

ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ВИРУСОЛОГИИ

Минск БГМУ 2019



МедАрхив

▼ Когда становишься студентом медицинского университета, возникают вопросы: По чем учиться? Как делать это эффективнее? Где найти информацию, которая будет удовлетворять требованиям преподавателей? 🙄

😓 Обычно обращаются к старшекурсникам, которые пересылают кучу сообщений не имеющих конца, в которых сложно что-либо найти 🙄

На более старших курсах многие преподаватели начали советовать собирать свою библиотеку 📖
Мы и подумали, почему бы нам не сделать это вместе - Создать одну актуальную библиотеку с доступом для всех с удобным поиском 😊

Мы начали собрать учебники, методички, протоколы, ответы на экзаменационные вопросы, ресурсы и ссылки, которыми постоянно пользуются студенты и врачи Беларуси 🇧🇪

Присоединяйтесь к общему делу: присылайте книги, ссылки, статьи, презентации, конспекты, советы в @med_arhiv_bot 👍

*предложениям и идеям также будем рады 😊

🔗 t.me/medarhiv



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ, ИММУНОЛОГИИ

ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ВИРУСОЛОГИИ

Рекомендовано Учебно-методическим объединением
по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию
в качестве учебно-методического пособия для студентов
учреждений высшего образования, обучающихся по специальностям:
1-79 01 01 «Лечебное дело», 1-79 01 02 «Педиатрия»,
1-79 01 03 «Медико-профилактическое дело»,
1-79 01 07 «Стоматология»



Минск БГМУ 2019

УДК 578(075.8)
ББК 28.3я73
О-75

А в т о р ы: канд. мед. наук, доц. Н. Ф. Казак; д-р мед. наук, чл.-кор. Национальной академии наук Беларуси, проф. Л. П. Титов; канд. мед. наук, доц. Т. А. Канашкова; канд. мед. наук, доц. В. А. Молочко; канд. биол. наук, доц. Л. Н. Усачева; канд. биол. наук, доц. С. П. Капитулец; канд. мед. наук, доц. В. В. Кочубинский; канд. мед. наук, доц. И. А. Гаврилова; канд. мед. наук, доц. Е. Ю. Кирильчик; д-р биол. наук, доц. Е. Л. Гасич

Р е ц е н з е н т ы: каф. эпидемиологии и микробиологии Белорусской медицинской академии последипломного образования; д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической микробиологии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета И. И. Генералов

О с н о в ы медицинской вирусологии : учебно-методическое пособие / Н. Ф. О-75 Казак [и др.]. – Минск : БГМУ, 2019. – 164 с.

ISBN 978-985-21-0256-8.

Состоит из разделов по общей и частной вирусологии. Общая часть включает современные сведения по таксономии и классификации вирусов и вирусных инфекций, морфологии, репродукции и культивированию вирусов, механизмам противовирусного иммунитета, лабораторной диагностики, принципам терапии и профилактики вирусных инфекций. Раздел частной вирусологии посвящен вирусам, вызывающим острые респираторные инфекции, острые кишечные инфекции, ВИЧ-инфекцию, гепатиты, покс-, герпес-, аденовирусные заболевания, природно-очаговым и медленным инфекциям. Представлены онкогенные вирусы и механизмы вирусного канцерогенеза. Дана информация о новых гигантских ДНК-вирусах.

Предназначено для студентов всех факультетов, магистрантов, аспирантов, врачей-интернов.

УДК 578(075.8)
ББК 28.3я73

ISBN 978-985-21-0256-8
государственный

© УО «Белорусский

медицинский университет», 2019

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– антиген
АЗКЦ	– антителозависимая клеточная цитотоксичность
АПК	– антиген-презентирующая клетка
АТ	– антитело
БВРС (MERS)	– Ближневосточный респираторный синдром
ВААРТ	– высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГА	– вирус гепатита А
ВГВ	– вирус гепатита В
ВГС	– вирус гепатита С
ВГД	– вирус гепатита D
ВГЕ	– вирус гепатита Е
ВГЧ	– вирус герпеса человека
ВДП	– верхние дыхательные пути
ВИЭФ	– встречный иммуноэлектрофорез
ВПГ	– вирус простого герпеса
ВПЧ	– вирус папилломы человека
ГЛПС	– геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ГА	– гепатит А
ГВ	– гепатит В
ГС	– гепатит С
ГЕ	– гепатит Е
ГЗТ	– гиперчувствительность замедленного типа
ГИО	– гуморальный иммунный ответ
ГКГС	– главный комплекс гистосовместимости
ГЛ	– геморрагическая лихорадка
ЕК (НК)	– естественные киллеры (натуральные киллеры)
ЖГЛ	– желтая геморрагическая лихорадка
ИБ	– иммуноблоттинг
ИСЧ	– инфекционные субвирусные частицы
ИППП	– инфекции, передающиеся половым путем
ИФ	– интерферон
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИЭМ	– иммунная электронная микроскопия
кДа (кД)	– килодальтон (внесистемная единица массы)
КИО	– клеточный иммунный ответ
КЭ	– куриный эмбрион
ЛПУ	– лечебно-профилактическое учреждение
ЛХМ	– лимфоцитарный хориоменингит
МГ	– молекулярная гибридизация
МКТВ	– международный комитет по таксономии вирусов
М.м.	– молекулярная масса
ОКИ	– острые кишечные инфекции
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция

ОТ	– обратная транскриптаза (фермент)
ОТ-ПЦР	– ПЦР с обратной транскрипцией
ПААГ	– полиакриламидный гель
ПАВ	– поверхностно-активные вещества
ПВ	– пикорнавирусы
ПИ	– персистентная инфекция
ПКПЭ	– прогрессирующий краснушный панэнцефалит
ПСПЭ	– подострый склерозирующий панэнцефалит
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РГА	– реакция гемагглютинации
РГАдс	– реакция гемадсорбции
РИА	– радиоиммунный анализ
РИФ	– реакция иммунофлюоресценции
РН	– реакция нейтрализации
РНП	– рибонуклеопротеид
РОПГА	– реакция обратной пассивной гемагглютинации
РП	– реакция преципитации
РПГА	– реакция пассивной гемагглютинации
РСК	– реакция связывания комплемента
РТГА	– реакция торможения гемагглютинации
РТГАдс	– реакция торможения гемадсорбции
РЭС	– ретикулоэндотелиальная система
СПИД (AIDS)	– синдром приобретенного иммунодефицита
ТОРС (SARS)	– тяжелый острый респираторный синдром
ЦИК	– циркулирующие иммунные комплексы
ЦМВИ	– цитомегаловирусная инфекция
ЦПД	– цитопатическое действие
ЦТЛ	– цитотоксические Т-лимфоциты
ЭВ	– энтеровирусы
ЭМ	– электронная микроскопия
ЭП	– эпидемический паротит
CD	– кластер дифференцировки
dsDNA-RT	– двунитевая ДНК, в репликативном цикле которой имеется этап обратной транскрипции с РНК
dsRNA	– двунитевая РНК
gp	– гликопротеиды
HBs	– поверхностный антиген вируса гепатита В
HTLV	– вирус Т-клеточного лимфолейкоза человека
kb, Mb	– килобайт, мегабайт
sIgA	– секреторный иммуноглобулин А
ssDNA (+/-)	– однонитевая ДНК (плюс либо минус-нить)
ssRNA-RT	– однонитевая РНК, в репликативном цикле которой имеется этап обратной транскрипции на ДНК

ВВЕДЕНИЕ

Вирусология — наиболее интенсивно развивающаяся дисциплина XX века. Вирусы — разнообразная и гетерогенная группа микроорганизмов, способных инфицировать большинство групп более сложно организованных организмов, включая бактерии, сине-зеленые водоросли, грибы, растения, насекомых и позвоночных. Вирусология изучает морфологию, строение, экологию, генетику, молекулярную биологию вирусов, механизмы их репликации, направления и механизмы эволюции; эпидемиологию, методы лабораторной диагностики, профилактики и лечения вызываемых ими заболеваний. Именно изыскания в области вирусологии позволили впервые вскрыть процессы транскрипции и трансляции генетической информации, понять общебиологическое значение и использовать это в практических целях. С общебиологических подходов вирусы следует рассматривать не только как этиологический агент определенных инфекционных заболеваний, но и как один из важных факторов эволюции всего биологического мира. В XXI веке их, кроме того, стали рассматривать как «рабочих лошадок» молекулярной биологии и медицины, позволяющих обеспечить удовлетворение потребностей общества в векторах с целью получения новых поколений вакцин, новых лекарственных препаратов и генной терапии разнообразных наследственных заболеваний. Важно отметить, что полное секвенирование генома вируса (бактериофага OX174) было сделано в 1977 г., т. е. практически за 20 лет до секвенирования генома человека.

За последние 20 лет в области микробиологии сделано много новых открытий, произошла революция в области биотехнологии. Это стало возможным благодаря разработке новых методов исследований, к которым относятся: а) секвенирование генома микроорганизмов, ПЦР-анализ генов организмов (идентификация, генотипирование микроорганизмов, клонирование их генов и фрагментов); б) создание автоматизированных приборов (роботов) для научных и диагностических целей (секвенаторов, цитофлюориметров, анализаторов ИФА, анализаторов ПЦР), лазерной сканирующей техники; в) средства математического анализа научных результатов и структуры молекул и геномов. Эти подходы в настоящее время широко используются с диагностическими, таксономическими и научными

целями. В результате произошел настоящий прорыв в области получения новых знаний о вирусах и их взаимодействиях с организмом хозяев.

Вирусы являются объектом интенсивного научного интереса, так как вызывают многочисленные и тяжелые заболевания человека, животных и растений. В течение прошлого столетия наблюдался существенный прогресс в контроле за вирусными инфекциями. Санитария и гигиена, обеспечение населения чистой водой, безопасными продуктами питания, противовирусными препаратами и вакцинами резко снизили смертность людей от вирусных инфекций. В результате было ликвидировано одно из наиболее опасных заболеваний — натуральная оспа, а ряд других (полиомиелит, корь и др.) находятся на завершающей или начальной стадии эрадикации.

В последнее десятилетие многое изменилось в понимании природы вирусов и критериев отнесения объектов биологической жизни к ним. Неожиданно ранее используемые критерии оказались непригодными для описания всей совокупности вирусов и в определенной мере тормозили развитие вирусологии. В короткие сроки открыты четыре новых семейства «гигантских ДНК вирусов» эукариот с размером генома, количеством генов и размерам вириона близкими к бактериям. Эти открытия и анализ полученной информации выдвигает новые идеи об эволюции и природе ДНК вирусов.

Настоящее время и последующий период развития вирусологии могут рассматриваться как постгеномный. Постгеномные исследования подразделяются на множество составляющих, часто с вовлечением методов биоинформатики. Новые подходы и методы используются для открытия новых вирусов, механизмов и закономерностей их репликации, изучения влияния на строение и функцию генома их хозяев. Ряд новых направлений в вирусологии постгеномного периода получили дополнительный суффикс «омика» — геномика, транскриптомика, протеомика и иммуномика, которые используются для более точного и комплексного описания механизмов взаимодействия патогенов с организмом хозяев.

Геномика — направление, изучающее структурно-функциональные межгенные взаимосвязи в процессах физиологической и патологической экспрессии генома. Используется для идентификации, таксономии, изучения процессов эволюции генов и микроорганизмов.

Транскриптомика — направление, изучающее способы, механизмы и закономерности транскрипции генов, разрабатывающее методы и препараты для ее регуляции и практического использования. Транскриптом — совокупность всех молекул РНК клетки.

Протеомика — направление, изучающее структурно-функциональные взаимосвязи и анализ закономерностей биосинтеза отдельных вирусных

и клеточных белков (их внутриклеточных или сывороточных комплексов), белок-белковых взаимодействий и изменений в процессе инфекции или лечения. Является ключевым элементом новой концепции функциональной геномики. Особое значение приобретают исследования роли белок-белковых взаимодействий, их комбинаций и комплексов.

Иммуномика — новое направление иммунологии, изучающее регуляцию клеток иммунного ответа с использованием современных подходов геномики, анализа и экспрессии генов иммунной системы. Термин «иммунном» относится к клеткам, генам и белкам участвующих в противовирусном ответе, за исключением экспрессируемых в других типах клеток. Реакции иммунного ответа — реакции иммунома. Реакции иммунома детерминируются 893 генами. Обычно в клетке $\frac{2}{3}$ генов находится в активном состоянии и только 1 % из них дифференцированно изменен в определенном типе клеток. Спектр реагирующих на вирусную инфекцию генов и уровень их экспрессии существенно изменяются в сравнении в состоянии покоя.

Пристальный интерес к вирусам обусловлен их медицинской и научной значимостью. Вирусы являются уникальной эволюционной системой, обладают необычайно высокой изменчивостью. Популяции вирионов, образующихся в инфицированном организме, огромны и достигают до 10^{13} /мл плазмы крови. Генетический дрейф, обусловленный заменой нуклеотидных последовательностей, выявляется значительно чаще, чем в геноме у клеток хозяев. В свою очередь, рекомбинационный процесс отдельных фрагментов геномов разных вирусов приводит к формированию новых вариантов, видов и семейств вирусов, что затрудняет их эволюционный анализ на глубину более 1–2 млн лет. Все больше внимания обращается на изучение биологических процессов ко-эволюции вирусов с их хозяевами.

*Заведующий лабораторией клинической
и экспериментальной микробиологии РНПЦ
эпидемиологии и микробиологии МЗ, член-
корреспондент НАН Беларуси, академик
РАН и РМГА, профессор, лауреат
Государственной премии Республики
Беларусь
Л. П. Титов*

ИСТОРИЯ ВИРУСОЛОГИИ

Вирусология — наука, изучающая морфологию, физиологию, генетику, экологию и эволюцию вирусов.

Термин «вирус» применил еще Л. Пастер для обозначения заразного начала. В настоящее время под вирусом подразумеваются мельчайшие реплицирующиеся микроорганизмы, находящиеся всюду, где есть живые клетки.

Открытие вирусов принадлежит русскому ученому Дмитрию Иосифовичу Ивановскому, который в 1892 г. опубликовал работу по изучению мозаичной болезни табака. Д. И. Ивановский показал, что возбудитель этой болезни имеет очень малые размеры и не задерживается на бактериальных фильтрах, являющихся непреодолимым препятствием для мельчайших бактерий. Кроме того, возбудитель мозаичной болезни табака не способен культивироваться на искусственных питательных средах. Д. И. Ивановский открыл вирусы растений. Известный датский ботаник М. Бейеринк подтвердил эксперименты Д. И. Ивановского в 1893 г. Он рассматривал идею «вируса» в контексте заразного начала «*contagium vivum fluidum* (живой, растворимый микроб)».

В 1898 г. Ф. Леффлер и П. Фрош показали, что широко распространенная болезнь крупного рогатого скота — ящур — вызывается агентом, который также проходит через бактериальные фильтры. Этот год считается годом открытия вирусов животных.

В 1901 г. Рид и Кэррол показали, что фильтрующиеся агенты можно выделить и из трупов людей, умерших от желтой лихорадки. Этот год считается годом открытия вирусов человека.

Ф. Д'Эррель и Ф. Туорт в 1915–1917 гг. обнаружили вирусы у бактерий. Д'Эррель назвал их «бактериофагами» или пожирателями бактерий. Позднее были выделены вирусы грибов, простейших, насекомых.

В. Ла Скола, С. Одик и Ц. Роберт в 2003 г. выделили из амёб и описали группу ранее неизвестных «гигантских» вирусов, которые по размерам вирионов, геному и механизмам реализации генетической информации близки к бактериям. Данные вирусы рассматриваются в качестве этиологических агентов ряда заболеваний человека.

Вирусы до сих пор остаются одними из главных возбудителей инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. Более 1000 различных болезней имеют вирусную природу. Вирусы и вызываемые ими болезни человека являются объектом пристального изучения медицинской вирусологии.

Вирусы имеют кардинальные отличия от других прокариотических микроорганизмов:

1. Не имеют клеточного строения. Это неклеточные формы биологической жизни.

2. Имеют субмикроскопические размеры, варьирующие у вирусов человека в пределах 15–250 и более нм.

3. Характеризуются только одним типом нуклеиновой кислоты: или ДНК, или РНК в качестве генома.

4. Вирусы не обладают собственными системами метаболизма и получения энергии.

5. Репликация вирусов происходит в клетках с использованием их белоксинтезирующих и энергетических систем, поэтому они — облигатные внутриклеточные паразиты.

6. Вирусы не способны к прогрессивному росту и делению. Они образуются в виде зрелых форм (вирионов) путем самосборки из готовых, т. е. преформированных компонентов (белков, нуклеиновых кислот).

ТАКСОНОМИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСОВ

В 1966 г. на Московском международном микробиологическом конгрессе был учрежден Международный комитет по номенклатуре вирусов (ICTV), преобразованный в 1973 г. в Международный комитет по таксономии вирусов (МКТВ). К сегодняшнему дню классификация вирусов претерпела девять редакций. Ратифицированная версия 2016 г. насчитывает 4404 вида, 735 родов, 35 подсемейств, 122 семейств, 8 порядков вирусов.

В основе используемой универсальной системы — условно выбранная иерархия, соответствующая виду-роду-*подсемейству*-семейству-*порядку*. Таксоны ниже вида и выше порядка не используются. Развитие технологии секвенирования вывели на первое место классифицирующего признака информацию о геноме. Теперь, когда технологии и методы молекулярной биологии относительно легкодоступны, подход к классификации вирусов основан на изучении и сравнении последовательностей нуклеотидов и аминокислот. Степень сходства геномов и белков вирусов оценивается с помощью компьютерных программ. Получаемые схемы могут быть представлены в виде филогенетических деревьев, отражающих вероятное эволюционное развитие вирусов.

Наряду с молекулярно-генетическими признаками также находят применение в классификации вирусов следующие критерии:

– тип нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК), её структура (одно- или двунитчатая, линейная, циркулярная, непрерывная или фрагментированная);

– стратегия вирусного генома (т. е. используемый вирусом путь транскрипции, трансляции, репликации);

- строение вириона (наличие липопротеидной оболочки (суперкапсида), размер и морфология, тип симметрии, число капсомеров и т. п.);
- антигенные и физико-химические свойства;
- феномены генетических взаимодействий;
- экологические взаимодействия (круг восприимчивых хозяев, ареал географического распространения);
- механизмы патогенности (характер изменений в клетках, образование внутриклеточных включений, изменения экспрессии генов клеток хозяина, апоптоз и трансформация клеток);
- способы передачи и резистентность к факторам внешней среды (γ-излучению, температуре, действию детергентов, эфира, противовирусным препаратам);
- особенности инфекционного процесса и его эпидемиология.

Основные таксономические группы и номенклатура ICTV приведены в табл. 1.

Таблица 1

Основные таксономические группы и номенклатура вирусов ICTV

Таксон	Суффикс	Пример 1	Пример 2
Порядок/Order	-virales	<i>Caudovirales</i>	<i>Mononegavirales</i>
Семейство/Family	-viridae	<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Coronaviridae</i>
Подсемейство/Subfamily	-virinae	<i>Paramyxovirinae</i>	<i>Alphaherpesvirinae</i>
Род/Genus	-virus	<i>Morbillivirus</i>	<i>Coronavirus</i>
Вид/Species	-virus	<i>Measles virus</i>	<i>Severe acute respiratory syndrome virus</i>

Таксономический комитет регламентирует орфографию написания вирусов. Написание наименований таксонов (порядок, семейство, подсемейство, род) — с заглавной буквы, курсивом. Наименование вида — курсивом, первое слово с заглавной буквы (*Mumps rubulavirus*), остальные прописные, если это не имена собственные (*West Nile virus*), часть имени собственного (*Enterobacteria phage MS2*) или буквенное обозначение (*Enterovirus A*). Видовое наименование вируса не сокращается в тексте.

МКТВ дает определение понятию вирус и понятию вид.

Вирусы — реальные физические объекты, результаты биологической эволюции и генетики, в то время как вид вируса и высшие таксоны — абстрактные понятия, полученные путем рационального мышления и логики.

Вид — разновидность самого низкого таксономического уровня в иерархии. Под видом понимается монофилетическая группа вирусов, свойства которых можно отличить от других видов по нескольким критериям. Критерии, по которым различные виды в пределах рода выделяются, устанавливаются соответствующей исследовательской

комиссией. Эти критерии могут включать в себя, но не ограничиваются ими: природные и экспериментального круга хозяева, клеточный и тканевой тропизм, патогенность, специфичность вектора, антигенность, степень родственности их геномов или генов.

В табл. 2 приводится фрагмент десятой редакции классификации вирусов — основных возбудителей заболеваний человека и животных (ратифицирована в 2017 г. (ЕС 49, Singapore, July)).

Репозиторий БГМУ

Таблица 2

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ
(в редакции международного комитета по таксономии вирусов, 2017 г.)

