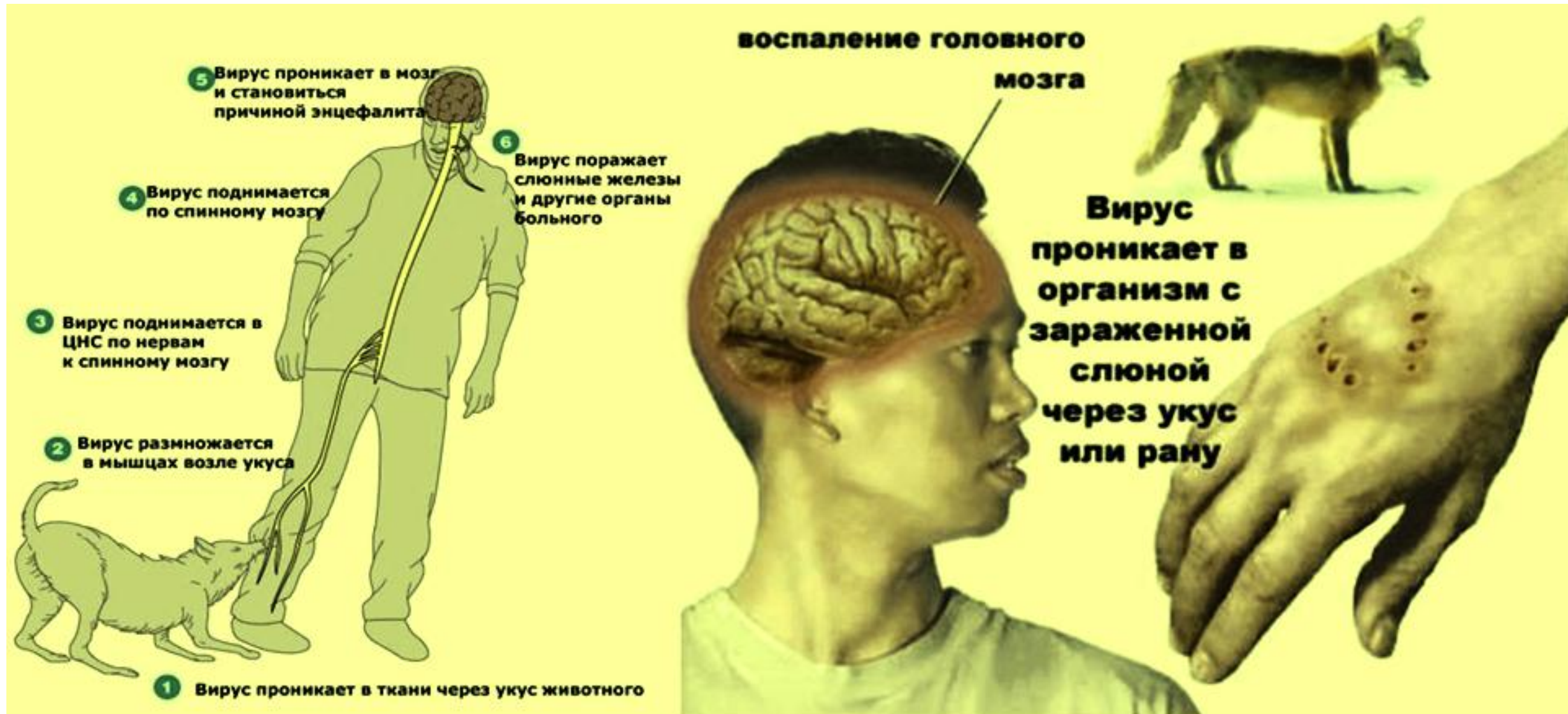


Патогенез

- ▶ Репликация вируса → мышечная и соединительная ткань → по аксонам периферических нервов → базальные ганглии и ЦНС → размножается → обратно по центробежным нейронам → различные ткани (слюнные железы) → передача другому животному.
- ▶ Вирус → дегенерация нейронов, в клетках - цитоплазматические включения (в пирамидальных клетках аммонова рога гиппокампа) - тельца Бабеша-Негри.
- ▶ Если лечение начинается до того, как вирус проникает в клетки ЦНС → успешное, если вирус уже проник в ЦНС → летальная инфекция.
- ▶ Вирус, попав в клетки нервной системы, становится недоступен для АТ.



Патогенез



Клиника

- ▶ **Инкубационный период** - от 10 дней до 3 мес. Иногда до года и более (зависит от характера и локализации повреждения).
- ▶ **Симптомы продромального периода** - раздражительность, бессонница, чувствительные нарушения (парестезия) в области раны, тошнота, рвота, повышение температуры.
- ▶ **Повышается активность симпатической нервной системы:** слезотечение, расширение зрачков, потливость, обильное слюноотделение.
- ▶ **У больного появляется чувство страха**, особенно при виде воды (**водобоязнь**).
- ▶ **Нарушение тонуса мышц** → затруднение глотания, генерализованные судороги, делирий и кома.
- ▶ **«Буйная» и паралитическая формы.**
- ▶ **Смерть наступает от паралича** сердечного или дыхательного центров.



Иммунитет

Человек относительно устойчив к бешенству:

при укусах бешеным волком заболевает около 50% не привитых людей, бешеной собакой — около 30%.

Постинфекционный иммунитет не изучен, так как больной обычно погибает.

Введение людям, укушенным бешеным животным, инаktivированной антирабической вакцины вызывает выработку антител, интерферонов и активацию клеточного иммунитета.

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

Лечение

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

Местная обработка раны - немедленно, раневую поверхность обильно промывают водой с мылом, а края раны обрабатывают 70⁰ спиртом или 5% настойкой йода. Наложение швов показано в исключительных случаях после введения антирабического иммуноглобулина (при обширных ранах, по косметическим показаниям, прошивание кровоточащих сосудов).

Вакцина антирабическая культуральная очищенная концентрированная инактивированная.
Антирабический иммуноглобулин.



Схема профилактической иммунизации:

Первичная иммунизация	Три инъекции на 0-й, 7-й и 30-й день по 1,0 мл
Первая ревакцинация через 1 год	Одна инъекция, 1,0 мл
Следующая ревакцинация через каждые 3 года	Одна инъекция, 1,0 мл

Антирабическая помощь

Укусы 2-ой категории (поверхностные укусы, царапины, ссадины без появления крови) - вакцина (по 1,0 мл на 0-й, 3-й, 7-й, 14-й, 30-й и 90-й день);

Укусы 3-ей категории (укусы с появлением крови, ослюнения поврежденной кожи и слизистых, любые повреждения, нанесенные летучими мышами) - комбинированное лечение: антирабический иммуноглобулин в 0-й день и вакцина.

Лечение прекращают, если животное в течение 10 суток наблюдения осталось здоровым