Genome Composition (Геном)	Order (Порядок)	Family (Семейство)	Subfamily (Подсемейство)	Genus (Род)	Species, (type specie) (Типовой вид)	Infection disease (Типичные инфекционные заболевания)
1	2	3	4	5	6	7
dsDNA	Herpesvirales	Herpesviridae	Alphaherpesvirinae	<i>Simplexvirus</i>	<i>Human herpesvirus 1, 2</i>	Лабиальный герпес, герпетический стоматит, конъюнктивит, энцефалит, генитальный герпес
				<i>Varicellovirus</i>	<i>Human alphaherpesvirus 3</i>	Ветряная оспа, опоясывающий герпес
			Betaherpesvirinae	<i>Cytomegalovirus</i>	<i>Human betaherpesvirus 5</i>	Цитомегалия, врожденная цитомегаловирусная инфекция
				<i>Roseolovirus</i>	<i>Human betaherpesvirus 6A, 6B, 7</i>	Ложная краснуха, синдром хронической усталости
			Gammaherpesvirinae	<i>Lymphocryptovirus</i>	<i>Human gammaherpesvirus 4</i>	Лимфома Беркетта, назокарцинома, инфекционный мононуклеоз
				<i>Rhadinovirus</i>	<i>Human gammaherpesvirus 8</i>	Саркома Капоши
	Unassigned	Adenoviridae		<i>Mastadenovirus</i>	<i>Human mastadenovirus A-F</i>	ОРВИ, аденоиды и хронические тонзиллиты, ОКИ, геморрагические циститы у детей, опухоли у животных
		Iridoviridae	Alphairidovirinae	<i>Lymphocystivirus</i>	<i>Lymphocystis disease virus 1</i>	Лимфопролиферативные онкологические заболевания
		Papillomaviridae		<i>Alphapapillomavirus</i>	<i>Alphapapillomavirus 1-72</i>	Доброкачественные опухоли (бородавки, папилломы, кондиломы), злокачественные опухоли (рак шейки матки)
				<i>Betapapillomavirus</i>	<i>Betapapillomavirus 1</i>	
				<i>Deltapapillomavirus</i>	<i>Deltapapillomavirus 1</i>	
		Polyoma-		<i>Alphapolyomavirus</i>	<i>Human polyomavirus 12</i>	Лейкоэнцефалопатии

		<i>viridae</i>		<i>Betapolyomavirus</i>	<i>Human polyomavirus 1</i>	
				<i>Deltapolyomavirus</i>	<i>Human polyomavirus 6</i>	

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
		<i>Poxviridae</i>	<i>Chordopoxvirinae</i>	<i>Molluscipoxvirus</i>	<i>Molluscum contagiosum virus</i>	Доброкачественная опухоль (контагиозный моллюск)
				<i>Orthopoxvirus</i>	<i>Vaccinia virus</i>	
					<i>Variola virus</i>	Натуральная оспа
				<i>Monkeypox virus</i>	Оспа обезьян	
<i>ssDNA(+/-)</i>	<i>Unassigned</i>	<i>Anelloviridae</i>		<i>Alphatorquevirus</i>	<i>Torque teno virus 1</i>	ОРВИ, хронические поражения легких
				<i>Betatorquevirus</i>	<i>Torque teno mini virus 1</i>	
				<i>Gammatorquevirus</i>	<i>Torque teno midi virus 1</i>	
		<i>Circoviridae</i>		<i>Circovirus</i>	<i>Human associated circovirus 1</i>	Гепатиты ТТ и SEN
				<i>Cyclovirus</i>	<i>Human associated cyclovirus 8</i>	
		<i>Genomoviridae</i>		<i>Gemykibivirus</i>	<i>Human associated gemykibivirus 1</i>	Энцефалиты, ОКИ
<i>Gemyvongvirus</i>	<i>Human associated gemyvongvirus 1</i>					
<i>Parvoviridae</i>	<i>Parvovirinae</i>	<i>Bocaparvovirus</i>	<i>Ungulate bocaparvovirus 1</i>	ОРВИ у детей		
<i>dsDNA-RT</i>	<i>Unassigned</i>	<i>Hepadnaviridae</i>		<i>Orthohepadnavirus</i>	<i>Hepatitis B virus</i>	Гепатит В
<i>ssRNA(-)</i>	<i>Bunyavirales</i>	<i>Hantaviridae</i>		<i>Orthohantavirus</i>	<i>Hantaan orthohantavirus</i>	ГЛ с почечным синдромом
		<i>Nairoviridae</i>		<i>Orthonairovirus</i>	<i>Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonairovirus</i>	Крымско-Конголезская ГЛ
		<i>Peribunyaviridae</i>		<i>Orthobunyavirus</i>	<i>Bunyamwera orthobunyavirus</i>	ГЛ Буньямвера
	<i>California encephalitis orthobunyavirus</i>				Калифорнийский энцефалит	
	<i>Mono-negavirales</i>	<i>Bornaviridae</i>		<i>Bornavirus</i>	<i>Mammalian 1 bornavirus</i>	Болезнь Борна, острый летальный энцефалит
		<i>Filoviridae</i>		<i>Ebolavirus</i>	<i>Bundibugyo ebolavirus</i>	ГЛ Эбола
					<i>Sudan ebolavirus</i>	
					<i>Tai Forest ebolavirus</i>	
<i>Zaire ebolavirus</i>						
<i>Reston ebolavirus</i>	Непатогенен для человека					
<i>Marburgvirus</i>		<i>Marburg marburgvirus</i>	ГЛ Марбург			

		<i>Paramyxoviridae</i>		<i>Henipavirus</i>	<i>Hendra henipavirus</i>	Респираторный синдром
				<i>Morbillivirus</i>	<i>Measles morbillivirus</i>	Корь, ПСПЭ

Продолжение табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
				<i>Respirovirus</i>	<i>Human respirovirus 1, 3</i>	Парагрипп (серовары 1, 3)
				<i>Rubulavirus</i>	<i>Human rubulavirus 2, 4</i>	Парагрипп (серовары 2, 4)
					<i>Mumps rubulavirus</i>	Эпидемический паротит
		<i>Pneumoviridae</i>		<i>Metapneumovirus</i>	<i>Human metapneumovirus</i>	Респираторный синдром
				<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Human orthopneumovirus</i>	РС-инфекция
		<i>Rhabdoviridae</i>		<i>Lyssavirus</i>	<i>Rabies lyssavirus</i>	Бешенство
				<i>Vesiculovirus</i>	<i>Indiana vesiculovirus</i>	ОРВИ, стоматит
	<i>Unassigned</i>	<i>Orthomyxoviridae</i>		<i>Influenzavirus A</i>	<i>Influenza A virus</i>	Грипп А
				<i>Influenzavirus B</i>	<i>Influenza B virus</i>	Грипп В
				<i>Influenzavirus C</i>	<i>Influenza C virus</i>	Грипп С
				<i>Influenzavirus D</i>	<i>Influenza D virus</i>	Грипп D
				<i>Quarantavirus</i>	<i>Quarantavirus</i>	Клещевые лихорадки
				<i>Thogotovirus</i>	<i>Thogoto virus</i>	Энцефалиты, лихорадки
				<i>Unassigned</i>		<i>Deltavirus</i>
<i>ssRNA(+/-)</i>	<i>Bunyavirales</i>	<i>Phenuiviridae</i>		<i>Phlebovirus</i>	<i>Rift Valley fever phlebovirus</i>	Москитные лихорадки
					<i>Uukuniemi phlebovirus</i>	
	<i>Unassigned</i>	<i>Arenaviridae</i>			<i>Junin mammarenavirus</i>	ГЛ Хуинин
					<i>Lassa mammarenavirus</i>	ГЛ Ласса
					<i>Lymphocytic choriomeningitis mammarenavirus</i>	ЛХМ
				<i>Machupo mammarenavirus</i>	ГЛ Мачупо	
<i>ssRNA(+)</i>	<i>Nidovirales</i>	<i>Coronaviridae</i>	<i>Coronavirinae</i>	<i>Alphacoronavirus</i>	<i>Human coronavirus 229E, NL63</i>	Пневмония, ОКИ
				<i>Betacoronavirus</i>	<i>Human coronavirus HKU1</i>	ТОРС (SARS, MERS), ОКИ
			<i>Torovirinae</i>	<i>Torovirus</i>	<i>Human torovirus</i>	ОКИ
<i>ssRNA(+)</i>	<i>Picornavirales</i>	<i>Picornaviridae</i>		<i>Aphthovirus</i>	<i>Foot-and-mouth disease virus</i>	Ящур, афтозный стоматит
				<i>Cardiovirus</i>	<i>Cardiovirus A</i>	Кардиомиокардиты
				<i>Cosavirus</i>	<i>Cosavirus A</i>	ОКИ
				<i>Enterovirus</i>	<i>Enterovirus C</i>	Полиомиелит
					<i>Rhinovirus A</i>	ОРВИ, асептический

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7
dsRNA	Unassigned	Picobirnaviridae		Picobirnavirus	Human picobirnavirus	ОКИ
		Reoviridae	Sedoreovirinae	Rotavirus	Rotavirus A-G	ОКИ
			Spinareovirinae	Coltivirus	Colorado tick fever virus	Колорадская клещевая лихорадка
ssRNA-RT	Unassigned	Retroviridae	Orthoretrovirinae	Deltaretrovirus	Primate T-lymphotropic virus 1	Т-клеточный лимфолейкоз 1 и 2
				Lentivirus	Human immunodeficiency virus 1, 2	ВИЧ-инфекция
			Spumaretrovirinae	Spumavirus	Simian foamy virus	Не патогенен для человека

15

МОРФОЛОГИЯ И УЛЬТРАСТРУКТУРА ВИРУСОВ

По строению различают 2 типа вирусных частиц: простые и сложные. Внутренняя структура простых и сложных вирусов сходна (рис. 1).

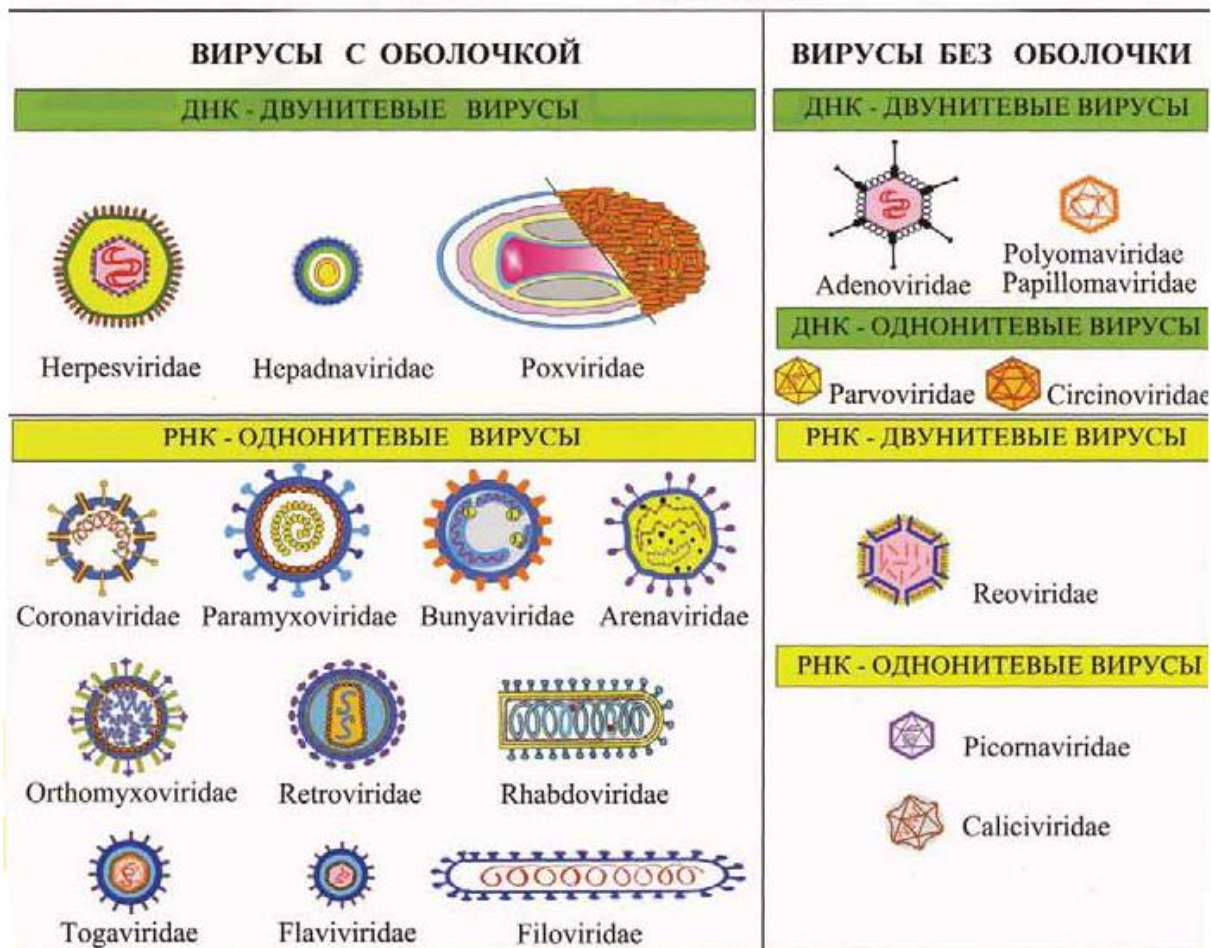


Рис. 1. Морфология вирусов

Сердцевина вируса — вирусная нуклеиновая кислота — вирусный геном. Вирусный геном может быть представлен одной из 4 молекул РНК или ДНК: однонитчатыми и двуническими РНК и ДНК. Большинство вирусов имеют один цельный или фрагментированный геном, имеющий линейную или замкнутую форму. Однонитчатые геномы могут иметь 2 полярности: 1) позитивную, когда вирионная нуклеиновая кислота одновременно служит и матрицей для синтеза новых геномов и выполняет роль и-РНК; 2) негативную, выполняющую только функцию матрицы. Геном вирусов содержит от 3 до 100 и более генов, которые делятся на структурные, кодирующие синтез белков, входящих в состав вириона, неструктурные и регуляторные, которые изменяют экспрессию генов клетки хозяина и регулируют скорость биосинтеза компонентов вирусов.

Ферменты вирусов кодируются неструктурными генами. К ним относятся: РНК-зависимая РНК-полимераза (транскриптаза), которая обнаружена у всех РНК-содержащих вирусов с негативной полярностью. Поксвирусы содержат ДНК-зависимую РНК-полимеразу. Ретровирусы имеют уникальный фермент — РНК-зависимую ДНК-полимеразу, называемую обратной транскриптазой. В геноме некоторых вирусов имеются гены, кодирующие РНК-азы, эндонуклеазы, протеинкиназы.

Снаружи нуклеиновая кислота покрыта белковым чехлом — капсидом, образуя комплекс — нуклеокапсид (в химическом смысле — нуклеопротеид). Капсид состоит из отдельных белковых субъединиц — капсомеров, которые представляют уложенную определенным образом полипептидную цепь, создающую симметричную конструкцию. Если капсомеры укладываются по спирали, такой тип укладки капсида носит название спиральной симметрии. Если капсомеры укладываются по граням многогранника (12–20-гранника), такой тип укладки капсида носит название икосаэдрической симметрии.

Капсид простых вирусов представлен α -спиральными белками, которые защищают геном от различных воздействий, выполняют рецепторную функцию у этой группы вирусов, обладают антигенными свойствами.

Сложные вирусы имеют дополнительную внешнюю оболочку — суперкапсид. В составе суперкапсида выделяют внутренний белковый слой (М-белок), внешний объемный слой липидов и углеводов (компонентов мембран клетки-хозяина) и поверхностные гликопротеиды (gp). Вирусспецифические гликопротеиды встраиваются в липидный бислой, образуя разные по форме выпячивания, выполняющие рецепторную функцию и обладающие антигенными свойствами. Структура и морфология вирионов различных вирусов представлена на рис. 1.

Вирусы существуют в трех формах: 1) вирион (вирусная частица) — образуется внутри клетки, но местом нахождения является внеклеточная или внешняя среда; это покоящаяся форма вируса; 2) внутриклеточный (вегетативный) вирус; 3) геном вируса, интегрированный с ДНК клетки-хозяина (провирус).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВИРУСА С КЛЕТКОЙ. РЕПРОДУКЦИЯ (РАЗМНОЖЕНИЕ) ВИРУСОВ

Вирусы — облигатные внутриклеточные паразиты, способные размножаться только в живой клетке. В отличие от прокариотических и эукариотических микроорганизмов вирусы не размножаются бинарным

делением. Увеличение количественного содержания вирусов в клетке происходит путем репродукции (англ. *reproduce* — воспроизводить, делать копию), то есть посредством биосинтеза множества молекул нуклеиновых кислот и белков с последующей их самосборкой в форме вирионов. Синтез нуклеиновых кислот и белков вируса происходит в разных частях клетки (ядре и цитоплазме). Такой способ репродукции получил название дизъюнктивного (разобщенного).

Процесс внутриклеточной репродукции вирусов условно разделяют на 2 фазы. *Первая фаза* включает 3 стадии: 1) адсорбцию вируса на рецепторах определенных типов клеток; 2) проникновение вируса в клетку; 3) депротеинизацию вириона. *Вторая фаза* — *синтетическая, включает стадии реализации стратегии вирусного генома*: 1) транскрипцию, 2) трансляцию, 3) репликацию, 4) сборку, созревание вирусных частиц; 5) выход вирусных частиц из клетки.

Взаимодействие вируса с клеткой начинается с процесса адсорбции, т. е. с прикрепления вируса к поверхности клетки.

Адсорбция — специфическое связывание поверхностных белков вириона, комплементарных рецепторам мембраны клетки-мишени. По химической природе рецепторы, на которых фиксируются вирусы, относятся

к двум группам белков: мукопротеидам и липопротеидам. Вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы фиксируются на мукопротеидных рецепторах. Энтеровирусы, вирусы герпеса, арбовирусы адсорбируются на липопротеидных рецепторах. В качестве рецепторов вирусы используют поверхностные молекулы клетки с известной функцией (молекула рецептора для компонента комплемента C3b — рецептор для вируса Эпштейна–Барр, молекула корецептора CD4⁺ — рецептор для ВИЧ, молекула рецептора для ацетилхолина — рецептор для вируса бешенства).

Адсорбция вирусных частиц происходит лишь при наличии в среде определенных электролитов, в частности ионов Ca⁺⁺, которые нейтрализуют избыточные анионные заряды вируса и поверхности клетки и уменьшают электростатическое отталкивание. Адсорбция вирусов мало зависит от температуры. Ее начальные процессы носят неспецифический характер, являются результатом электростатического взаимодействия положительно и отрицательно заряженных структур на поверхности вируса и клетки, а затем наступает специфическое взаимодействие поверхностного белка вириона со специфическими группировками мембраны клетки. Простые вирусы человека и животных содержат рецепторные белки в составе

капсида. У сложно организованных вирусов рецепторные белки входят в состав суперкапсида. Они могут иметь форму нитей (фибры у аденовирусов), либо шипов, грибоподобных структур у миксо-, ретро-, рабдо- и других вирусов. Вначале происходит единичная связь вириона с рецептором. Такое прикрепление непрочное и адсорбция носит обратимый характер. Для наступления необратимой адсорбции необходимы множественные связи между рецепторами вирусов и рецепторами клетки, т. е. стабильное мультивалентное связывание. Количество специфических рецепторов на поверхности одной клетки составляет 10^4 – 10^5 . Рецепторы для некоторых вирусов, например, для арбовирусов, содержатся на клетках как позвоночных, так и беспозвоночных, для других вирусов — только на клетках одного или нескольких видов.

Проникновение вирусов человека и животных в клетку происходит двумя путями: 1) **виropексисом** (пиноцитозом); 2) слиянием вирусной суперкапсидной оболочки с клеточной мембраной. Бактериофаги имеют свой механизм проникновения — инъекционный или шприцевой, когда в результате сокращения головки фага нуклеиновая кислота впрыскивается в клетку.

Депротеинизация вируса — освобождение генома вируса от вирусных защитных оболочек, происходит с помощью либо вирусных, либо клеточных ферментов. Конечные продукты депротеинизации — нуклеиновые кислоты или нуклеиновые кислоты, связанные с внутренним вирусным белком.

Синтетическая фаза вирусной репродукции сопровождается биосинтезом и накоплением в клетке вирусных компонентов. Она включает следующие этапы:

1. **Транскрипция** — переписывание информации с ДНК или РНК вируса на и-РНК в соответствии со стратегией генома.

2. **Трансляция** — процесс перевода генетической информации, содержащейся в и-РНК, на специфическую последовательность аминокислот и синтез вирусспецифических белков или их предшественников.

3. **Репликация** — процесс синтеза молекул нуклеиновых кислот, гомологичных вирусному геному.

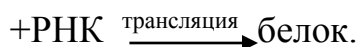
Реализация стратегии генома у ДНК-содержащих вирусов идет так же, как и в клетках хозяина:



У -РНК вирусов, т. е. вирусов с негативным геномом (вирусы гриппа, парагриппа и др.), путь реализации генома следующий:



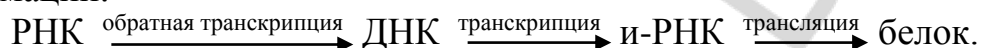
У +РНК вирусов, т. е. с позитивным геномом (тогавирусы, пикорнавирусы), этап транскрипции отсутствует. Плюс-нить РНК генома выполняет функцию и-РНК, соответственно, путь реализации генома более прост:



Гепаднавирусы (вирус гепатита В) имеют в качестве генома циркулярную двуцепочечную ДНК. Их геном реплицируется через РНК интермедиат:



У ретровирусов (имеют геном в виде диплоидной +РНК и фермент обратную транскриптазу) — уникальный путь передачи генетической информации:



ДНК-копия интегрируется с геномом клетки-хозяина (провирус).

Процесс взаимодействия генома вируса с геномом клетки-хозяина является сложным и далеко не полностью изученным. Вместе с тем известно, что в этом процессе участвует более 200 генов клетки-хозяина. Функция более 80 % из них угнетается, а примерно 20 % генов — активируется.

4. **Сборка вирионов и выход из клетки.** После наработки клеткой достаточного количества копий компонентов вирусных частиц наступает последняя стадия вирусной репродукции — сборка вирусных частиц и выход вирионов из клетки. Выход вирионов осуществляется двумя путями: 1) путем «взрыва» клетки, в результате чего она разрушается (цитолитическая инфекция). Этот путь присущ простым вирусам (пикорна-, рео-, папова- и аденовирусам); 2) выход из клеток путем почкования, что присуще вирусам, содержащим суперкапсид. При этом способе клетка сразу не погибает, может дать многократное вирусное потомство, пока не истощатся ее ресурсы (нецитолитическая инфекция).

ВИРУСНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Вирусы, в отличие от других микроорганизмов, вызывают 2 группы заболеваний: 1) вирусные инфекции, 2) новообразования (доброкачественные и злокачественные опухоли).

Особенности вирусных инфекций:

1. Вирусные инфекции — широко распространенные. Их удельный вес в структуре инфекционной заболеваемости составляет 60–80 %.

2. Всегда вызывают состояние вирусемии.
3. Внутриклеточная репродукция вирусов приводит к массовой гибели клеток пораженных органов и систем организма.
4. Некоторые вирусы (гриппа, герпеса, ВИЧ, кори, гепатитов В и С) вызывают инфекции иммунной системы и индуцируют развитие вторичных иммунодефицитных состояний.
5. Интеграция некоторых вирусов с геномом клетки-хозяина (ВИЧ, вирус гепатита В, онкогенные РНК-геномные вирусы) оказывает влияние на экспрессию ее генов.
6. Тератогенные свойства некоторых вирусов (краснухи, цитомегалии).
7. Хронические вирусные инфекции могут индуцировать развитие опухолевой трансформации (аденовирусы, герпесвирусы, вирусы гепатитов В, С, G).
8. Вирусы могут вызывать медленные инфекции (ВИЧ, вирусы кори, краснухи, бешенства, гепатита В, герпеса и др.).
9. Средства иммунопрофилактики и химиотерапевтические препараты против многих вирусных инфекций отсутствуют.
10. Диагностика вирусных заболеваний сложна, дорогостояща из-за массовости ряда из них и применяется не во всех случаях.
11. В большинстве случаев диагностика вирусной инфекции носит ретроспективный характер.

На уровне клетки выделяют *автономные* инфекции, если вирусный геном реплицируется независимо от клеточного, и *интегрированные* инфекции, если вирусный геном включается в состав клеточного. Автономная инфекция делится на *продуктивную*, при которой образуется инфекционное потомство вирионов, и *абортивную*, при которой инфекционный процесс обрывается, и новые вирусные частицы не образуются совсем или образуются в небольшом количестве. Продуктивная и абортивная инфекции могут быть *острыми* и *хроническими*. Острая инфекция в зависимости от исхода подразделяется на *цитолитическую* и *нецитолитическую*. Цитолитическая инфекция завершается деструкцией клеток, или ЦПД, а вирус, вызывающий ЦПД, называется цитопатогенным (рис. 2).

На уровне организма вирусные инфекции делятся на 2 группы: 1) *очаговые* — вирус репродуцируется в клетках локально у места входных ворот; 2) *генерализованные* — вирус после локального размножения гематогенно или лимфогенно разносится в различные органы и ткани и формирует вторичные очаги инфекции. Примеры очаговой инфекции — ОРВИ и ОКИ, генерализованной — полиомиелит, корь, оспа (рис. 2).

УРОВЕНЬ КЛЕТКИ



Рис. 2. Классификация вирусной инфекции

Острая инфекция протекает непродолжительно, сопровождается выделением вируса в окружающую среду, заканчивается чаще выздоровлением, относится к самолимитирующимся инфекциям. Она может проявляться типичными симптомами (*манифестная*), а может быть бессимптомной (*инаппарантная*).

При длительном взаимодействии вируса с макроорганизмом возникает *персистентная* инфекция (ПИ). В зависимости от состояния организма один и тот же вирус может вызвать как острую инфекцию, так и персистентную, хроническую (вирусы кори, герпеса, гепатитов В, С, аденовирусы). Клинические проявления при ПИ могут быть выраженными, слабо выраженными или отсутствуют совсем. При этом вирус может выделяться в окружающую среду или нет. По этим признакам ПИ подразделяются на латентные, хронические и медленные. *Латентные* инфекции — скрытые, протекают без клинических проявлений и без выделения вируса. Вызываются онкогенными вирусами, ВИЧ, вирусами герпеса и аденовирусами. *Хронические* инфекции характеризуются периодами обострений, когда вирус выделяется в окружающую среду, и ремиссий. Примерами таких инфекций являются герпетическая, аденовирусная, гепатиты В и С и др. *Медленные* инфекции имеют длительный инкубационный период и протекают с медленным развитием симптомов, ведущих к тяжелому нарушению функций организма и летальному исходу.

МЕТОДЫ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ВИРУСОВ

Для культивирования вирусов в лабораторных условиях используются следующие живые объекты: 1) культуры клеток (тканей, органов); 2) куриные эмбрионы; 3) лабораторные животные.

Культуры клеток. Наибольшее распространение имеют однослойные культуры клеток, которые можно разделить на первичные (первично трипсинизированные), полуперевиваемые (диплоидные), перевиваемые, трансфецированные.

По происхождению они подразделяются на эмбриональные, опухолевые и из взрослых организмов; *по морфогенезу* — на фибробластные, эпителиальные и др.

Первичные культуры клеток — это клетки какой-либо ткани человека или животного, способные культивироваться в виде монослоя на пластмассовой или стеклянной поверхности в специальной питательной среде, но не способные к длительному размножению. Срок жизни таких культур ограничен. В каждом конкретном случае их получают из ткани после механического измельчения, обработки протеолитическими ферментами

и стандартизации количества клеток. Первичные культуры, полученные из почек обезьян, почек эмбриона человека, амниона человека, куриных эмбрионов, широко используются для выделения и накопления вирусов, а также для производства вирусных вакцин.

Полуперевиваемые (диплоидные) культуры клеток — клетки одного генотипа, способные *in vitro* выдерживать до 50–100 пассажей, сохраняя при этом свой исходный диплоидный набор хромосом. Диплоидные линии фибробластов эмбриона человека используются как для диагностики вирусных инфекций, так и при производстве вирусных вакцин.

Перевиваемые клеточные линии характеризуются бессмертием и гетероплоидным кариотипом. Источником перевиваемых линий могут быть первичные клеточные культуры (например, СОЦ — из сердца обезьяны циномольтус, ПЭС — из почек эмбриона свиньи, ВНК-21 — из почек однодневных сирийских хомяков; ПМС — из почки морской свинки и др.), отдельные клетки которых обнаруживают тенденцию к бесконечному размножению *in vitro*. Совокупность изменений, приводящих к появлению в клетках таких свойств, называют *трансформацией*, а клетки перевиваемых тканевых культур — *трансформированными*.

Другой источник перевиваемых клеточных линий — *злокачественные новообразования*. В этом случае трансформация клеток

происходит *in vivo*. Получены и наиболее широко в вирусологической практике применяются следующие линии перевиваемых клеток: HeLa — получена из карциномы шейки матки; Herp-2 — из карциномы гортани; Детройт-6 — из метастаза рака легкого в костный мозг; RH — из опухоли почки человека.

Трансфецированные культуры клеток. Разработаны экспериментальные линии культур клеток методом трансфекции (переноса) генов вирусов, контролирующих биосинтез поверхностных антигенов. Такие культуры клеток экспрессируют поверхностный белок определенного вируса (НВs-антиген, gp120 и др.) на мембране клеток культуры. Такие культуры клеток используются с целью изучения иммунологических механизмов патогенеза вирусных инфекций, разработки химиотерапевтических и иммунобиологических препаратов.

Культура клеток амёб для культивирования гигантских ДНК вирусов. Для обеспечения жизнедеятельности культивируемых клеток необходимы *питательные среды*. По назначению они делятся на ростовые

и поддерживающие. В *ростовых* питательных средах должно содержаться больше питательных веществ, обеспечивающих активное размножение клеток и формирование монослоя. *Поддерживающие* среды обеспечивают переживание клеток в уже сформированном монослое в период размножения в них вирусов.

Широкое применение находят стандартные синтетические среды, например, синтетическая среда 199 и среда Игла. Независимо от назначения, все питательные среды для культур клеток конструируются на основе сбалансированного солевого раствора. Чаще всего им является раствор Хенкса. Неотъемлемый компонент большинства ростовых сред — сыворотка крови животных (телячья, бычья, лошадиная), без наличия 5–10 % которой размножение клеток и формирование монослоя не происходит.

В состав поддерживающих сред сыворотка не входит. С целью предотвращения возможного роста микроорганизмов в ростовые среды вносят антибиотики.

Выделение вирусов в культурах клеток и методы их индикации. При выделении вирусов из различных инфекционных материалов от больного (кровь, моча, фекалии, слизистые отделяемые, смывы из органов) применяют культуры клеток, обладающие наибольшей чувствительностью к предполагаемому вирусу. Для заражения используют культуры в пробирках с хорошо развитым монослоем клеток. Перед заражением клеток питательную среду удаляют и в каждую пробирку вносят по 0,1–0,2 мл взвеси испытуемого материала, предварительно обработанного антибиотиками для уничтожения бактерий

и грибов. После 30–60 мин. контакта вируса с монослоем клеток удаляют избыток материала, в культуру клеток вносят поддерживающую среду и пробы оставляют в термостате до выявления признаков размножения вируса.

Индикатором наличия вируса в зараженных таким образом культурах клеток может служить:

1) развитие специфической дегенерации клеток — цитопатическое действие вируса (ЦПД), имеющее три основных типа: кругло- или мелкоклеточная дегенерация; образование многоядерных гигантских клеток (симпластов); развитие очагов клеточной пролиферации, состоящих из нескольких слоев клеток;

2) обнаружение внутриклеточных включений, располагающихся в цитоплазме и/или в ядрах пораженных клеток;

3) положительная реакция гемагглютинации (РГА) или гемадсорбции (РГАдс);

4) феномен бляшкообразования: монослой зараженных вирусом клеток покрывается тонким слоем агара с добавлением индикатора нейтрального красного (фон — розовый). При наличии вируса в клетках образуются бесцветные зоны («бляшки») на розовом фоне агара.

5) при отсутствии ЦПД, ГА или ГАдс можно использовать реакцию интерференции: исследуемая культура повторно заражается вирусом, вызывающим ЦПД. В положительном случае ЦПД будет отсутствовать (реакция интерференции положительная). Если в исследуемом материале вируса не было, наблюдается ЦПД.

б) обнаружение фрагментов генома искомым вирусом в культуральной жидкости или лизатах культуры клеток методом ПЦР.

Выделение вирусов в куриных эмбрионах. Куриный эмбрион развивается в течение 21 суток. Для вирусологических исследований используют куриные эмбрионы 7–12-дневного возраста. Перед заражением определяют жизнеспособность эмбриона путем овоскопирования. Живые эмбрионы при овоскопировании проявляют двигательную активность, хорошо виден сосудистый рисунок. Простым карандашом очерчивают границы воздушной камеры. Куриные эмбрионы заражают вирусосодержащим материалом в асептических условиях, стерильными инструментами, предварительно обработав скорлупу над воздушным пространством йодом и спиртом.

Методы заражения куриных эмбрионов могут быть различны: нанесение материала на хорион-аллантаическую оболочку, введение в амниотическую и аллантаическую полости или в желточный мешок. Выбор метода заражения зависит от биологических свойств вируса.

Индикация вируса в курином эмбрионе производится по гибели эмбриона, положительной реакции гемагглютинации на стекле с

аллантаической или амниотической жидкостью, по образованию фокусных поражений («бляшек») на аллантаической оболочке.

Выделение вирусов на лабораторных животных. Лабораторные животные используются для выделения вирусов из инфекционного материала, когда невозможно применить более удобные системы (культуры клеток или куриные эмбрионы). Используют преимущественно новорожденных белых мышей, хомяков, морских свинок, крысят. Заражают животных в соответствии с цитотропизмом вируса: пневмотропные вирусы вводятся интраназально, нейротропные — интрацеребрально, дерматотропные — на кожу.

Индикация вируса основана на проявлении у животных признаков инфекционного заболевания, их гибели, характере патоморфологических и патогистологических изменений в тканях и органах, а также по положительной реакции гемагглютинации.

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВИРУСНОГО ИММУНИТЕТА

В защите организма от вирусов участвуют все системы иммунитета, однако противовирусный иммунитет имеет некоторые существенные особенности. Эти особенности определяются природой вирусов, характером их тропизма и паразитизмом на молекулярных и субклеточных структурах инфицированной клетки. В первую очередь на проникновение вируса в организм реагирует система интерферонов. Система комплемента и фагоцитоз на этом этапе имеют меньшее значение. Иммунные эффекторные реакции на внеклеточный вирус сходны с таковыми на бактерии и их токсины: направлены непосредственно на патогенный агент. Защитные реакции на внутриклеточные стадии развития вируса действуют опосредованно через клетку.

ВИРУСЫ КАК АНТИГЕНЫ

Антигены вирусов принципиально не отличаются от других полноценных антигенов, например, бактерий и токсинов. Они являются хорошими стимуляторами клеточных и гуморальных реакций. Постинфекционный противовирусный иммунитет при многих вирусных инфекциях (оспе, желтой лихорадке, полиомиелите, кори, паротите и др.) характеризуется стойкостью, высокой напряженностью и сохраняется, вероятно, пожизненно.

Антигенный состав вирусов. Несмотря на сравнительную простоту организации вирусов, их антигенный состав сложен и зависит от структуры и биохимического состава вирионов. Простые вирусы имеют от одного до нескольких полипептидов (антигенов) капсида. Сложные вирусы обладают

и более сложным набором антигенов. В структуре вирусных антигенов выявляют области (последовательности аминокислот), распознаваемые рецепторами В-клеток (В-клеточные эпитопы), Т-клеток (Т-клеточные эпитопы) или одновременно обоими типами рецепторов (В-/Т-клеточные эпитопы).

В процессе инфекции или иммунизации могут вырабатываться антитела по отношению ко всем антигенам, входящим в структуру вирионов. Однако значение различных антигенов вируса не одинаково для формирования иммунитета. Антигены, расположенные на поверхности вирионов, особенно антигены рецепторов, посредством которых вирусы взаимодействуют с клетками, имеют первостепенное значение для индукции протективного иммунитета. Нейтрализация таких антигенов антителами лишает вирус способности присоединяться к чувствительной клетке. Антигены, не связанные с рецепторами, особенно локализованные в глубине вирусной частицы, имеют меньшее значение для формирования иммунитета, поскольку антитела к ним вируснейтрализующей активностью не обладают. Однако такие антигены имеют значение в патогенезе инфекции, являясь чужеродными, аллергенными и нередко токсигенными веществами. Антитела к ним могут оказывать влияние на процессы репродукции вирусов. Кроме того, специфическая нейтрализация этих антигенов, освобождающихся после деструкции инфицированных клеток или вирионов, способствует устранению патогенного действия вирусов.

Антигенной активностью обладают и многочисленные ферменты, обнаруженные у вирусов (нейраминидаза, полимеразы и др.). Ферменты клеточного происхождения, ассоциированные с вирусом, не являются чужеродными для организма и иммуногенными свойствами не обладают.

Антигены клетки-хозяина, инкорпорированные в вирусных частицах. Уникальной особенностью вирусов, отличающих их от бактерий

и всех других живых существ, является их способность инкорпорировать (встраивать) в структуры своих наружных оболочек антигенные компоненты клеток, в которых они репродуцируются. Примеры таких антигенов — рецепторы клеток, молекулы I и II классов ГКГС и др.

Вирусиндуцированные антигены. Инфицированные вирусами клетки содержат, естественно, различные антигенные компоненты вирусов. Помимо целых вирионов, в клетках могут находиться их компоненты, обладающие антигенными свойствами. Эти антигены возникают как продукт избыточного синтеза компонентов вируса, не вошедших в структуры вирионов, а также в результате деструкции вирионов, например, в макрофагах и других клетках. Антигены вирусов могут локализоваться в

различных клеточных структурах — на поверхности клеточной мембраны, в ядре, ядрышках, цитоплазме, образуя часто характерные включения, видимые в световой микроскоп при окраске специальными методами или выявляемые методом иммунофлюоресценции. Однако в клетках, инфицированных вирусами, могут возникать и новые антигены, отличающиеся как от антигенов самого вируса, так и от антигенов нормальных клеток. Эти антигены получили название **«вирусиндуцированные»**. Вирусиндуцированные антигены в зависимости от времени их появления в инфицированной клетке, локализации и других свойств получили названия: ранние, неструктурные, ядерные, поверхностные, трансплантационные и т. д. Будучи чужеродными для организма, они стимулируют возникновение и развитие клеточных и гуморальных защитных реакций.

ВРОЖДЕННЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ИММУНИТЕТ

Одним из главных механизмов врожденного противовирусного иммунитета является ареактивность клеток — отсутствие специфических рецепторов на клеточной мембране, комплементарных поверхностным белкам вириона вирусов.

Первый защитный барьер в противоборстве организма с вирусом — кожные покровы и слизистые оболочки, препятствующие внедрению вируса в организм. В случае нарушения их целостности в действие вступают гуморальные и клеточные механизмы экстренной неспецифической защиты (т. е. врожденного иммунитета) — интерфероны и другие вирусные ингибиторы, ЕК-клетки (естественные киллеры), макрофаги, в меньшей степени — комплемент.

Важное значение в резистентности организма к вирусным инфекциям имеют также общефизиологические факторы и механизмы: **температурная реакция** (повышение температуры, как в местном воспалительном очаге, так и в целом в организме (лихорадка)), **местная гипоксия** (снижение концентрации кислорода), **ацидоз** (усиленное образование кислых продуктов, задержка их разрушения и выделения) — снижают скорость репродукции вирусов; **выделительная реакция** (выделение вируса из организма с мокротой, испражнениями, мочой, другими секретами) — способствует более быстрому восстановлению относительного постоянства внутренней среды организма, нарушенного инфекцией.

Интерфероны (ИФ) — группа индуцибельных белков гликопротеиновой природы с молекулярной массой от 17 до 80 кД. Синтезируются клетками человека и животных под влиянием различных индукторов (вирусов, бактерий, простейших, различных микробных

антигенов, нуклеиновых кислот, синтетических соединений и др.) и обладают противовирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью.

Известно 3 класса ИФ: ИФ- α — лейкоцитарный, ИФ- β — фибробластный, ИФ- γ — Т-клеточный (иммунный) (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика интерферонов разных типов

Свойства	Интерфероны		
	альфа-	бета-	гамма-
Синонимы	лейкоцитарный тип 1	фибробластный тип 2	иммунный тип 3
Гены	более 20	один	один
Хромосомы	9	9	12
Стабильность при рН	стабилен	стабилен	лабилен
Активная форма	мономерная	мономерная	димерная
Гликозилирование	нет	нет	да
Тип рецептора	тип 1	тип 1	тип 2
Индукторы интерферонов (НК и др. компоненты вирионов)	РНК > ДНК-вирусы двухцепочечная РНК	РНК > ДНК-вирусы двухцепочечная РНК	антигены митогены ИЛ-12
Иммунорегуляция	ГКГС I класса	ГКГС I класса	ГКГС II класса
Клетки-продуценты	лейкоциты эпителиоциты	фибробласты эпителиоциты	лимфоциты ЕК-клетки

Биосинтез интерферонов индуцируется связыванием вирионов или их компонентов с рецепторами клеток. Возникающий при этом мембранный сигнал адресуется в ядро клетки, что вызывает транскрипцию генов интерферонов. Далее синтезируются мРНК и происходит трансляция их в белковые молекулы интерферонов.

Интерфероны не обладают прямым противовирусным эффектом, синтезируются, секретируются и проявляют эффект преимущественно локально или переносятся с кровью и лимфой на незначительные расстояния, воздействуют на клетки с разными функциями, инициируя их ответную реакцию (т. е. обладают плеiotропным эффектом). Главное их свойство — ингибция репродукции вирусов. Вторая сторона активности интерферонов — иммунорегуляторная. Они активируют макрофаги, естественные киллеры, Т- и В-лимфоциты, повышают экспрессию молекул ГКГС I и II классов. Интерферон-альфа синтезируется на ранних этапах инфекции лейкоцитами, служит первой линией защиты. Такие цитокины как ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО и ростовые факторы повышают биосинтез интерферонов. Интерферон-бета синтезируется фибробластами. Гамма-интерферон или «иммунный» рассматривается как фактор

антигенспецифического иммунитета, так как синтезируется преимущественно специфическими клонами Т-лимфоцитов. В ответ на стимуляцию антигенами вирусов Т-клетки продуцируют интерферон-гамма, регулируют функциональное состояние макрофагов и дендритных клеток. Его биосинтез повышается под влиянием ИЛ-2 и эстрогенов.

Клеточные рецепторы интерферонов. Имеется два типа рецепторов интерферонов — INFR-1 и INFR-2, представленных гетеродимерной формой, состоящей из трех частей (доменов) — внеклеточной (лиганда), трансмембранной и внутриклеточной (сигнальной). При связывании молекул интерферонов с внеклеточным распознающим доменом (лиганд) формируется активационный сигнал, передающийся трансмембранной частью к внутриклеточному сигнальному домену. Этот домен ассоциирован

с внутриклеточными сигнальными молекулами JAK–STAT, взаимодействующими в каскадной манере, что усиливает проведение активационного сигнала в ядро. В основе их действия лежит активация рецептора тирозиновых киназ типа Janus (JAK), которые фосфорилируют STAT-белки (трансдукторы сигналов и активаторы транскрипции). Комплекс фосфорилированных STAT-белков мигрирует в ядро и селективно активирует транскрипцию генов, контролирующих продукцию от 50 до 100 регуляторных пептидов с разными функциями. Большинство из них оказывают влияние на репродукцию вирусов. Период формирования и проведения внутриклеточного сигнала составляет не более минуты. Ингибция репродукции вирусов интерферонами осуществляется разными путями: а) на уровне репликации и транскрипции генома; б) стабильности мРНК; в) трансляции вирусспецифических белков на рибосомах.

Противовирусное состояние клетки — состояние клетки, возникающее в результате воздействия интерферонов, характеризуется синтезом двух ферментов ингибции биосинтеза белков. Один из них косвенным образом снижает продукцию вирусных мРНК, а другой ингибирует процесс элонгации. Хотя клетка при этом может погибнуть, но репродукция вируса также будет блокирована. Механизм универсален и защищает клетки от воздействия многих вирусов. Инфицирование клетки вирусом вызывает синтез ИФ- α/β ; ИФ- γ продуцируют Т-лимфоциты, естественные киллеры, активированные макрофаги.

Противовирусной активностью обладают ИФ- α и ИФ- β , но они не взаимодействуют непосредственно с вирусами и не препятствуют адсорбции вирусов на клетках. Противовирусный эффект ИФ проявляется в их способности подавлять внутриклеточную репродукцию широкого спектра вирусов (ДНК- и РНК-геномных). Выделяют 2 механизма их действия:

1) стимуляция продукции протеинкиназы, фосфорилирующей один из факторов инициации трансляции, в результате чего ингибируется синтез вирусных белков; 2) под влиянием ИФ в клетке быстро накапливается олигоаденилатсинтетаза, повышающая образование 2,5-олигоадениловой кислоты, что ведет к активации эндонуклеазы, разрушающей молекулы вирусных нуклеиновых кислот, в том числе мРНК. В результате, под влиянием ИФ блокируется репликация вирусов и синтез вирусных макромолекул.

Помимо противовирусной активности, ИФ обладают противоопухолевым и иммуномодулирующим действием. Они воздействуют как на системы видового иммунитета, так и на системы специфической иммунной защиты. ИФ стимулируют активность ЕК-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, повышают чувствительность к ним клеток-мишеней, стимулируют фагоцитоз, антителообразование, активность системы комплемента и т. д.

В спектре функциональной активности ИФ- γ преобладает регуляторная. ИФ- γ обладает во много раз большей иммуномодулирующей активностью, чем α - и β -. Он стимулирует образование молекул ГКГС класса II, является кофактором дифференцировки и активации В-лимфоцитов и антагонистом действия на них интерлейкина-4, влияет на процессы переключения биосинтеза иммуноглобулинов, стимулирует ЕК-клетки, активирует макрофаги.

Вирусные ингибиторы — вирусотропные вещества, вырабатываемые организмом, способные взаимодействовать непосредственно с вирусами и подавлять их активность. Эти вещества активны в отношении различных вирусов, обнаружены в сыворотке крови, тканях, секретах и экскретах человека. Описаны термолабильные β -ингибиторы (утрачивающие активность при 60–62 °С), умеренно термостабильные α -ингибиторы (инактивирующиеся при 75 °С) и γ -ингибиторы (устойчивые к нагреванию до 100 °С).

Механизм действия ингибиторов в общем сходен с действием антител. Они, так же как и антитела, взаимодействуют с вирусом, блокируют рецепторы. В результате этого вирус утрачивает способность фиксироваться на поверхности чувствительной клетки и, соответственно, утрачивает инфекционность.

ЕК-клетки — тип лимфоцитов, не имеющих маркеров Т- и В-клеток и антигенраспознающих рецепторов. Распознают инфицированные вирусом клетки неспецифически. Составляют 5–20 % лимфоцитов периферической крови. Они еще называются специализированными большими гранулярными лимфоцитами. В гранулах цитоплазмы

содержат белок перфорин и сериновые протеазы — гранзимы. Их маркёры — CD3⁺, CD16⁺, CD56⁺, CD57⁺, CD122⁺.

ЕК-клетки лизируют клетки организма, инфицированные вирусами, без предварительной сенсibilизации. Различают 3 фазы их активации — подготовительную, контактную и цитокиновую. Активные ЕК-клетки появляются уже через двое суток после заражения организма-хозяина вирусом, γ -ИФ повышает их функциональную активность. Помимо прямой

цитотоксичности, ЕК-клетки участвуют в реакциях антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

Роль **макрофагов** в противовирусной защите заключается как в самом фагоцитозе (поглощении и биodeградации вирусов), так и в переработке

и представлении антигена Т-лимфоцитам при участии молекул ГКГС класса I и II. Макрофаги также вырабатывают факторы, активирующие Т- и В-лимфоциты. Лимфоциты, в свою очередь, продуцируют вещества, как усиливающие, так и подавляющие функцию макрофагов. Макрофаги — важнейший фактор, обеспечивающий освобождение крови от вирусов. В иммунном организме их барьерная функция значительно повышается. Это зависит как от опсонизирующей активности антител, так и от повышения активности самих фагоцитов в иммунном ответе. Вместе с тем, при ряде вирусных инфекций отмечается недостаточная их активация, и они выступают в качестве вместилища вирусов и их транспортного средства.

Белки системы комплемента в противовирусной защите играют менее значимую роль по сравнению с другими факторами. Особенностью противовирусного эффекта комплемента является способность ряда компонентов (С1, С2, С4) нейтрализовать или ингибировать некоторые вирусы. Комплемент повышает также вируснейтрализующую функцию антител (IgM), совместно с антителами вызывает лизис некоторых вирусов, содержащих гликолипидные вещества в структурах наружных оболочек, принимает участие в цитолизе инфицированных вирусами клеток при наличии антител к антигенам, локализованным на их поверхности. Кроме того, белки определенных вирусов способны активировать комплемент по альтернативному пути.

ПРИБРЕТЕННЫЙ (АДАПТИВНЫЙ) ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ИММУНИТЕТ

Если инфицирующая доза вируса достаточно велика и определенной его части удается преодолеть барьеры врожденного неспецифического иммунитета, он репродуцируется в месте входных ворот и вызывает развитие антигенспецифического иммунного ответа с формированием специфических эффекторных Т-клеточных (цитотоксических CD8⁺ и

хелперных CD4⁺ Т-лимфоцитов) и гуморальных механизмов (биосинтез противовирусных антител).

Т-клеточный иммунный ответ. *Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) CD8⁺* — основная субпопуляция Т-системы лимфоцитов, осуществляющая эффекторные механизмы противовирусного иммунологического надзора. Они распознают вирусные антигены, представляемые в комплексе с молекулами ГКГС класса I на мембране клеток-мишеней. ЦТЛ мигрируют в орган-мишень репродукции вирусов, выявляют и разрушают инфицированные ими клетки.

Эффекторные и регуляторные CD4⁺-лимфоциты. Вирусспецифические CD4⁺-лимфоциты выполняют регуляторные и эффекторные функции. Они распознают эпитопы антигенов вирусов, процессированные в антигенпрезентирующих клетках в комплексе с молекулами распознавания II класса. Они подразделяются на CD4⁺ Т-хелперы (Тх) 1-го и 2-го типов. Активация CD4⁺ Тх 1 типа сопровождается биосинтезом цитокинов, необходимых для роста и пролиферации Т-клеток (ИЛ-2), а также для стимуляции функции ЦТЛ (γ-ИФ). CD4⁺ Тх 1 типа отвечают за интенсивность инфильтрации Т-клетками пораженного вирусом органа.

Интерлейкины, факторы некроза опухолей и хемокины. В настоящее время уже известно более 120 цитокинов, в том числе 32 интерлейкина и 50 хемокинов. Многие цитокины важны в противовирусной защите (табл. 4).

Таблица 4

Физиологическая роль цитокинов в противовирусном иммунитете

Цитокин	Физиологический эффект	Делеция гена
<i>Неспецифический иммунитет и воспаление</i>		
Интерлейкин-1	стимуляция Т- и В-клеток, нейтрофилов, макрофагов, продукция белков острой фазы	снижение ответа острой фазы
Интерлейкин-6	стимуляция кроветворения, Т- и В-лимфоцитов, продукция белков острой фазы	
Интерлейкин-8	хемотаксис и активация нейтрофилов	
Интерлейкин-5	активация В-клеток, синтез IgE, активация эозинофилов	
Фактор некроза опухолей (ФНО)	активация нейтрофилов, эндотелия, лимфоцитов, процессов катаболизма	устойчивость к эндотоксиновому шоку, чувствительность к внутриклеточным патогенам
<i>Регуляция иммунного ответа</i>		
Интерлейкин-2	пролиферация и рост Т-клеток,	воспаление толстого

	активация НК клеток	кишечника (колиты)
Интерлейкин-4	стимуляция экспрессии молекул ГКГС, рецепторов — Fc и ИЛ-2R	снижение продукции IgE
Интерлейкин-10	антагонист ИЛ-2 и ИНФ-гамма	воспаление кишечника
Интерлейкин-12	синергизм с ИЛ-2, стимуляция ИФ-γ, стимуляция ЕК клеток	снижение продукции ИФ-γ
Интерлейкин-13	угнетение ИЛ-2, ИНФ-гамма, усиление продукции IgE	
Трансформирующий фактор бета	ингибция роста клеток, противовоспалительный эффект	смерть наступает в течение 10 часов
<i>Хемокины</i>		
Интерлейкин-8	см. выше	
RANTES	хемоаттрактанты для эозинофилов и моноцитов	
Хемотаксический белок моноцитов (MCP-1, 2, 3)	хемоаттрактант моноцитов	
Эотаксин	хемоаттрактант эозинофилов	

Гуморальный иммунный ответ. Биосинтез вирусспецифических антител при первичном и вторичном иммунном ответе является важнейшим механизмом гуморального противовирусного иммунитета. Гуморальный иммунный ответ реализуется В-системой лимфоцитов при участии регуляторных механизмов Т-клеточного иммунитета.

Белки и пептиды вирусов являются Т-зависимыми антигенами. Антитела служат главным препятствием для проникновения вируса в другие клетки и ткани, особенно его циркуляции в кровотоке. В лимфоидной ткани слизистых оболочек образуются преимущественно секреторные антитела класса IgA. Они накапливаются в секретах слизистых и предотвращают повторную инфекцию.

Антитела могут быть направлены против любого вирусного антигена, синтезируемого инфицированной клеткой, однако сдерживание инфекции обеспечивают только те из антител, которые специфичны гликопротеинам оболочки вируса или мембраны инфицированных клеток. Механизмы противовирусного действия антител представлены в табл. 5.

Таблица 5

Противовирусное действие антител

Мишень	Агент	Механизм
Внеклеточные вирионы	Антитела без комплемента	Нейтрализуют инфекционность вириона, препятствуют связыванию с рецептором, проникновению в клетку и депротенинизации вируса
	Антитела + комплемент	Нейтрализуют инфекционность, повреждают оболочку вириона, блокируют клеточные рецепторы для вирусов
Клетки, зараженные	Антитела + комплемент	Лизис инфицированных клеток, опсонизация вирусных частиц или инфицированных клеток

вирусом		для фагоцитоза
	Антитела, связанные с антигенами вируса на зараженных клетках	АЗКЦ, опосредованная ЕК-клетками, макрофагами, нейтрофилами

Очень часто, особенно при острой продуктивной форме вирусной инфекции, больной выздоравливает раньше, чем в его крови появляются антитела в достаточно высоком титре. Выздоровление наступает за счет активного действия систем Т-киллерных клеток и интерферонов, но они не формируют приобретенного специфического иммунитета. Его возникновение происходит в связи с синтезом специфических антител, появляющихся к концу периода выздоровления. Синтез и эффективность воздействия специфических антител связаны, в свою очередь, с системами макрофагов

и других антигенпрезентирующих клеток (АПК), В-лимфоцитов, Т-хелперов (CD4⁺ Тх 2 типа) и системы ГКГС.

Активированные Т-хелперы синтезируют и секретируют факторы активации, пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов. В результате их действия из активированных В-лимфоцитов образуются клоны антителопродуцирующих клеток и клоны клеток памяти (соответственно возникают и клоны клеток памяти Т-лимфоцитов).

При сохранении достаточного уровня вирусспецифических клонов В-клеток памяти приобретенный гуморальный противовирусный иммунитет может быть пожизненным.

МЕХАНИЗМЫ УСКОЛЬЗАНИЯ ВИРУСОВ ОТ ЗАЩИТНЫХ ФАКТОРОВ ОРГАНИЗМА

1. Антигенная изменчивость (наблюдается у ВИЧ, вирусов гриппа, ящура).
2. Подавление синтеза клеточных белков.
3. Блокирование действия интерферона (вирус Эпштейна–Барр, аденовирусы).
4. Поражение иммунокомпетентных клеток (В- и Т-лимфоцитов, АПК), нарушение их функции (ВИЧ, герпесвирусы) и, в конечном итоге, развитие иммунодефицитного состояния.
5. Стимуляция иммунокомпетентных клеток к продукции растворимых иммуносупрессивных факторов.
6. Ингибция биосинтеза наиболее важных цитокинов (ретровирусы, вирус Эпштейна–Барр).
7. Индукция аутоиммунных и аллергических процессов (вирусы гепатита В, ВПГ, цитомегалии, Эпштейна–Барр, аденовирусы, респираторно-синцитиальный вирус и др.)

8. Ингибция активации системы комплемента.

Ускользание вируса от неспецифических и специфических защитных факторов организма приводит к его персистенции в клетках организма и создает возможность для формирования латентной инфекции.

ПРИНЦИПЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В основе лабораторной диагностики вирусных инфекций лежат 4 группы методов:

1 группа — обнаружение возбудителя или его компонентов непосредственно в клиническом материале, взятом от больного, и получение ответа через несколько часов (быстрая; экспресс-диагностика). Методы экспресс-диагностики наиболее распространенных вирусных инфекций приведены в табл. 6.

2 группа — выделение вируса из клинического материала, его индикация и идентификация (вирусологический метод диагностики).

Таблица 6

Методы экспресс-диагностики распространенных вирусных инфекций

Вирусы	Инфекция	Материал для исследования	Сроки забора материала	Методы экспресс-диагностики
Аденовирусы	Аденовирусная инфекция	Отделяемое носоглотки, конъюнктивы, кровь, кал, моча	Первые 7 дней болезни	РИФ, молекулярная гибридизация (МГ), ЭМ, ИФА, РИА, ПЦР
Парагрипп, РС-вирус	ОРВИ	Отделяемое носоглотки	Первые 3–5 дней болезни	РИФ, ИФА, МГ, ПЦР
Грипп	Грипп	Отделяемое носоглотки	Первые 3–5 дней болезни	РИФ, ИФА, РИА, ЭМ, МГ, ПЦР, ИБ
Риновирусы	ОРВИ	Отделяемое носоглотки	Первые 3–5 дней болезни	РИФ, МГ, ПЦР
Простой герпес	Herpes simplex	Содержимое везикулы	Первые 12 дней после появления сыпи	РИФ, ИЭМ, ИФА, РИА, МГ, ПЦР, ИБ
Ветряная оспа и опоясывающий герпес	Ветряная оспа, опоясывающий герпес	Содержимое везикулы	Первые 7 дней после появления сыпи	ИФА, ИФ, ИЭМ, РИА, МГ, ПЦР
Цитомегаловирус	Цитомегаловирусная инфекция	Моча, слюна, кровь	Весь период заболевания	ЭМ, микроскопия мазков-отпечатков, МГ, РИФ, выявление IgM, РИА, ПЦР

Ротавирусы	Острый гастроэнтерит	Фекалии	Первые 3–5 дней болезни	ЭМ, ИЭМ, ИФА, РИА, МГ, ПЦР, электрофорез РНК в полиакриламидном геле
Энтеровирусы	Серозный менингит, ОРВИ, ОКИ, полиомиелит	Фекалии, кровь, отделяемое носоглотки	Весь период заболевания	РИФ, РИА, МГ, ПЦР
Гепатит А	Гепатит А	Фекалии, кровь	Первые 7–10 дней болезни	ИЭМ, ИФА, РИА, выявление IgM
Гепатит В	Гепатит В	Кровь, биопсийный материал	Весь период заболевания	ИФА, РИА, РОПГА, МГ, ПЦР, ВИЭФ
Гепатит С	Гепатит С	Кровь, биопсийный материал	Весь период заболевания	ИФА, МГ, ПЦР
ВИЧ	ВИЧ-инфекция	Кровь	Весь период заболевания	ИФА, ИБ, ПЦР

В большинстве случаев концентрация вируса в клиническом материале недостаточна для быстрого обнаружения вируса или его антигенов.

В этих случаях используют вирусологическую диагностику. Эта группа методов требует продолжительного времени, трудоемка, часто является ретроспективной. Однако вирусологическая диагностика является необходимой для инфекций, вызванных новыми типами вируса, или когда невозможно провести диагностику другими методами.

Для вирусологической диагностики врач должен обеспечить взятие необходимых проб материала в соответствующую фазу заболевания, доставку их в лабораторию, снабдив диагностические лаборатории необходимой клинической информацией.

Материалом для вирусологического исследования при заболеваниях, сопровождающихся диареей или другими желудочно-кишечными расстройствами, предполагающими вирусную этиологию (гепатит А, рота- и энтеровирусные инфекции), являются свежие порции фекалий. При заболеваниях дыхательной системы (грипп, парагрипп, РС-инфекция, аденовирусная инфекция и др.) материал для исследования лучше всего получать путем аспирации слизи, смывов. Мазки из носоглотки менее информативны. При наличии везикулярной сыпи (герпетическая инфекция) материалом для исследования является жидкость, аспирированная иглой из везикул. При петехиальной и макулопапулезной сыпи — как пробы слизи из носоглотки, так и фекалии. При

подозрении на нейровирусные инфекции (полиомиелит, арбовирусные инфекции) для вирусологического исследования следует забирать слизь из носоглотки, фекалии и спинномозговую жидкость. Для диагностики эпидемического паротита и бешенства материалом служит слюна. При подозрении на цитомегало- и паповавирусные инфекции материалом может быть моча. Попытку выделить вирус из крови можно предпринять при подозрении на инфекции, вызванные некоторыми арбовирусами, вирусами герпеса, ВИЧ. Биопсия мозга может быть проведена при диагностике герпетического энцефалита, ПСПЭ, прогрессирующего краснушного панэнцефалита, болезни Крейтцфельдта–Якоба, лейкоспонгиоза и др.

Препараты слизи из носоглотки или фекалии помещаются в среду для транспортировки, состоящую из физиологического раствора с добавлением антибиотиков и небольшого количества белка или сыворотки животных. Материалы могут храниться при температуре 4 °С не более 48 часов. Более длительное хранение требует температуры –70 °С.

Выделение вируса из клинического материала осуществляется путем его инокуляции в культуру клеток, куриные эмбрионы или заражения им лабораторных животных (см. Культивирование вирусов).

Вирус гриппа следует выделять путем инокуляции вирусосодержащего материала в амниотическую или аллантоисную полость куриного эмбриона. Для выделения вируса Коксаки А, вируса бешенства, многих арбовирусов, аренавирусов рекомендуется интраперитонеальная и интрацеребральная инокуляция материала новорожденным мышам.

Индикация вирусов в культуре клеток проводится по ЦПД, РИФ, РГА, РГАдс. Многие энтеровирусы вызывают раннее ЦПД (через несколько часов). Цитомегаловирусы, аденовирусы, вирус краснухи вызывают ЦПД через несколько недель, а иногда необходимо прибегать к получению субкультуры. Присутствие синцития свидетельствует о наличии таких вирусов, как респираторно-сенцитиальный вирус, кори, эпидемического паротита, герпесвирусов.

Идентификация вирусов, выделенных в этих системах, проводится с помощью серологических методов. Такие серологические реакции, как РТГА, РН, РТГАдс, используются только при вирусных инфекциях. РСК, РПГА, ИФА, РИА, РИФ, РП и др. используются для диагностики как вирусных инфекций, так и инфекций, вызванных другими возбудителями. В настоящее время широко используются методы молекулярной диагностики: МГ, ПЦР.

На рис. 3 и 4 представлена вирусологическая диагностика ОРВИ и кишечных инфекций.



Рис. 3. Выделение вирусов из отделяемого носоглотки, их индикация и идентификация при респираторных вирусных инфекциях

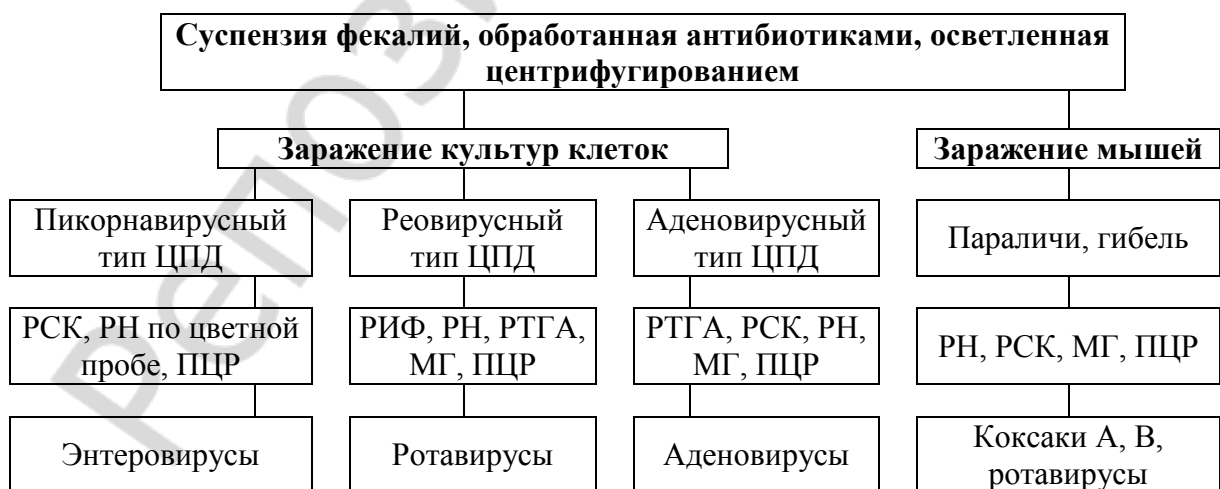


Рис. 4. Выделение вирусов из фекалий, их индикация и идентификация при кишечных вирусных инфекциях

3 группа — обнаружение в биологических жидкостях пациентов (крови, спинномозговой жидкости) антител к антигенным детерминантам вирусов (серологическая диагностика вирусных инфекций).

Однократно проведенное серологическое исследование лишь в редких случаях позволяет диагностировать вирусное заболевание (например, при ВИЧ-инфекции). В большинстве случаев для серологической диагностики требуются парные сыворотки, взятые в острой фазе заболевания и спустя 2–4 недели. Обнаружение четырехкратного и более повышения титра антител принято рассматривать в качестве диагностического признака острой вирусной инфекции.

4 группа — обнаружение вирусспецифических фрагментов генома вирусов в биологическом материале от больного и культуре клеток (молекулярно-биологические методы индикации, идентификации и клонирования вирусов).

Молекулярно-биологическая индикация вирусов в биологическом материале (дот блоттинг, *in situ* гибридизация, сэндвич гибридизация):

– методы молекулярной гибридизации (метод микрогенов) — проводятся с целью выявления вирусспецифических фрагментов генома вируса

в материале; характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью; используются для выявления цитомегаловирусов, вирусов герпеса, вирусов гепатита;

– полимеразная цепная реакция (ПЦР) и количественная ПЦР;

– Вестерн-блоттинг — основан на выявлении циркулирующих в крови специфических антител к антигенам вируса;

– определение инфицированных вирусом клеток методом проточной цитофлюориметрии — используется при ВИЧ-инфекции, инфекционном мононуклеозе, гепатите С, цитомегаловирусной инфекции.

Методом ПЦР возможно проведение индикации вирусов в материале, идентификации и дифференциации с родственными инфекционными агентами, генотипирование изолятов вирусов и клонирование фрагментов их генома без необходимости культивирования в культуре клеток.

Секвенирование. В последнее десятилетие интенсивно развиваются новые и быстрые технологии секвенирования геномов инфекционных агентов, включая вирусы. Секвенирование отдельных фрагментов генов (константных и гипервариабельных) используется как с целью генотипирования (определения генотипов и подгенотипов), а также для проведения филогенетического анализа позволяющего установить

степень родственности агентов, а также эволюционных событий на основе выявления замен нуклеотидов и их частоты в искомым положениях генов.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Химиотерапия и химиопрофилактика вирусных инфекций кардинально отличается от химиотерапии бактериальных инфекций. Вирусы — внутриклеточные паразиты, не имеющие тех мишеней, на которые действуют антибиотики у бактерий. Общая стратегия поиска противовирусных препаратов основана на знании цикла репродукции вируса. Мишенью действия антивирусных препаратов являются ключевые этапы взаимодействия вируса с клеткой — процессы адсорбции, проникновения вируса в клетку, процессы депротенизации вируса, а также синтетическая фаза вирусной репродукции (транскрипция, трансляция и репликация), сборка, созревание и выход вируса из клетки. Основываясь на этих принципах, в настоящее время получены и успешно используются следующие группы противовирусных препаратов:

1 группа — аномальные нуклеозиды — аналоги предшественников нуклеинового обмена, ингибируют функции вирусных полимераз или включаются в цепочку нуклеиновой кислоты, делают ее нефункциональной.

Аналог пиримидина — *йоддезоксисуридин*, применяется для лечения герпетических кератитов, кожного герпеса и цитомегалии. Пуриновые аналоги — *видорабид*, применяют для лечения герпетических энцефалитов, ветряной оспы и опоясывающего герпеса. *Ацикловир (зовиракс)* используют также для лечения разных видов герпетической инфекции. *Рибовирин (виразол)* эффективен против РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Для лечения ВИЧ-инфекции получены нуклеозидные аналоги, ингибирующие обратную транскриптазу ВИЧ — *азидотимидин (зидовудин)*, *тимазид (фосфатид)*, *хивид (зальцитабин)*.

2 группа — производные адамантанамина гидрохлорида. Препараты *амантадин* и *ремантадин* ингибируют репродукцию вирусов гриппа, кори, краснухи. Наиболее эффективны в отношении гриппа А. Механизм действия — нарушение депротенизации вируса.

3 группа — тиосемикарбазоны. Препарат *метисазон (марборан)* активен против вирусов натуральной оспы. Механизм действия препарата заключается в подавлении синтеза вирусных белков и сборки вирусных частиц.

4 группа — ингибиторы протеаз вирусов. Сущность противовирусного эффекта заключается в том, что многие белки пикорна-

, орто-, адено-, тога-, ретровирусов формируются из крупных молекул-предшественников и лишь после разрезания этих белков на фрагменты протеазами. Используют ингибиторы протеаз, такие как *гордокс*, *контрикал*, *ε-аминокапроновую кислоту* при лечении инфекций, вызванных этими вирусами. В нашей республике для лечения ВИЧ-инфекции используют препарат этой группы — *инвиразу (саквинавир)*.

5 группа — одно из новых и перспективных направлений химиотерапии — создание препаратов *типа «нуклеаз»*, способных повреждать геном вирусов, что даст возможность лечить интеграционные вирусные болезни.

6 группа — *другие группы противовирусных препаратов*. Арпетол (арбидол) — этиловый эфир 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинметил-2-фенилтиометил-индол-3-карболовой кислоты гидрохлорид моногидрат — противовирусное средство, оказывает иммуномодулирующее и противогриппозное действие против вирусов А и В. Препятствует контакту и проникновению вируса в клетку, подавляя слияние липидной оболочки вируса с клеточной мембраной. Тамифлю (флустоп) или осельтамивир (в виде осельтамивир фосфата) — противовирусное средство, ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа А и В.

7 группа — *интерфероны*. В настоящее время используется α-интерферон (лейкоцитарный ИФ) как для лечения, так и для профилактики, особенно респираторных вирусных инфекций. Механизм действия — нарушение синтеза вирусных белков. Широкое применение получил γ-ИФ, или иммунный интерферон. γ-ИФ усиливает функцию Т-киллеров и естественных киллеров, Т-эффекторов ГЗТ. Используется для лечения злокачественных опухолей и вирусных инфекций. Все чаще используются препараты рекомбинантных интерферонов.

8 группа — *иммуноглобулины (Ig) вирусспецифические*, которые получают из крови реконвалесцентов или специально вакцинированных доноров. Используются для профилактики кори, гепатитов А, В, гриппа, парагриппа и других вирусных инфекций (для экстренной профилактики бешенства используется антирабический иммуноглобулин, полученный из крови иммунизированных животных). Ig интерферируют с вирионами, предотвращают адсорбцию вируса на чувствительных клетках. Иммуноглобулин для внутривенного введения используют для лечения генерализованных форм вирусных болезней.

9 группа — *вакцины*. Для профилактики ряда вирусных инфекций в настоящее время используют *убитые* вакцины, содержащие инактивированные формалином или β-пропиолактоном вирусы (вакцина против гриппа, кори, полиомиелита, японского и клещевого энцефалитов, бешенства); *живые* (аттенуированные) вирусные вакцины, содержащие

вирусы с ослабленной вирулентностью (вакцина против гриппа, кори, эпидемического паротита, краснухи, полиомиелита, бешенства, желтой лихорадки и др.); *субъединичные* вакцины, содержащие вирусные протективные антигены (субъединицы) (вакцина против гриппа); *рекомбинантные* (генно-инженерные) вакцины (вакцина против гепатита В, для получения которой ген, кодирующий HBs-антиген, внедрен в геном дрожжевой клетки). В стадии разработки находятся синтетические вакцины (ДНК-вакцины, векторные вакцины и др.).

БАКТЕРИОФАГИ (ВИРУСЫ БАКТЕРИЙ)

Бактериофаги (другое название **фаги**) — многочисленная и наиболее древняя в эволюционном развитии группа вирусов, название которой происходит от древнегреческого *phagos* — «пожиратель бактерий».

Были открыты Ф. Туортом в 1915 г., подробно описаны и названы французским ученым Ф. Д'Эреллем в 1917 г., однако явление лизиса сибиреязвенных бактерий под влиянием «неизвестного перевиваемого агента» наблюдал еще русский микробиолог Н. Ф. Гамалея в 1897 г.

Экология бактериофагов. В природных условиях фаги широко распространены в биосфере, их популяция насчитывает 10^{15} – 10^{30} частиц. Особенно распространены они в почве и загрязненных водоемах, где изобилуют бактерии, в том числе виды, имеющие медицинское значение.

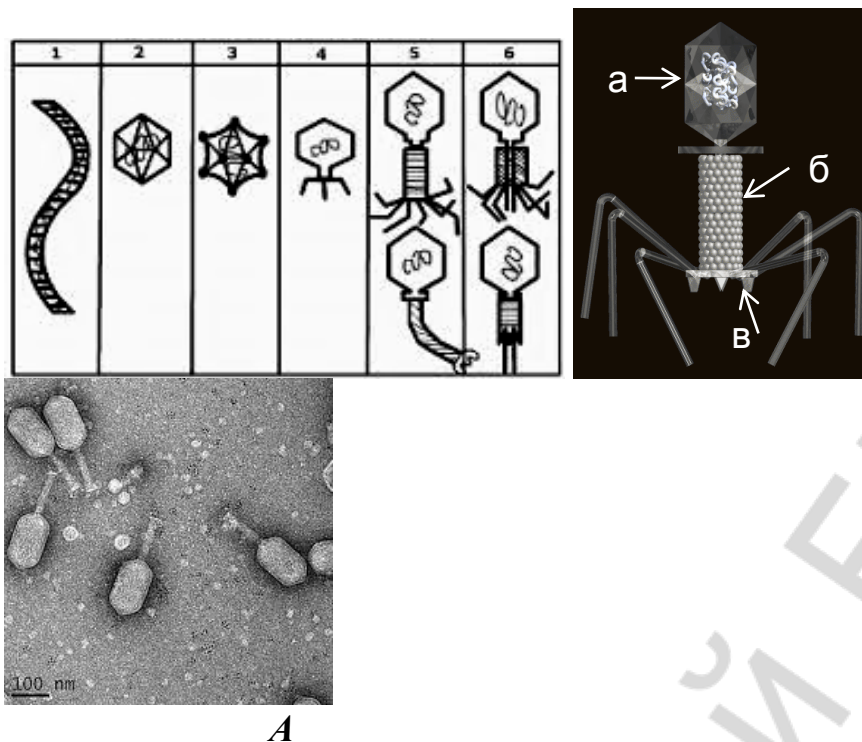
Систематика бактериофагов. В настоящее время выделено и изучено большое количество фагов, которые различают по типу нуклеиновой кислоты (НК), морфологии, химической структуре и характеру взаимодействия с бактериальной клеткой. Все фаги разделены на 19 семейств, из них 17 — ДНК-содержащие фаги, в основном двуцепочечные.

Строение бактериофагов удалось изучить только в конце 1940-х годов, после изобретения электронного микроскопа. В 1969 г. А. Херши с соавт. получили Нобелевскую премию за открытие механизма репликации и расшифровку генетической структуры бактериофагов *Escherichia coli* (колифагов).

Морфология фагов различна (рис. 5, А), однако большинство бактериофагов имеет типичное строение:

- а) головка, покрытая капсидом и содержащая НК;
- б) хвостовой отросток с полым стержнем и сокращающимся чехлом;
- в) базальная пластинка с зубцами и хвостовыми нитями, служащими для прикрепления к клетке (рис. 5, Б).

Размер фаговых частиц в среднем составляет 100–300 нм (рис. 5, В).



В
Рис. 5. Морфология и анатомия фагов

Характеристика фагов. Как и все вирусы, фаги являются *облигатными внутриклеточными паразитами* и обладают таким важным свойством как *специфичность*. В зависимости от специфичности различают:

- *моновалентные фаги*, лизирующие культуры бактерий определенного вида;
- *типовые фаги*, лизирующие отдельные штаммы внутри вида;
- *поливалентные фаги*, способные вызывать лизис группы родственных видов микроорганизмов.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФАГОВ С БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКОЙ

По характеру взаимодействия с бактериальной клеткой фаги бывают *вирулентные* и *умеренные*.

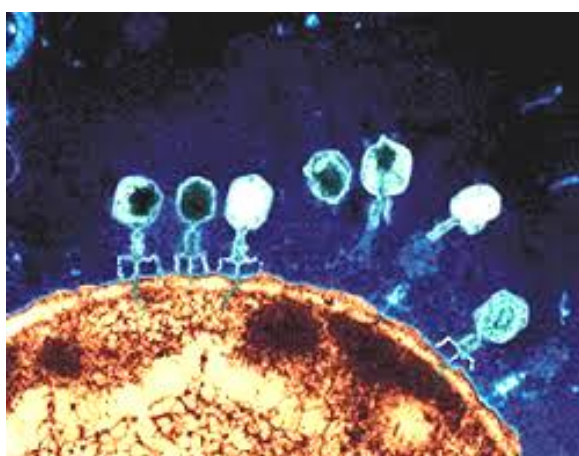
Начальные этапы одинаковы для обоих типов фагов — адгезия фагов к специфическим рецепторам, сокращение чехла, прокалывание стержнем клеточной стенки и впрыскивание НК в цитоплазму бактерии. Оболочка фага остается снаружи. Фотография, сделанная с помощью электронного микроскопа, показывает процесс закрепления бактериофагов (колифагов T2) на поверхности бактерии *E. coli* (рис. 6, а).

Вирулентные фаги вызывают *продуктивную инфекцию*, при которой происходит репродукция фагов, образование от 100 до 1000 новых вирионов и *лизис* бактериальной клетки (рис. 6, б).

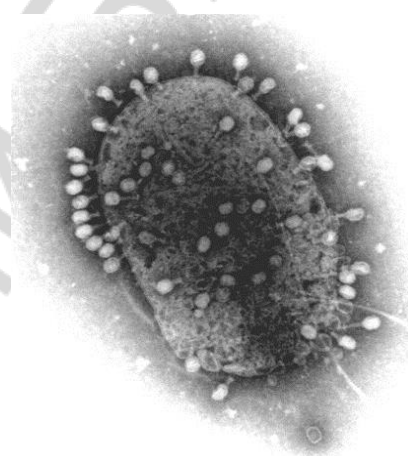
Умеренным фагам (профагам) характерна *интегративная инфекция или лизогения*.

Лизогения — явление, при котором ДНК фага встраивается в кольцевую ДНК бактериальной клетки. В таком **интегрированном состоянии** бактериофаг называют **профаг**. Во время деления клетки профаг реплицируется в составе клеточного генома и переходит в следующие поколения бактерий. Бактериальная культура, инфицированная умеренным фагом, сохраняет жизнеспособность и становится *лизогенной*. При этом она может получать дополнительную генетическую информацию.

Перенос генетической информации с помощью фагов называют **трансдукцией**.



а



б

*Рис. 6. Адгезия фагов на клеточной стенке бактерии:
а — процесс выхода ДНК фага внутрь клетки-хозяина; б — начало лизиса клетки
E. coli*

Фаговая конверсия — процесс изменения свойств бактерии под действием дополнительного набора генов, внесенных профагом в клетку, — изменение морфологии, антигенной структуры, приобретение токсигенных свойств (например, появление способности к образованию экзотоксина у возбудителей дифтерии, скарлатины, ботулизма).

Лизогения широко распространена в природе. У стафилококков, дифтерийных, брюшнотифозных и у многих других видов бактерий почти каждый штамм является лизогенным. Большинство свежeweделенных культур от животных, растений и из почвы уже являются лизогенными.

Индукция профага. Под воздействием определенных условий внешней среды (облучение суббактерицидными дозами УФ-лучей, при обработке некоторыми химическими соединениями, взаимодействующими с их ДНК) либо спонтанно бактериофаг может

выйти из состава бактериального генома и начать действовать как вирулентный фаг. Данный феномен назвали *индукцией профага*.

Спонтанный лизис нередко происходит в отдельных клетках популяции лизогенных бактерий, однако не захватывает все клетки с профагом, вследствие чего остальные лизогенные бактерии, содержащиеся в популяции, полностью сохраняют свою целостность и жизнеспособность. Такая популяция лизогенных бактерий приобретает иммунитет к последующему заражению одноименным фагом.

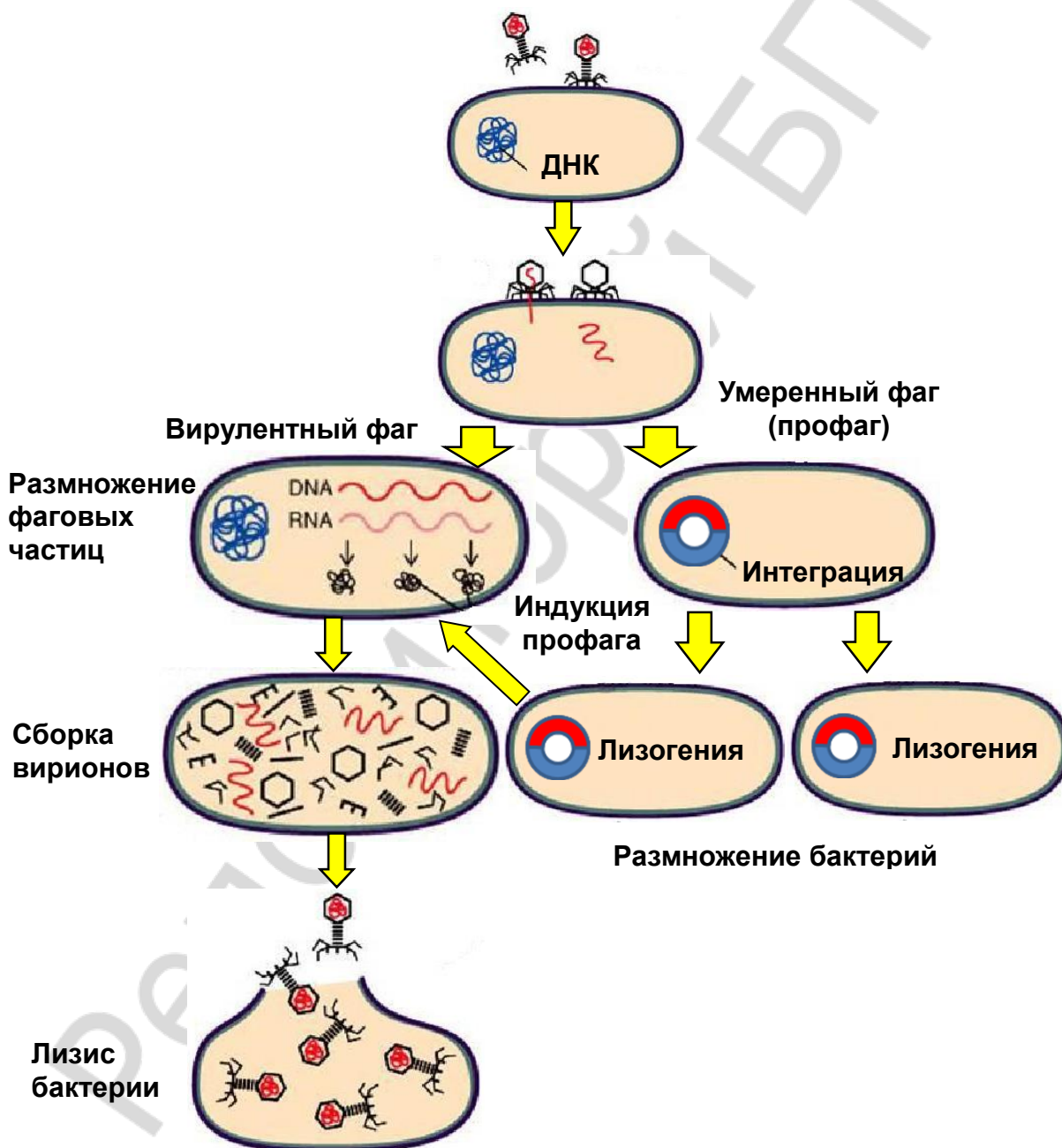


Рис. 7. Типы взаимодействия фагов с бактериальной клеткой

Лизогенные иммунные бактерии создают определенные трудности при использовании бактериофагов для терапии и профилактики соответствующих инфекций.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАГОВ

Бактериофаги имеют большое значение в природе, в регуляции численности бактерий посредством их лизиса, а также выполняют важную роль в переносе генетической информации бактериальной клетке путем трансдукции при лизогении.

Строгая специфичность бактериофагов позволяет использовать их с различными целями, поэтому фаги нашли широкое практическое применение как в биологии (векторные системы для переноса нужных генов), так и в медицине.

1. Фагодиагностика. При помощи заведомо известных фагов (*диагностические фаги*), всегда имеющихся в лаборатории, определяют вид бактериального штамма, выделенного от пациента или из внешней среды, что очень важно для постановки диагноза заболевания.

2. Фагоиндикация. Бактериофаги имеют также санитарно-показательное значение для индикации патогенных бактерий во внешней среде, например в открытых водоемах, либо в воде бассейнов.

В том случае, когда затруднительно прямое обнаружение патогенных бактерий (сальмонелл, шигелл, эшерихий), выделяют соответствующие бактериофаги, численность которых значительно больше. Особенно важным для индикации является процесс *нарастания титра фага* в течение определенного времени.

Определение титра фагов по методу Грациа. Исследуемую воду титруют, т. е. готовят десятикратные разведения (от 10^{-2} до 10^{-9}). Затем в пробирке с агаром смешивают 1 мл каждой пробы воды и 0,1 мл культуры бактерий, чувствительной к искомому фагу (например, *E. coli* — для поиска колифагов). Подготовленную взвесь выливают вторым слоем на чашку с готовой питательной средой (подложка).

После инкубации при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение суток определяют *титр фага* — максимальное разведение воды, при котором еще наблюдается лизис чувствительной культуры.

Более точный метод: подсчитывают количество негативных колоний (стерильных пятен или бляшек), которые образовались вследствие лизиса бактериальных клеток (рис. 8).

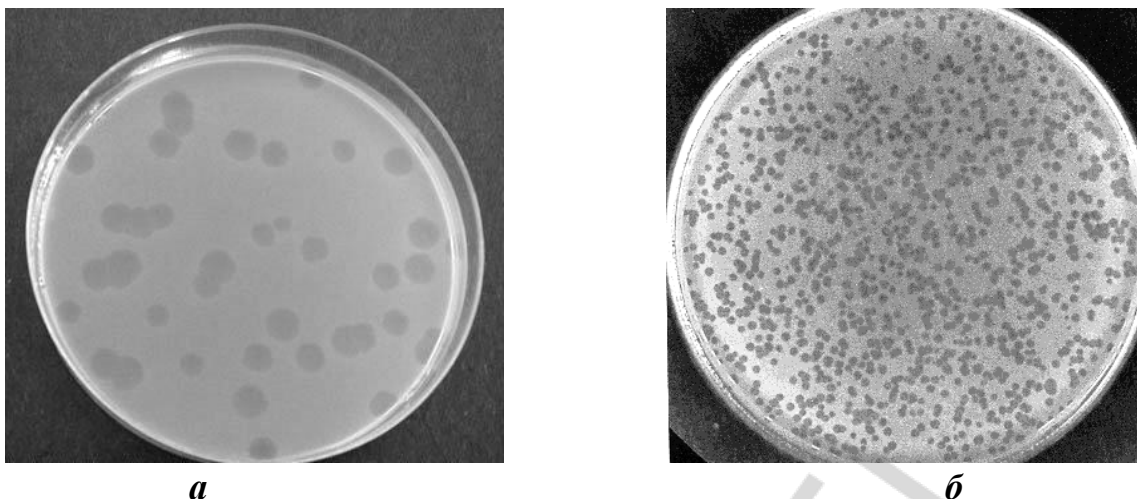


Рис. 8. Негативные колонии бактериофагов на газоне чувствительной культуры (стерильные бляшки):

a — разведение пробы воды в 10^{-2} ; *б* — вода без разведения

Пример подсчета. На чашке с разведением 10^{-2} оказалось 39 негативных колоний (рис. 8, *a*), следовательно, в 1 мл исходной пробы воды насчитывается 3900, т. е. $3,9 \cdot 10^3$ активных частиц колифагов (рис. 8, *б*).

На основании полученных результатов делают вывод о санитарном состоянии водоема: наличие фага кишечной палочки, а тем более фагов возбудителей кишечных инфекций в исследуемой воде сигнализирует о неблагополучии санитарно-эпидемиологического состояния водоисточников, их бактериальном загрязнении.

3. Фаготипирование — один из методов *эпидемиологического маркирования*. Применяется для выявления **источника инфекции**. Выделение бактерий одного фаговара от разных пациентов указывает на общий источник их заражения, что является важным для проведения противоэпидемических мероприятий.

Основа метода: с помощью стандартного набора типовых диагностических фагов дифференцируют культуры одного вида на основании их различной чувствительности к разным фагам, т. е. определяют *фаготип штамма*, что позволяет выявить источник заболевания и пути его распространения.

Фаготипирование по методу Фишера. Используется для внутривидовой идентификации бактерий, т. е. определения *фаговара (фаготипа)* бактерий: на чашку с плотной питательной средой, засеянную «газоном» чистой культуры возбудителя, наносят капли различных диагностических типоспецифических фагов. Бактерии, чувствительные к конкретному фагу, лизируются, образуя стерильные бляшки.

Так, стандартный набор для типирования стафилококков включает 23 диагностических фага; набор для типирования сальмонелл — фаги групп А, В, С, D, Vi и т. п. (рис. 9).

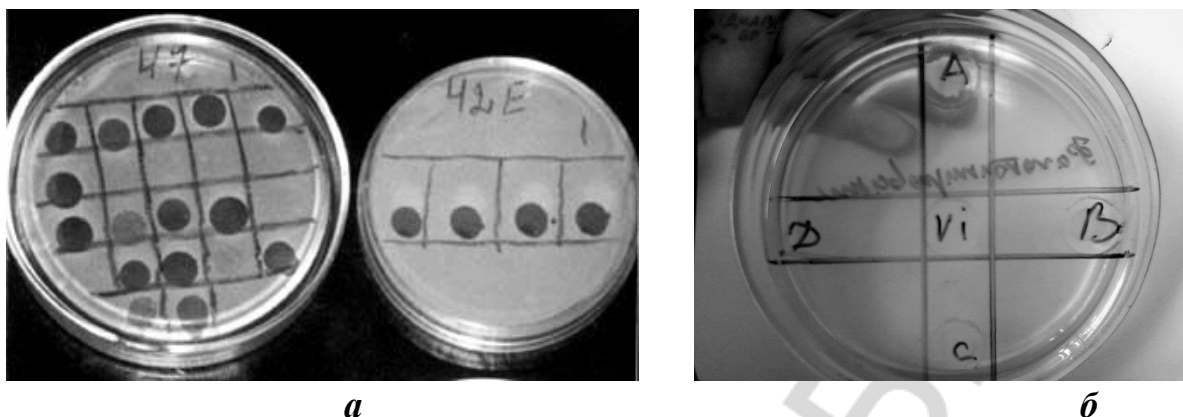


Рис. 9. Фаготипирование бактерий по методу Фишера:
а — типирование стафилококков; *б* — типирование сальмонелл

4. Фаготерапия и фагопрофилактика. После открытия фагов д'Эррелем они стали широко применяться для лечения и экстренной профилактики многих инфекционных заболеваний человека и животных, вызываемых бактериями, поскольку в силу своей специфичности фаги не способны нанести вред макроорганизму. Хорошие результаты были получены при лечении гнойных ран, газовой гангрены, брюшного тифа и других заболеваний во время Великой Отечественной войны. Но затем с появлением антибиотиков применение фагов с лечебной целью сократилось, поскольку антибиотикотерапия оказалась значительно эффективнее.

В настоящее время выпускают следующие препараты бактериофагов для терапии и профилактики: [стрептококковый](#), [стафилококковый](#), сальмонеллезные, поливалентный [дизентерийный](#), [клебсиеллезный](#), пиобактериофаг (против синегнойной палочки), колипротейный, секстафаг и др. (рис. 10).



Рис. 10. Промышленные препараты бактериофагов:
а — стрептококковый; *б* — колипротейный

Бактериофаги могут применять в качестве альтернативной терапии для лечения бактериальных инфекций, вызванных антибиотикорезистентными штаммами. Сальмонеллезные фаги используют для профилактики соответствующего заболевания в детских коллективах.

Трудности. В настоящее время применение фагов с лечебными и профилактическими целями проводится сравнительно редко. Это связано с большим количеством отрицательных результатов, которые объясняются следующими причинами:

- типоспецифичностью фагов, лизирующих только определенные клетки бактериальной популяции, которые снабжены соответствующими рецепторами; в результате фагорезистентные бактерии, имеющиеся в каждой популяции, полностью сохраняют свою жизнеспособность;

- для максимально эффективного применения бактериофага необходима точная идентификация патогенного микроба, вплоть до фаготипа. Самый распространенный сейчас метод диагностики — выделение чистой культуры — занимает много времени и требуемой точности не дает;

- проблема доставки бактериофага в организм: эффект наблюдается при прямом контакте фага с возбудителем — на коже, открытых ранах, ожогах, слизистых оболочках носоглотки, ушей, глаз, толстого кишечника. При заражении внутренних органов значение фаготерапии теряется из-за трудностей проникновения фагов в кровотоки;

- фаги не эффективны против облигатных внутриклеточных паразитов, поскольку через плазматическую мембрану человеческой клетки бактериофаг проникнуть не может.

5. Отрицательное значение бактериофагов. Фаги могут принести большой вред на биотехнологических предприятиях, где используются бактерии или актиномицеты: в производстве сыров и других молочнокислых продуктов; в производстве антибиотиков, вакцин, бактериальных удобрений. Если производственные культуры (молочнокислый стрептококк, *Streptomyces griseus* и др.) будут заражены соответствующим фагом, то технология производства антибиотиков или пищевых продуктов нарушится. Поражение фагом производственных культур ведет к ослаблению производственного процесса вплоть до полной его остановки, причем борьба с фагом в таких условиях бывает очень тяжелой. В таких случаях необходимо пользоваться фагоустойчивыми штаммами.

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ. ВИРУСЫ ГРИППА (СЕМЕЙСТВО **ORTHOMYXOVIRIDAE**)

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии и являются серьезной проблемой здравоохранения во всем мире в связи с их широкой распространенностью, риском развития угрожающих жизни состояний и осложнений, влекущих значительный социально-экономический ущерб. Приобретение студентами современных знаний по этиологии и лабораторной диагностике ОРВИ необходимо для профессиональной деятельности будущего врача.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) занимают первое место в инфекционной патологии. Большое количество ОРЗ вызывается вирусами (их удельный вес составляет более 90 %), а также ОРЗ могут вызывать бактерии, микоплазмы, хламидии, грибы и простейшие.

Поражение респираторного тракта вирусами (их более 200) называют острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ). Возбудителями ОРВИ человека являются вирусы следующих семейств (табл. 7).

Таблица 7

Этиология ОРВИ

Семейство	Род	Представители
<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Influenzavirus A</i> <i>Influenzavirus B</i> <i>Influenzavirus C</i>	Вирусы гриппа
<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Respirovirus</i>	Вирусы парагриппа
<i>Pneumoviridae</i>	<i>Orthopneumovirus</i>	Респираторно-синцитиальный вирус (РС)

Окончание табл. 7

Семейство	Род	Представители
<i>Picornaviridae</i>	<i>Enterovirus</i>	Некоторые серотипы групп <i>ECHO</i> и Коксаки, вирусы заразного насморка (риновирусы)
<i>Reoviridae</i>	<i>Orthoreovirus</i>	ОРВИ
<i>Coronaviridae</i>	<i>Betacoronavirus</i>	Тяжелый острый респираторный синдром — ТОРС (<i>SARS</i>), БВРС (<i>MERS</i>)
<i>Adenoviridae</i>	<i>Mastadenovirus</i>	ОРВИ у детей
<i>Parvoviridae</i>	<i>Bocavirus</i>	ОРВИ у детей

Главную роль среди ОРВИ играют вирусы гриппа и парагриппа.

Ортомиксовирусы (*Orthomyxoviridae*) — семейство сложных РНК-геномных вирусов, обладающих тропизмом к дыхательным путям

млекопитающих и птиц. Дифференцируют на инфлюенца-вирусы А и В и вирус гриппа С.

Характеристика вирусов гриппа

Семейство	<i>Orthomyxoviridae</i>
Тип нуклеиновой кислоты	Однонитчатая, фрагментированная -РНК
Наличие суперкапсида	+
Размер вириона, нм	80–120
Типовые представители	Вирусы гриппа А, В, С

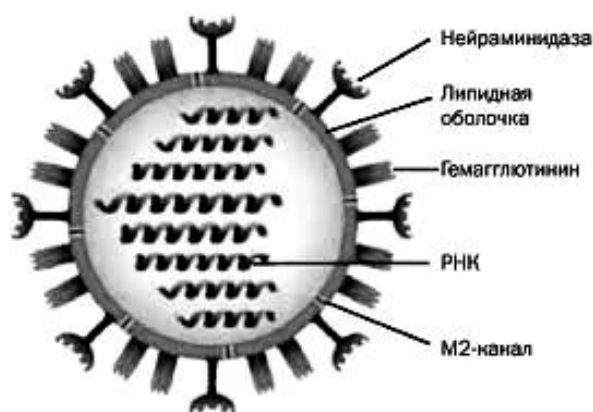


Рис. 11. Вирус гриппа

Вирионы имеют сферическую форму, размеры 80–120 нм. Геном вируса гриппа представлен однонитевой фрагментированной негативной РНК.

8 фрагментов РНК кодирует 10 белков за счет сдвига рамки считывания.

Гены вируса гриппа:

PB1 — кодирует фрагмент транскриптазу;

PB2 — кодирует эндонуклеазу;

PA — кодирует репликазу;

NP — белки капсида;

M — кодирует два матриксных белка *M1* и *M2*;

NS — также два белка *NS1* и *NS2*;

ген *H* — белок гемагглютинин;

ген *N* — белок нейраминидазу.

Грипп — острое инфекционное заболевание, поражающее органы дыхания, передающееся аэрозольным путем и принимающее обычно эпидемическое и пандемическое распространение.

Наибольшее значение в патологии имеет *вирус гриппа А*, открытый в 1933 г. (Смит, Эндрюс, Лейдлоу), вызывает грипп у человека, животных и птиц с эпидемическим и пандемическим распространением.

Вирус гриппа В был открыт в 1940 г. (Френсис и Меджил), вызывает грипп только у человека, может вызывать эпидемии.

Вирус гриппа С открыт в 1947 г. (Тейлор), поражает только человека, может давать отдельные вспышки без эпидемических подъемов заболеваемости.

Репродукция вируса гриппа. Вирус адсорбируется с помощью гемагглютинина к чувствительной клетке, проникает пиноцитозом в клетку, где

происходит окончательная депротеинизация. РНК вируса для транскрипции устремляется в ядро, так как вирус не может синтезировать *cap* — шапочку из 10–13 нуклеотидов, которые отрываются от клеточных иРНК, без них рибосома не распознает иРНК. В ядре синтезируется 3 типа вирусспецифических РНК: 1) +РНК (иРНК) — на 5`-конце имеется клеточный *cap*, на 3`-конце поли А-последовательности; 2) к-РНК — матрица для синтеза вирионной РНК без *cap* и поли А-последовательностей; 3) –РНК — вирионная РНК, синтезируется в процессе репликации.

В процессе трансляции синтезируются белки вируса. Далее идет сборка вирусных частиц и выход вириона из клетки путем почкования с помощью белка нейраминидазы.

Антигенная структура вируса гриппа. На основании внутренних белков-антигенов (*NP* и *M*-белков) идет деление вируса гриппа на роды А, В, С. По гемагглютиниру и нейраминидазе вирус гриппа делится на варианты и штаммы. У вируса гриппа А 15 разновидностей гемагглютинина и 10 нейраминидазы.

Антигенная изменчивость вируса гриппа. У вируса гриппа имеется 2 вида антигенной изменчивости:

1) антигенный дрейф, для которого характерны небольшие изменения последовательности аминокислот в антигенах *H* и *N* вирусов гриппа А и В, что приводит к развитию эпидемий;

2) антигенный шифт (скачок) — полная замена *H* или *N* или обоих антигенов у вируса гриппа А, и тогда возникают пандемии гриппа (табл. 8).

Патогенез гриппа. Входными воротами является эпителий ВДП, куда вирусы попадают аэрогенно. Во время инкубационного периода (около 24 часов) вирус интенсивно репродуцируется в клетках цилиндрического эпителия, которые некротизируются, усиливается воспалительная реакция, и вирус легко проникает в кровь — вирусемия. С током крови вирусы распространяются по организму, вызывая поражения эндотелия сосудов, клеток ЦНС, почек и других органов, что может привести к нарушению электролитного баланса и микроциркуляции, возникают геморрагии и тромбоз, приводящие к отеку мозга, легких и другим осложнениям. Наблюдается интоксикация и лихорадка, так как в кровь поступают биологически активные вещества, которые образуются при распаде клеток (серотонин, гистамин, простагландины и др.). Резко угнетается иммунитет, что способствует развитию вторичных бактериальных инфекций.

Таблица 8

Пандемические циклы гриппа, вызываемые вирусом гриппа А

Пандемический тип вируса	Наименование пандемии	Годы циркуляции
<i>A(H1N1)</i>	Испанский грипп	1918–1956

<i>A(H2N2)</i>	Азиатский грипп	1957–1967
<i>A(H3N2)</i>	Гонконгский грипп	1968 – по настоящее время
<i>A(H1N1)</i>	Сезонный грипп	1977 – по настоящее время
<i>A(H1N1)</i>	Свиной грипп	2009 – по настоящее время

Иммунитет. После перенесенного гриппа приобретает стойкий постинфекционный иммунитет (ГИО и КИО), направленный против серовара вируса, вызвавшего грипп, поэтому появление нового типа вируса гриппа А с незначительным дрейфом вызывает вновь заболевание гриппом.

Лабораторная диагностика. Схема лабораторной диагностики гриппа представлена на рис. 19.

Исследуемый материал — смыв из носоглотки, обработанный в течение 2 часов добавлением по 1000 ед пенициллина и 1000 ед стрептомицина на 1 мл для уничтожения бактериальной флоры			
1. Экспресс-метод	2. Вирусологический метод		3. Серологический метод
<p>Определение вирусного антигена с помощью РИФ или ИФА в мазках-отпечатках с нижней носовой раковины или в осадке после центрифугирования носоглоточного смыва</p> <p>ПЦР МГ</p>	<p>А) Заражение культуры клеток эмбриона человека (почек и легких), почек обезьяны и др. Индикация: реакция гемадсорбции на 5–6 сутки, ЦПД на 12–14 сутки, РГА с культуральной жидкостью. Идентификация: реакция торможения гемадсорбции, РСК, РТГА, реакция торможения нейраминидазной активности, РИФ, ИФА (через 24 часа)</p>	<p>Б) Заражение 10–11-дневных куриных эмбрионов в амниотическую или аллантоисную полость. Индикация: через 2–3 суток в РГА с амниотической или аллантоисной жидкостью. Идентификация: РТГА, РСК</p>	<p>Постановка РСК, РТГА, РН, РИФ с парными сыворотками (1-ю получают в начале болезни, 2-ю — через 7–10 дней)</p>

Рис. 12. Схема лабораторной диагностики гриппа

Специфическая профилактика и лечение гриппа. Важным средством борьбы с гриппом является вакцинопрофилактика. В настоящее время вакцины готовят из актуальных штаммов вируса гриппа А (*H3N2*, *H1N1* (сезонный), *H1N1*-пандемический вирус свиного гриппа), вируса гриппа В. Используются живые (гриппозная аллантоисная интраназальная сухая вакцина (Грипповак, РФ) и инактивированные расщепленные или сплит-

вакцины (Ваксигрипп, Франция; Флюоваксин, Китай; Флюоарикс, Бельгия), а также инактивированные субъединичные вакцины (Инфлювак, Нидерланды; Гриппол, РФ).

Экстренная профилактика проводится во время эпидемий противогриппозными препаратами (ремантадин, арбидол, оксолиновая мазь, интерферон, озельтамивир), витаминами, адаптогенами и др. Широко используются методы неспецифической профилактики.

Лечение гриппа проводят теми же средствами, что и экстренную профилактику. Кроме этиотропного лечения проводится симптоматическое лечение. При развитии бактериальных осложнений используются антибиотики и сульфаниламидные препараты.

ПАРАМИКСОВИРУСЫ (СЕМЕЙСТВО *PARAMYXOVIRIDAE*) И ПНЕВМОВИРУСЫ (СЕМЕЙСТВО *PNEUMOVIRIDAE*)

Классификация:

I. Семейство: Paramyxoviridae

- Роды: 1. *Respirovirus* (вирусы парагриппа, серотипы 1, 3)
2. *Rubulavirus* (вирус эпидемического паротита, вирусы парагриппа, серотипы 2, 4)
3. *Morbillivirus* (вирус кори)

II. Семейство: Pneumoviridae

- Роды: 1. *Metapneumovirus* (метапневмовирус человека)
2. *Orthopneumovirus* (РС-вирус)

По многим признакам парамиксовирусы и пневмовирусы близки с вирусами гриппа, но имеют и существенные отличия от них (табл. 9).

Таблица 9

Отличительные признаки вирусов гриппа, парагриппа и РС-вируса

Признак	Вирусы гриппа	Вирусы парагриппа	РС-вирус
Размеры	80–120 нм	150–250 нм	250–800
Геном вируса	-РНК, фрагментированная	-РНК, линейная	-РНК, линейная
Реакция гемагглютинации	+	+ с последующим гемолизом	+
Реакция гемадсорбции с эритроцитами морской свинки	Островчатая	Диффузная	Диффузная

Окончание табл. 9

Признак	Вирусы гриппа	Вирусы парагриппа	РС-вирус
ЦПД	Позднее, мелкоклеточная дегенерация	Образование симпластов	Образование симпластов и

			синцития
Размножение в куриных эмбрионах	+	–	–
Поверхностные гликопротеины	H (гемагглютинин), N (нейраминидаза)	H, N, F (фактор слияния клеток и гемолиза эритроцитов)	G, F (рецепторы) (табл. 10)
Изменение антигенной структуры	Вирус гриппа А — дрейф, шифт вирус гриппа В — дрейф вирус гриппа С — нет	Нет	Нет

Таблица 10

Рецепторы у парамиксо- и пневмовирусов

	H	N	F	G
Вирусы парагриппа	+	+	+	–
Вирус эпидпаротита	+	+	+	–
Вирус кори	+	–	+	–
РС-вирус	–	–	+	+

Заболевания, вызываемые парамиксо- и пневмовирусами:

1) вирусы парагриппа — ОРВИ (1 и 2 серовары вызывают легкие формы — фаринголарингит, у детей может быть ларингит с **ложным крупом**; 3 серовар вызывает тяжелое поражение ВДП у детей и стариков, бронхолиты и пневмонии);

2) вирус эпидемического паротита вызывает поражение околоушных слюнных желез и других желез внутренней секреции (яичек и яичников, поджелудочной железы), мозговых оболочек;

3) вирус кори — корь;

4) РС-вирус — у взрослых вызывает легкие формы ОРВИ, у детей — тяжелые бронхолиты и пневмонии.

Эпидемиология и иммунитет. Источником инфекции являются, в основном, больные дети. Путь передачи — аэрозольный. Иммунитет при ОРВИ малонапряженный и непродолжительный, при эпидпаротите и кори — стойкий, пожизненный.

Патогенез кори. Инкубационный период — 8–10 дней. Первичная репродукция вируса происходит в эпителиальных клетках ВДП и регионарных лимфоузлах. На слизистой полости рта против VI коренных зубов в конце инкубационного периода появляются белые, напоминающие манную крупу, пятна Коплика–Филатова (диагностический признак кори). Далее вирус выходит в кровь — вирусемия, размножается в клетках **РЭС**. По эндотелию сосудов вирус поступает в **кожу, в конъюнктиву глаз** и вызывает слезотечение и светобоязнь. На коже поэтапно, с нисходящим

эффектом в течение нескольких дней появляется пятнистая, крупнопупулезная сыпь, которая держится в течение 7 дней, а затем подвергается пигментации и шелушению, что отличает корь от коревой краснухи. Вирус кори поражает Т-лимфоциты, вызывая иммунодефицит и осложнения

в виде отека гортани (круп), а также бактериальные осложнения (пневмония, отит), активацию хронических инфекций. Самым тяжелым осложнением является поражение ЦНС (ПСПЭ — подострый склерозирующий панэнцефалит). У иммунодефицитных пациентов после острой кори вирус проникает в клетки ЦНС, где происходит abortивный цикл размножения вируса, образуется рибонуклеопротеид и F-рецептор, который вызывает слияние клеток мозга и образование симпластов и губчатое поражение мозга. ПСПЭ — медленная инфекция, дающая 100 % летальность.

Плановая специфическая профилактика кори проводится моновакцинами (живые) или вакциной «Тримовакс» (живая вакцина против кори, краснухи, эпидпаротита) в первый год жизни с ревакцинацией в 6 лет. Пассивная профилактика кори: контактными детям вводится противокоревой человеческий гамма-глобулин в период до 5 дней с момента контакта. При этом если заболевание и возникает, то развивается митигированная (ослабленная) корь.

Вирус эпидемического паротита относится к роду *Rubulavirus*.

Морфология. Строение вириона сходно с другими парамиксовирусами. Размеры — 150–200 нм. Вирус сложный. Геном — однонитевая нефрагментированная минус-РНК. Геном покрыт белковым капсидом, состоящим из NP-белка. В суперкапсиде имеются гликопротеиновые шипы, представленные гликопротеиновыми белками Н, N и F. Вирус агглютинирует эритроциты кур и морских свинок (рис. 13).

Семейство	<i>Paramyxoviridae</i>
Тип нуклеиновой кислоты	Линейная, однонитевая, нефрагментированная минус РНК
Наличие суперкапсида	+ Внутренний слой — М-белок, билипидный слой
Размер вириона, нм	150–250
Рецепторы	Гемагглютинин (Н), нейраминидаза (N), фактор гемолиза и слияния клеток (F)

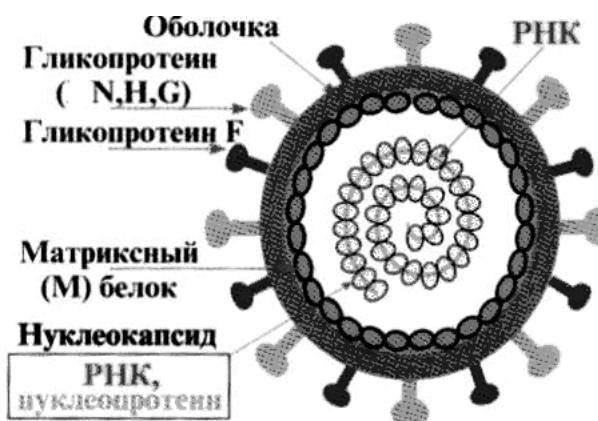


Рис. 13. Схема строения парамиксовируса

Культивирование производят на первичных культурах клеток куриных фибробластов. Вирус может размножаться в куриных эмбрионах, но теряет свою вирулетность. Это используется при производстве ововакцины.

Патогенез и клиническая картина. Источник инфекции — больной человек. Путь передачи — воздушно-капельный. Инкубационный период — 14–21 день. Вирус размножается в эпителии верхних дыхательных путей,

с кровью разносится по организму (вирусемия), попадает в слюнные железы и другие железы внутренней секреции, вызывая их воспаление.

Эпидемический паротит (свинка) — острая детская антропонозная инфекция, характеризующаяся воспалением околоушных слюнных желез (одно или двустороннее), а также может поражать другие железы внутренней секреции и мозговые оболочки.

Осложнения: орхит (приводит к мужскому бесплодию), панкреатит, менингит, менингоэнцефалит.

Иммунитет. После перенесенной инфекции развивается стойкий пожизненный иммунитет.

Диагностика. Используется вирусологический метод, направленный на выделение вируса из слюны, крови, мочи, цереброспинальной жидкости, на культурах клеток куриных фибробластов и в куриных эмбрионах. Серологическая диагностика проводится по определению нарастания титров антител в РСК, РТГА и ИФА путем исследования парных сывороток. Молекулярно-генетический метод — ПЦР.

Профилактика. Проводится плановая вакцинация в конце первого года жизни. В Республике Беларусь используется живая вакцина «Тримовакс» (вакцина против кори, краснухи, эпидпаротита), ревакцинация — в 6 лет жизни.

ВИРУС КРАСНУХИ (СЕМЕЙСТВО *TOGAVIRIDAE*)

Вирус краснухи относится к семейству *Togoviridae*, роду *Rubivirus*. Название рода происходит от латинского *rubrum* — красный, что связано с покраснением кожи при инфекции и появлении пятнисто-папулезной сыпи. Не является арбовирусом. Вирус краснухи вызывает детскую инфекцию — краснуху, врожденную краснуху и прогрессирующий краснушный панэнцефалит (ПКПЭ).

Морфология и антигенная структура. Вирус краснухи имеет все характеристики тогавирусов (см. раздел «Возбудители природно-очаговых инфекций (арбо- и робо-вирусы)»). Диаметр вириона — 60–70 нм. Геном представлен однонитевой нефрагментированной плюс-РНК, покрыт капсидом кубической симметрии, состоящим из С белка. Вирус

сложный, имеет суперкапсид, на поверхности которого расположены гликопротеиновые шипы E1 (рецептор вириона) и E2 (гемагглютинин, является протективным антигеном) (рис. 14).

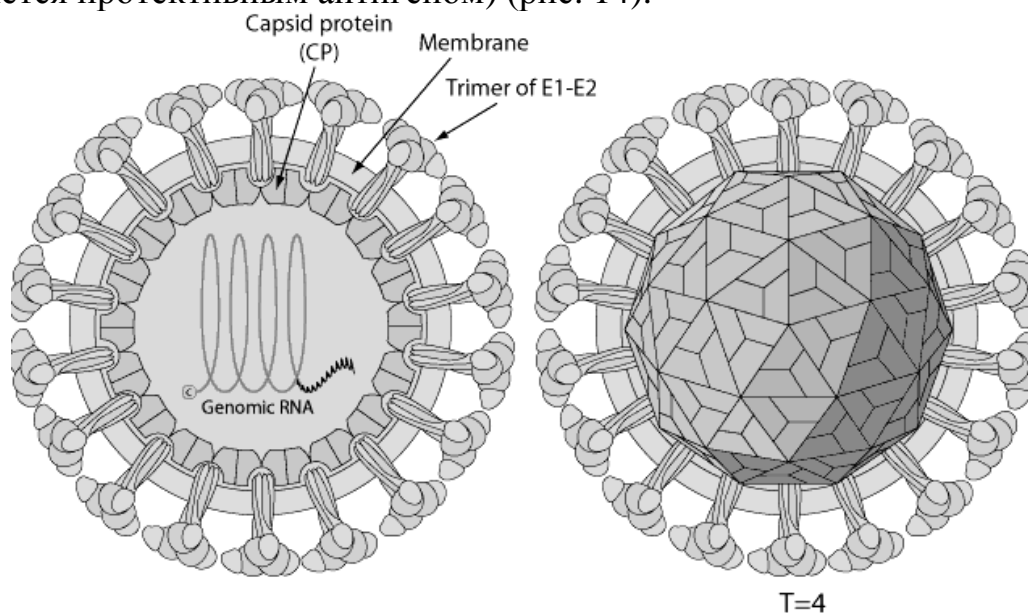


Рис. 14. Морфология вируса краснухи

Вирус представлен одним серотипом. Имеет внутренний нуклеокапсидный антиген С, который выявляется в РСК. E1 и E2 — внешние антигены. Вирус агглютинирует эритроциты 1–3-дневных цыплят и голубей. Вирус нестойк во внешней среде, легко инактивируется детергентами и липотропными веществами.

Патогенез и клинические проявления. Краснуха (синоним — коревая краснуха) — антропонозная инфекция, источником которой является человек с клинически выраженной или бессимптомной формой инфекции. Путь передачи — воздушно-капельный, а при врожденной краснухе — трансплацентарный. Инкубационный период от 14 до 24 дней.

Различают 2 формы краснухи: приобретенную и врожденную, с различными клиническими симптомами и механизмами заражения. Входными воротами при приобретенной краснухе являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей. Вирус проникает в региональные лимфатические узлы (затылочные, заднешейные), где размножается, затем поступает в кровь (вирусемия) и с током крови попадает в кожу, на которой появляется пятнисто-папулезная сыпь одновременно по всему телу, повышается температура, возникают легкие катаральные симптомы и конъюнктивит. Вирус выделяется с секретом слизистых верхних дыхательных путей в течение 2 недель. Сыпь держится недолго, несколько

суток, затем исчезает, не оставляя (в отличие от кори) пигментации и шелушения. У детей краснуха протекает нетяжело.

Иммунитет. После перенесенного заболевания развивается напряженный пожизненный иммунитет.

Врожденная краснуха — это медленная вирусная инфекция, развивающаяся в результате внутриутробного трансплацентарного заражения плода, у которого вирус персистирует в различных тканях, вызывая тератогенное действие. Развивается триада симптомов: врожденная глухота, врожденная слепота (катаракта) и врожденные пороки развития сердца и других органов. Вирус краснухи занимает первое место среди внутриутробных поражений плода. Особенно опасно заражение беременных женщин в первом триместре беременности, когда формируются все ткани и органы. Вирус оказывает прямое ЦПД на клетки плода, вызывает поражение сосудов плаценты и обладает иммуносупрессивным действием, торможением митотической активности клеток. Дети с врожденной краснухой выделяют вирус в окружающую среду до 2 лет. Иммунитет при врожденной краснухе менее стоек. В результате длительной персистенции вируса при врожденной краснухе через 10 лет может развиться ПКПЭ, медленная инфекция с летальным исходом.

Лабораторная диагностика. Лабораторная диагностика приобретенной краснухи основана на выделении вируса из смывов со слизистой

оболочки носа, зева; из крови и мочи в различных культурах клеток. ЦПД развивается в перевиваемых культурах клеток ВНК-21, Vero, а также в первичных культурах клеток эмбриона человека. Вирус может культивироваться в куриных эмбрионах. При врожденной краснухе и ПКПЭ используются парные сыворотки и цереброспинальная жидкость. Прирост антител выявляется в РТГА, ИФА и РН. Для постановки диагноза широко используется ПЦР.

Профилактика. Наиболее эффективный метод профилактики как приобретенной, так и врожденной краснухи, — использование живых вакцин. В Республике Беларусь применяется вакцина «Prigix», Бельгия (вакцина против кори, краснухи, эпидпаротита). Вакцинируют детей в 1 год жизни, ревакцинация — в 6 лет. Иммунитет сохраняется в течение 20 лет. Беременные должны избегать контактов с больным краснухой, несмотря на перенесенную в детстве инфекцию или вакцинацию, так как дикий штамм может преодолевать приобретенный иммунитет. Средства этиотропной терапии отсутствуют. Беременным, которые контактировали с больным, для профилактики вводят специфический иммуноглобулин, который неэффективен при инфицировании плода.

КОРОНАВИРУСЫ (СЕМЕЙСТВО *CORONAVIRIDAE*)

Коронавирусы — семейство РНК-содержащих вирусов, вызывающих поражения верхних и нижних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, нервной системы человека и животных.

Таксономия. Семейство *Coronaviridae* включает 2 подсемейства: *Coronavirinae* и *Torovirinae* (табл. 11). Первое подразделяется на 4 рода, представители родов *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus* способны вызывать заболевания человека, включая пневмонии с тяжелым течением, высокой инфекционностью и летальностью.

Таблица 11

Коронавирусы — возбудители заболеваний человека

Род	Хозяева	Возбудители заболеваний человека	Заболевания человека
<i>Семейство Coronaviridae</i>			
<i>Подсемейство Coronavirinae</i>			
<i>Alphacoronavirus</i> (8 видов)	Млекопитающие (в т. ч. человек)	Human coronavirus NL63 (HCoV NL 63); Human coronavirus 229E (HCoV 229E)	Поражения верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта
<i>Betacoronavirus</i> (7 видов)	Млекопитающие (в т. ч. человек)	Подрод А — Betacoronavirus 1 (BetaCoV 1); Human coronavirus HKU (HCoV HKU)	Поражения верхних дыхательных путей
		Подрод В — ТОРС-ассоциированный коронавирус (SARS coronavirus)	Тяжелый острый респираторный синдром (летальная пневмония)
		Подрод С — БВРС-ассоциированный коронавирус (MERS coronavirus)	Ближневосточный респираторный синдром (летальная пневмония)
<i>Gamma coronavirus</i> (2 вида)	Птицы, млекопитающие	—	—
<i>Deltacoronavirus</i> (3 вида)	Птицы, млекопитающие	—	—
<i>Подсемейство Torovirinae</i>			
<i>Torovirus</i>	Млекопитающие (в т. ч. человек)	Human torovirus (HToV)	Поражения верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта
<i>Bafinivirus</i>	Рыбы	—	—

Морфология. Коронавирусы человека — сложные РНК-содержащие вирусы сферической формы, размером от 80 до 200 нм. Геном вируса представлен однонитевой линейной нефрагментированной плюс-РНК, окруженной спиральным капсидом из мономеров N-белка (рис. 15).

Снаружи нуклеокапсида находится слой М-белка с единичными встроенными Е-гликопротеинами и внешней липидной оболочкой с характерными булавовидными выростами длиной до 10 нм — пепломерами (гликопротеин S). Наличие ореола из пепломеров, напоминающих зубцы короны, и обусловило название семейства — *Coronaviridae*. У представителей родов *Betacoronavirus* и *Torovirus* есть дополнительный поверхностный гликопротеин — гемагглютинин-эстераза (HE).

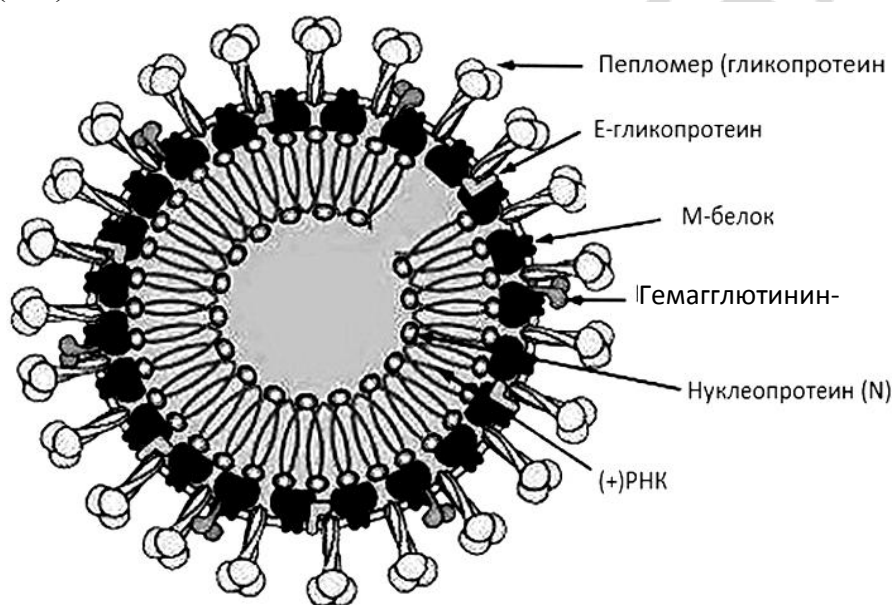


Рис. 15. Морфология вириона *Coronaviridae*

Репродукция. Коронавирусы связываются при помощи пепломеров с крупными экзопептидазами на мембранах эпителиальных клеток респираторного (или желудочно-кишечного) тракта. Протеаза отщепляет S-протеин, необходимый для слияния вируса с клеткой и введения вирусного генома в цитоплазму. Геномная РНК связывается с рибосомами и служит в качестве иРНК при синтезе РНК-зависимой РНК-полимеразы. С помощью синтезированной полимеразы реплицируется РНК отрицательной полярности. При считывании минус-РНК образуется новая геномная плюс-РНК и 5–7 субгеномных иРНК. При трансляции каждой иРНК образуется один протеин. N-белок связывается с плюс-РНК в цитоплазме. Протеины S, E и M переносятся в эндоплазматическую сеть и аппарат Гольджи. Сборка вириона происходит в покрытых S, M и E белками везикулах, которые

«отшнуровываются» от эндоплазматической сети. Вирионы транспортируются в везикулах к мембране клетки и выходят из клетки путем экзоцитоза.

Эпидемиология. Коронавирусы широко распространены в природе. Их естественными хозяевами могут быть многие биологические виды (летучие мыши, крупный рогатый скот, верблюды, свиньи, кошки, собаки, грызуны, птицы и др.). О широкой циркуляции коронавирусов среди населения свидетельствует наличие антител к различным серотипам у 10–82 % обследуемых людей. Для коронавирусной инфекции характерен подъем заболеваемости в холодное время года. Коронавирус человека впервые был выделен в 1965 г. D. Tyrrell и M. Вуное от пациента с симптомами острого респираторного заболевания. В прошлом веке коронавирусы человека расценивались как возбудители ОРВИ (15–33,7 % случаев) и вирусных гастроэнтеритов и не относились к числу особо опасных вирусных инфекций. Появление в 2002 г. тяжелого острого респираторного синдрома, а затем в 2012 г. ближневосточного респираторного синдрома заставило существенно повысить уровень эпидемической опасности коронавирусов.

Патогенез и клинические проявления.

Коронавирусная инфекция. Источник инфекции — больной человек, путь заражения — воздушно-капельный (реже фекально-оральный или контактный). Инкубационный период составляет 2–3 сут. Первичная репродукция вируса происходит в эпителиоцитах слизистых оболочек носоглотки

и дыхательных путей. Заболевание начинается остро с появления катарального ринита с обильным серозным отделяемым. Температура тела, как правило, нормальная, интоксикация умеренно выраженная. Иногда заболевание сопровождается повышением температуры, слабостью, недомоганием, першением в горле, появлением сухого кашля. В ряде случаев (3–8 %) коронавирусная инфекция протекает с поражением нижних дыхательных путей и характеризуется развитием пневмонии, которая наиболее тяжело протекает у детей раннего возраста. При репродукции вируса в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта возникают гастроэнтериты.

Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) (англ. SARS — severe acute respiratory syndrome) — инфекционное заболевание, этиологическим агентом которого является SARS-CoV. Впервые зафиксированный в ноябре 2002 г. В Южном Китае, ТОРС распространился на территории 29 стран всех континентов, наибольшее количество случаев зарегистрировано в Китае, Сингапуре, Канаде. К августу 2003 г. (окончание пандемии ТОРС) ВОЗ сообщила о 8422 случаях с 916 (10,9 %)

смертельными исходами. До 60 % летальных исходов приходится на медицинский персонал.

Источник инфекции — человек, больной ТОРС. Существование животного как источника инфекции для человека не доказано, однако зооантропонозная теория возникновения эпидемии является основной. Наиболее вероятным считается следующий путь проникновения SARS-CoV в человеческую популяцию: летучие мыши (природный хозяин) → мелкие дикие млекопитающие (циветты, енотовидные собаки, бирманские барсуки и др.) → непрожаренное мясо → человек. Предполагается, что инфицирование человека стало возможным в результате мутации поверхностного гликопротеина вируса, отвечающего за адсорбцию коронавирусов на клетках-мишенях. Коронавирус животных адаптировался к структуре ангиотензин-превращающего фермента-2 человека (клеточному рецептору для SARS-CoV).

Основной механизм передачи инфекции — аэрозольный, возможность фекально-орального механизма передачи не уточнена. Факторами, способствующими передаче вируса, являются длительный или тесный контакт с источником инфекции, искусственная вентиляция легких, пожилой возраст. Сезонность не характерна.

Инкубационный период длится в среднем 2–7 дней (до 10 суток). Заболевание начинается остро, с подъема температуры $> 38^{\circ}\text{C}$, слабости, головной боли, миалгий и артралгий (продромальный период, 3–7 дней). Затем нарастают респираторные симптомы — кашель, одышка, чувство нехватки воздуха. При тяжелом течении в конце первой недели заболевания наблюдается новый пик лихорадки (до $39\text{--}40^{\circ}\text{C}$), нарастают признаки поражения нижних дыхательных путей (рентгенологически — двусторонние множественные инфильтраты с тенденцией к слиянию), развивается острый респираторный дистресс-синдром, возможно появление водянистой диареи. При неблагоприятном исходе смерть наступает из-за отека легких (в связи с чем ранее применяемый термин «атипичная пневмония» считается некорректным). Летальность колеблется от 4 % до 20 %, у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, превышает 55 %. Из осложнений отмечается периферическая полинейропатия, острая печеночная недостаточность, бактериальная, вирусная и грибковая вторичная инфекция.

Ближневосточный респираторный синдром (БВРС) (англ. MERS — Middle East respiratory syndrome) — острая респираторная вирусная инфекция с высоким показателем летальности, вызываемая новым одноцепочечным РНК(+)бета-коронавирусом (MERS-CoV). Вирус впервые был выделен от пациента, умершего от тяжелого респираторного заболевания

в

2012

г.

в Саудовской Аравии. В июле 2015 г. в ВОЗ были отправлены данные о 1363 клинически подтвержденных случаях (487 из них с летальным исходом, смертность — 36 %). Большая часть случаев БВРС была зарегистрирована в Саудовской Аравии и в Объединённых Арабских Эмиратах, однако эпизоды MERS-CoV-инфекции были зарегистрированы также в Европе, США и Азии среди людей, путешествовавших на Ближний Восток.

MERS-CoV является зоонозным вирусом, который передается от животных человеку. Точный источник и способ передачи MERS-CoV человеку на данный момент доподлинно неизвестен. Природным резервуаром этого коронавируса, как показали результаты молекулярно-генетических исследований, являются летучие мыши. Промежуточным хозяином вируса БВРС — источником заражения людей — вероятно, являются одногорбые верблюды (100 % одногорбых верблюдов в Омане серопозитивны по анти-MERS-CoV-антителам). Полное понимание механизмов передачи вируса от животного к человеку отсутствует. Предполагается, что вирус содержится в назальном отделяемом, слюне, продуктах жизнедеятельности верблюдов и попадает в организм человека контактным или воздушно-капельным путём при уходе за животными или езде на них.

Возможность передачи MERS-CoV от больного человека другим людям подтверждается эпидемиологическими и молекулярно-генетическими исследованиями внутрибольничных и внутрисемейных вспышек БВРС. Восприимчивость человека к вирусу невысокая. Вирус передается при тесном контакте с инфицированным, воздушно-капельным путём, однако нельзя исключить и возможность передачи через предметы обихода и другие объекты внешней среды.

Клинические проявления БВРС варьируют от асимптомных и стёртых форм до тяжёлых инфекций с развитием первичной вирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью, септическим шоком и полиорганной дисфункцией, заканчивающейся смертью. Неблагоприятными прогностическими факторами является наличие сопутствующих хронических заболеваний (диабет, заболевания почек, печени, иммунодефицит), летальность у таких пациентов достигает 86 %.

Инкубационный период БВРС составляет в среднем 5 дней (максимальный — 2 недели). Продромальный период длится до 4 дней и проявляется лихорадкой, ознобом, общим недомоганием, болями в горле, миалгиями. Затем заболевание резко прогрессирует (1–2 дня) с нарастанием респираторных симптомов: появляется кашель, одышка, острая дыхательная недостаточность, обычно, но не всегда, развивается острая пневмония. У трети пациентов регистрируются

гастроэнтерологические симптомы (рвота, диарея), возможно развитие почечной недостаточности, в подавляющем большинстве случаев наблюдается присоединение вторичных инфекций.

Сравнительная характеристика ТОРС и БВРС представлена в табл. 12.

Иммунитет. После перенесенной коронавирусной инфекции формируется гуморальный иммунитет.

Микробиологическая диагностика. Материал для исследования — отделяемое носоглотки, другие респираторные секреты, кровь и секционный материал, испражнения (при коронавирусных гастроэнтеритах). При серодиагностике исследуют парные сыворотки крови.

Коронавирусная инфекция. Экспресс-диагностику проводят с помощью РИФ: в цитоплазме эпителиальных клеток из осадка смыва из носоглотки, обработанных мечеными флюорохромами антисыворотками, обнаруживают светящиеся включения. В испражнениях коронавирусы обнаруживают при помощи ПЦР. Учитывая специфическую морфологию вирионов, применяют методы ЭМ, в том числе иммунной ЭМ. Выделение вирусов с диагностической целью проводят очень редко, поскольку коронавирусы человека практически не репродуцируются в куриных эмбрионах и перевиваемых культурах клеток. Крайне редко применяют биологическую пробу — интрацеребральное заражение мышей-сосунков (у животных развивается энцефалит с последующим летальным исходом). Основным методом диагностики — серологический. Исследуют парные сыворотки, выявляя антитела с помощью РСК, ИФА, РН.

Таблица 12

Сравнительная характеристика ТОРС и БВРС

Признак	ТОРС	БВРС
Первые зарегистрированные случаи	Ноябрь 2002, Гонконг, Китай	Апрель 2012, Иордания (ретроспективно); июнь 2012, Саудовская Аравия
Пациенты		
Средний возраст	39,9 лет	50 лет
Соотношение взрослые : дети	93 % : 7 %	98 % : 2 %
Соотношение полов (м : ж)	43 % : 57 %	64,5 % : 35,5 %

Факторы риска развития тяжелой формы или летального исхода	Пожилой возраст, мужской пол, высокий уровень лактатдегидрогеназы, высокое содержание нейтрофилов, сопутствующие заболевания, низкий уровень лимфоцитов CD4 и CD8	Ослабленный иммунитет, сопутствующие заболевания (ожирение, диабет, соматические заболевания), коинфицирование, низкий уровень альбумина, возраст ≥ 65 лет
Течение		
Инкубационный период	4,6 сут (до 10 сут)	5,2 сут (до 14 сут)
Время от появления клинических симптомов до необходимости искусственной вентиляции легких	В среднем 11 дней	В среднем 7 дней
Время от клинического проявления до летального исхода	В среднем 23,7 дней	В среднем 11,5 дней
Симптомы		
Жар (> 38 °C)	99–100 %	98 %
Озноб	15–73 %	87 %
Общее недомогание	31–45 %	38 %
Головная боль	20–56 %	11 %
Миалгия	45–61 %	32 %
Кашель	62–100 %	83 %
Одышка	40–42 %	72 %
Кровохарканье	0–1 %	17 %
Ангина	13–25 %	14 %
Ринорея	2–24 %	6 %
Тошнота, рвота	20–35 %	21 %
Диарея	20–25 %	26 %
Сопутствующие заболевания	10–30 %	76 %
Смертность		
Общая	9–6 %	40 %
У пациентов с сопутствующими заболеваниями	46 %	60 %

ТОРС и БВРС. Наибольшее количество вируса содержится в биологическом материале из нижних отделов респираторного тракта, поэтому оптимальным материалом для исследования будут бронхоальвеолярная жидкость, мокрота, аспираты из трахеи. Ведущим методом диагностики является проведение ПЦР с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) с применением ПЦР-диагностикумов,

утвержденных ВОЗ. ОТ-ПЦР-тест позволяет обнаружить генетический материал коронавирусов на ранних стадиях заболевания в различных видах биологического материала (кровь, испражнения, респираторные секреты). Тест отличается высокой специфичностью, но малой чувствительностью — возможны ложноотрицательные результаты. Выявление анти-CoV-антител в сыворотке крови пациента проводят с помощью методов ИФА (определение уровней IgM и IgG с 21-го дня заболевания), непрямой РИФ (определение содержания IgM с 10-го дня болезни при обработке сывороткой пациента культуры коронавируса). Для подтверждения инфицирования необходимо исследование парных сывороток. Выделение вируса проводится на эпителиальных клеточных культурах (например, Vero E6) в специализированных лабораториях, в которых обеспечен 3-й уровень биобезопасности. Идентификацию коронавирусов

в культуре проводят с помощью ПЦР-тестов, РИФ, ЭМ.

Лечение. Симптоматическое и патогенетическое. Пациентам с подозрением и подтвержденными диагнозами ТОРС или БВРС рекомендовано назначение антибиотиков широкого спектра действия (левофлоксацин, цефтриаксон) для профилактики вторичной инфекции. Специфическая этиотропная терапия не разработана. Рекомендовано назначение рибавирина (ингибирует синтез вирусной РНК). В экспериментальных исследованиях на модели макак-резус, инфицированных MERS-CoV, была показана эффективность применения комбинации рибавирина и интерферона- $\alpha 2b$. Такая комбинированная терапия была опробована на 5 пациентах с тяжелыми формами БВРС. Несмотря на отсутствие положительного эффекта, специалисты расценивают эту комбинацию как перспективную для лечения БВРС, объясняя неудачу поздним началом лечения пациентов с уже развившейся тяжелой дыхательной недостаточностью.

Специфическая профилактика. В 2004 г. исследователи из Китая сообщили о разработке вакцины против SARS-CoV, однако к этому времени эпидемия ТОРС пошла на спад, поэтому эффективность вакцины не была подтверждена. В настоящее время исследователями нескольких стран (США, Россия, Германия) ведутся работы по получению вакцины против БВРС, прототипы вакцин показали эффективность на доклиническом этапе испытаний. По состоянию на сентябрь 2015 г. ни одна из вакцин против ТОРС или БВРС не была одобрена к применению на людях.

ЭНТЕРОВИРУСЫ (СЕМЕЙСТВО *PICORNAVIRIDAE*)

Согласно последним данным Международного комитета по таксономии (ICTV), семейство *Picornaviridae* включает более 110 видов вирусов, сгруппированных в 47 родов. В патологии человека играют роль представители 9 родов: *Aphthovirus*, *Cardiovirus*, *Cosavirus*, *Cobuvirus*, *Rosavirus*, *Salivirus*, *Parechovirus*, *Hepatovirus*, *Enterovirus*.

Вирусы рода *Aphthovirus* вызывают ящур — тяжелое заболевание с летальным исходом у крупного рогатого скота и свиней. У человека при контакте с больными животными иногда возникают легкие пузырьковые поражения кожи рук или слизистой оболочки полости рта, гортани.

Вирусы рода *Cardiovirus* у человека вызывают энцефаломиелит, миокардит, гастроэнтерит.

Вирус рода *Hepatovirus* — возбудитель гепатита А.

Вирусы родов *Cosavirus*, *Cobuvirus*, *Salivirus* вызывают у детей острый гастроэнтерит.

Род *Parechovirus* в настоящее время включает 13 видов, обозначенных латинскими буквами от А до Н. У человека встречаются энтеровирусы видов А, В, С и D. У человека *Parechovirus* А чаще всего вызывает гастроэнтерит у детей, хотя вирусы тропны ко многим клеткам.

В род *Enterovirus* включены также виды *Rhinovirus* (А, В, С).

Морфология. Пикорнавирусы (ПВ) — мелкие до 30 нм (лат. *pico* — мелкий), не имеют внешней оболочки (простые вирусы), нуклеокапсид — кубического типа симметрии (рис. 16).

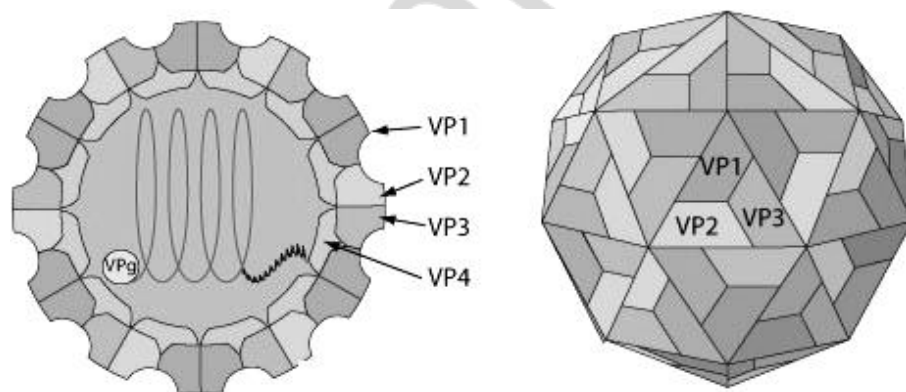


Рис. 16. Морфология энтеровируса

Геном вирусов представлен однонитчатой несегментированной +РНК, связанной с одной молекулой белка **VP4**. Имеет одну рамку считывания, которая транслируется в одну длинную полипротеиновую молекулу. Геном содержит три области: P_1 — кодирует структурные белки, P_2 — протеиназы, P_3 — РНК-полимеразу.

Общая характеристика. Энтеровирусы (ЭВ) получили название от греч. *enteron* — кишка. Это мелкие простые вирусы сферической формы, диаметром 17–30 нм. Геном — одноцепочечная +РНК, в отличие от

других иРНК не обладает на 5' конце кэп-структурой, а содержит белок VPg, который выполняет регуляторную функцию в процессе созревания вирусного потомства. Капсид состоит из 60 субъединиц, каждая из которых — из 4 белков (VP₁–VP₄). VP₁, VP₂, VP₃ расположены на внешней стороне, VP₄ — на внутренней стороне капсида.

Классификация. Человек является хозяином четырех видов *Enterovirus* (A, B, C, D) и трех видов *Rhinovirus* (A, B, C) со множеством серотипов:

1. *Enterovirus A* — всего 25 (у человека 20): *coxsackievirus A2* (CV-A2), CV-A3–CV-A8, CV-A10, CV-A12, CV-A14, CV-A16, *enterovirus A71* (EV-A71), EV-A76, EV-A89–EV-A92, EV-A114, EV-A119–EV-A121.

2. *Enterovirus B* содержит 63 серотипа: *coxsackievirus B1* (CV-B1), CV-B2–CV-B6, CV-A9, *parechovirus 1* (E-1), E-2–E-7, E-9, E-11–E-21, E-24–E-27, E-29–E-33, *enterovirus B69* (EV-B69), EV-B73–EV-B75, EV-B77–EV-B88, EV-B93, EV-B97, EV-B98, EV-B100, EV-B101, EV-B106, EV-B107;

3. *Enterovirus C* содержит 23 серотипа: *poliovirus* (PV)1, PV-2, PV-3, *coxsackievirus A1* (CV-A1), CV-A11, CV-A13, CV-A17, CV-A19–CV-A22, CV-A24, *enterovirus C95* (EV-C95), EV-C96, EV-C999, EV-C102, EV-C104, EV-C105, EV-C109, EV-C113, EV-C116–EV-C118;

4. *Enterovirus D* содержит 5 серотипов: *enterovirus D68* (EV-D68), EV-D70, EV-D94, EV-D111.

Антигенная структура характеризуется стабильностью. ЭВ имеют общие для рода группоспецифические и типоспецифические антигены, которые лежат в основе их дифференциации.

Репродукция и культивирование. Первичная репродукция ЭВ происходит в цитоплазме эпителия и лимфоидных клеток лимфоглоточного кольца и тонкого кишечника. Цикл длится 5–10 часов.

ЭВ культивируют в первичных и перевиваемых культурах клеток из тканей человека и приматов, причем они дают очень бурное ЦПД с разрывом (лизисом) клеток. В одной клетке формируется до 200 000 вирионов.

В куриных эмбрионах ЭВ не культивируются.

Этапы репродукции:

1. Прикрепление вируса (адсорбция) к рецепторам чувствительных клеток с помощью VP₁ и VP₄ рецепторов капсида.

2. Проникновение в клетку путем пороопосредованного проникновения.
3. Дезинтеграция вирусной частицы.
4. На матрице +РНК происходит образование большой молекулы полипептида, которая расщепляется на фрагменты протеазами. Из длинного полипротеина образуются белки VP₁–VP₄, капсомеры, внутренние белки вируса, РНК-транскриптаза.
5. Образование вирионных +РНК.
6. Сборка вируса.
7. Выход вирионов из клетки путем ее лизиса или экзоцитоза.

Резистентность. ЭВ устойчивы в широком диапазоне рН (от 2,5 до 11), что позволяет им выживать в желудочно-кишечном тракте. ЭВ устойчивы к детергентам. Некоторые дезинфектанты и антисептики мало эффективны в отношении ЭВ (фенол, ПАВ, этанол). Энтеровирусы длительно (недели, месяцы) сохраняются во внешней среде: в воде (в сточных водах при 0 °С в течение месяца), пищевых продуктах (молоке, масле, сметане, мороженом).

При кипячении гибель ЭВ наступает за секунды, инактивация — при 50 °С в течение 30 минут. УФО и высушивание также быстро инактивируют ЭВ. Чувствительны к хлорсодержащим дезинфектантам.

Энтеровирусные инфекции. Единственный *источник инфекции* — человек (больной или вирусоноситель). Основной *механизм передачи* — фекально-оральный, реже — аэрозольный. Основные *факторы передачи* — загрязненные фекалиями вода, пищевые продукты, грязные руки, мухи. Характерна сезонность заболеваний (лето-осень). Основной *поражаемый контингент* — дети, у них отмечаются более тяжелые формы заболевания, у взрослых — чаще маломанифестные и бессимптомные формы или носительство. В лабораторных условиях ЭВ вызывают воспалительно-дегенеративные изменения у мышей (новорожденных или взрослых) и обезьян.

Патогенез. Первичная репродукция ЭВ происходит в лимфоглоточном кольце и в тонком кишечнике. Далее ЭВ проникают в кровь (вирусемия) и поражают многие органы и системы. ЭВ-инфекции часто протекают со многими синдромами: характерен полиорганный тропизм, бурное ЦПД на пораженные клетки с их деструкцией (табл. 13).

Таблица 13

Заболевания, вызываемые энтеровирусами

Заболевания	Энтеровирусы				
	С		А	В	D
	полиовирус	другие			

Полиомиелит	+	-	-	-	-
Полиомиелитоподобные заболевания	+	+	+	+	+
Асептический (серозный) менингит	+	+	+	+	+
Миоперикардит (многоформная болезнь новорожденных)	-	-	-	+	-
Острые кишечные инфекции	-	+	+	+	+
Герпангина, пузырчатка полости рта и конечностей	-	-	+	-	-
Эпидемическая плевродиния	-	-	-	+	-
Экзантемы	-	+	+	+	+
Респираторные заболевания	-	+	+	+	+
Конъюнктивит, в том числе геморрагический	-	+	+	+	EV-D70
Бессимптомные инфекции	+	+	+	+	+

Иммунитет типоспецифический, отмечается связь между серотипом вируса, формой и тяжестью заболевания. Инфекции, вызываемые энтеровирусами, распространены повсеместно. Уровень заболеваемости обратно пропорционален уровню охвата вакцинопрофилактикой (полиомиелит) и уровнем санитарной культуры и надзора. Нередки водные и пищевые вспышки Коксаки-ЭКХО-инфекций, в том числе паралитических форм.

Вирусы полиомиелита (*Enterovirus C*) вызывают полиомиелит — острое заболевание с поражением серого вещества (*полио*) спинного мозга (*миело*). Деструкция двигательных нейронов сопровождается параличами. Вирусная природа установлена в 1908 г. Ландштейнером и Попером.

Характеристика полиовирусов:

1. Строение, характерное для ПВ. Капсид имеет 4 белка VP₁–VP₄.
2. Геном имеет 3 блока генов (P₁ кодирует VP₁–VP₄, P₂ — неструктурные белки, P₃ — РНК-полимеразу).
- 3 Не агглютинирует эритроциты 1 группы человека.
- 4 Более выраженное ЦПД на культурах клеток по сравнению с другими ЭВ.
- 5 Патогенны для человека и обезьян.
- 6 По антигенной структуре выделяют 3 серотипа, более эпидемичен серотип 1; дифференциацию проводят по патогенности для взрослых мышей и обезьян.
- 7 Выражен нейротропизм.

ПОЛИОМИЕЛИТ

Источник инфекции — человек, больной или носитель вируса (рис. 17). Вирус проникает в организм через слизистые оболочки и лимфоидные образования носоглотки и тонкой кишки, где

репродуцируется в эпителии и лимфоидном аппарате. В первые дни инфицирования вирус может выделяться из носоглотки, что определяет вероятность аэрозольной его передачи (более редкий путь). Обильное выделение вируса идет с фекалиями ещё до появления симптомов. Основной механизм передачи вирусов — фекально-оральный.

Этапы:

1. Инкубация (7–14 дней). Происходит первичная репродукция вирусов.
2. Вирусемия (проникновение в кровь), обычно кратковременная (несколько часов или до 5 дней).
3. Проникновение в ЦНС (у части людей), поражение двигательных нейронов и возможно продолговатого мозга (наличие вируснейтрализующих антител в крови предупреждает поражение ЦНС). Деструкция двигательных нейронов приводит к развитию параличей, чаще нижних конечностей. При поражении клеток стволовой части мозга возможен летальный исход (паралич Ландри).

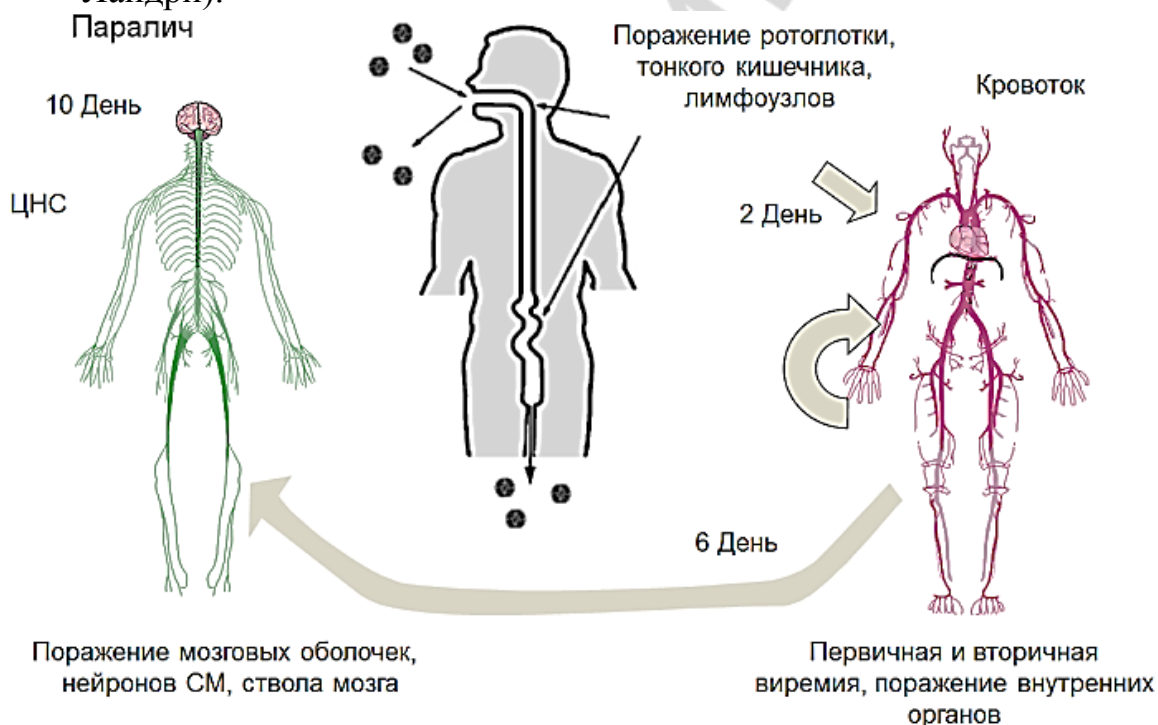


Рис. 17. Патогенез полиомиелита

Клинические формы определяются инфицирующей дозой, нейровирулентностью вируса и иммунным статусом больного. Имеет значение изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Выделяют четыре клинические формы:

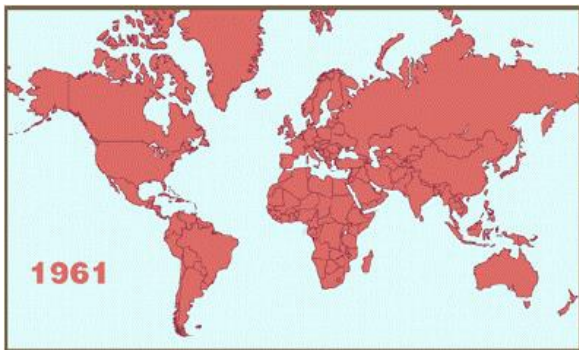
1. Инаппарантная (бессимптомная) — около 72 % случаев, чаще всего вызывает полиовирус 2 типа.
2. Abortивная (около 24 %). Отмечаются субфебрильная температура, боли в горле, тошнота, легкая диарея. Дальше инфекция не развивается.
3. Асептический (серозный) менингит (1–5 %).
4. Паралитический полиомиелит (0,1–0,5 %). Чаще всего вызывает полиовирус 1 типа.

Иммунитет. Дети до 5 лет более восприимчивы, однако болеют дети и более старшего возраста и взрослые. После перенесенного заболевания формируется стойкий типоспецифический иммунитет (вируснейтрализующие антитела в крови, sIgA слизистых глотки и кишечника). Местный иммунитет играет важную роль в прерывании инфекции дикими вирусами и снижении их циркуляции.

Эпидемиология и распространение. Выделение вируса начинается ещё в инкубационном периоде из глотки и фекалий (в одном грамме фекалий содержится до 1 млн инфекционных доз). Эпидемиологически значимый механизм передачи — фекально-оральный. Основные факторы передачи — контаминированные вода и пищевые продукты. Устойчивость вирусов во внешней среде определяет длительность их сохранения и циркуляции. Высокая восприимчивость человека в довакцинальный период приводила к эпидемическому распространению заболевания, накоплению численности инвалидов и высокой смертности. В настоящее время заболеваемость полиомиелитом зависит от охвата прививками, при этом в мире выделяют 4 группы территорий:

- а) нет случаев заболевания (более 90 % детей привиты);
- б) до 10 случаев (привиты более 50 %);
- с) более 10, но менее 100 (привиты около 50 %);
- д) более 100 случаев (привиты менее 50 %).

ВОЗ в 1988 г. было принято решение о глобальной ликвидации (эрадикация) полиомиелита путем вакцинации всего детского населения в мире к 2017 г. В странах, охваченных плановыми прививками, проводили одновременную вакцинацию (национальные дни иммунизации), что позволило провести эрадикацию заболевания, в том числе в Республике Беларусь (рис. 18).



ЕРИЙ БГМУ

Рег

■ — территории распространения полиомиелита

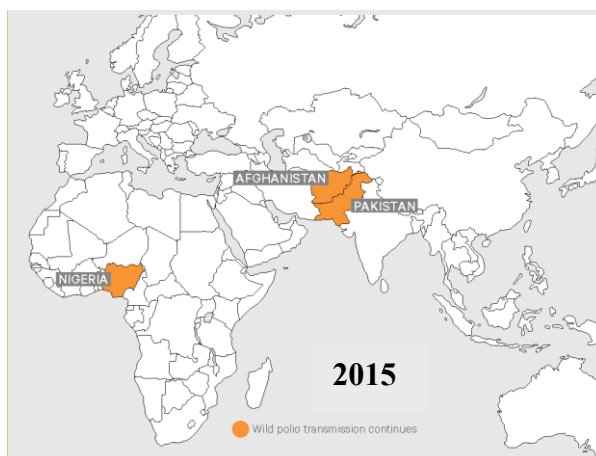


Рис. 18. Эрадикация полиомиелита

Профилактика. Для *специфической профилактики* используют 2 типа вакцин, которые вводят в плановом порядке (по календарю прививок) детям. 1 тип — инактивированная формалином вакцина трех серотипов была разработана американским ученым Дж. Солком в 1953 г., вводится внутримышечно. 2-й тип — аттенуированные штаммы всех трех типов

полиовирусов получены в США в 1956 г. А. Сэйбиным. На их основе М. П. Чумаков и А. А. Смородинцев разработали живую вакцину для перорального введения.

Живая вакцина имеет следующие преимущества:

- 1) обеспечивает местный иммунитет кишечника за счет выработки sIgA и интерференции с «диким» вирусом, ограничивая его циркуляцию.
- 2) введение естественным путем — per os.

Вместе с тем, живую вакцину не следует вводить детям с иммунодефицитами (возможен вакциноассоциированный полиомиелит). Необходим постоянный контроль генетической стабильности живой вакцины. Контактным показан нормальный человеческий иммуноглобулин, с целью предупреждения паралитической формы заболевания.

Неспецифическая профилактика заключается в осуществлении государственного санитарного надзора за качеством питьевой воды, водоисточниками и продуктами питания, соблюдении правил личной гигиены, своевременном выявлении и изоляции больных.

ВИРУСЫ КОКСАКИ (COXSACKIEVIRUS A И B)

Вирусы выделили Долддорф и Сиклс в 1948 г.

Характеристика:

1. Имеют строение, типичное для ПВ.
2. Патогенны для мышей-сосунков и дают разные типы поражений: вирусы Коксаки А характеризуются

высокой миотропностью, вызывают вялые параличи, мышечную дегенерацию, вирусы Коксаки В обладают более высокой нейротропностью, у мышей вызывают энцефаломиелит.

3. Дифференцируются по наличию ЦПД в разных культурах клеток.

4. Заболевания протекают со многими синдромами, более тяжелые формы характерны для вирусов Коксаки В.

5. Вирусы Коксаки А у людей вызывают диареи, герпетическую ангину с пузырьковыми высыпаниями в полости рта и глотки, серозный менингит и др.

6. Вирусы Коксаки В вызывают полиомиелитоподобные заболевания, серозный менингит, плевродию, респираторные заболевания, диареи, миоперикардит новорожденных и детей до 3 лет и др. (табл. 14).

Таблица 14

Дифференциальные признаки энтеровирусов

Вирусы	ЦПД на культурах клеток			Гемагглютинин к эритроцитам 1 группы человека	Поражения мышеч-сосунков
	Почки обезьян	Амнион человека	Детро йт-6		
Полиовирусы	+	+	+	–	–
Коксаки А	–	–	–	+ (–)	Генерализованный миозит с вялыми параличами
Коксаки В	+	–	+	+ (–)	Энцефаломиелит со специфическими параличами
ЭКХО	+	–	–	+ (–)	–

ВИРУСЫ ЭКХО

Вирусы ЭКХО — энтероцитопатогенные человеческие вирусы — «сиротки» (названы так, поскольку длительное время не были классифицированы). Впервые изолированы в 1953 г. из фекалий людей Д. Мельниковым и др.

Особенности:

1. Строение — типичное для ПВ.
2. Непатогенны для мышей и обезьян.
3. Выделяют только с помощью специальных культур клеток, на которых вирусы дают ЦПД.

4. Заболевания протекают со многими синдромами, есть связь формы заболевания с серотипом: вызывают вспышки серозного менингита и энцефалита (в том числе внутрибольничные), миалгии, гастроэнтериты, респираторные заболевания и другие. Отмечают циркуляцию определенных серотипов в мире, в том числе в Республике Беларусь (например, чаще ЭКХО-30). Заболевания нередко сопровождаются лихорадкой с сыпью.

Профилактика энтеровирусных инфекций (за исключением полиомиелита):

1. *Специфическая профилактика* не разработана в связи с существованием большого количества серотипов энтеровирусов и выраженным типоспецифическим иммунитетом. Детям, бывшим в контакте с заболевшим человеком, рекомендуют препараты интерферона.

2. *Неспецифическая профилактика:*

- а) государственный санитарный надзор за питьевой водой и пищей;
- б) личная гигиена;
- в) работа в очаге, выявление контактных лиц, изоляция.

Энтеровирус типа 70 (EV-D70). Вызывает вспышки геморрагического конъюнктивита, кератитов, осложнениями со стороны ЦНС с перспективами пандемического распространения. Культивируют в культурах клеток почек и фибробластов человека, вирусы дают выраженное ЦПД.

Энтеровирус типа 71 (EV-D71). Вызывает вспышки полиомиелитоподобной инфекции. Патогенен для новорожденных мышей, плохо адаптируется к культурам клеток. В стадии разработки находится инактивированная вакцина.

Лабораторная диагностика. Схема лабораторной диагностики энтеровирусных инфекций представлена на рис. 19.



Рис. 19. Лабораторная диагностика энтеровирусных инфекций

Используют 3 группы методов:

1. Культуральный (вирусологический) метод.
2. Серологический метод.
3. Молекулярно-биологический метод.

Материалом для исследования являются фекалии, смывы из носоглотки (обработанные антибиотиками), кровь, ликвор, секционный материал (спинной и головной мозг, мышцы, лимфатические узлы).

Вирусологический метод. Выделение вирусов проводят на первичных и перевиваемых культурах клеток человека и обезьян. Главным методом индикации является ЦПД (мелкоклеточная деструкция) с использованием цветной пробы для учета. Реже проводят РГА, так как не все вирусы имеют гемагглютинин.

Идентификация вирусов проводится в РСК, типирование — чаще с помощью РН, реже — в РТГА. Для дифференциации вирусов используют также заражение мышей-сосунков с индикацией по клинической и гистологической картине.

Серологический метод. Выделенные штаммы вирусов (чаще) или эталонные вирусы используют для серодиагностики с парными сыворотками.

Антитела к энтеровирусам могут обнаруживаться в результате плановой вакцинации (полиовакцины), у вирусоносителей, а также как следовая реакция ранее перенесенных заболеваний энтеровирусной природы. Увеличение титра антител за период 2–3 недели во 2-й сыворотке относительно первой в 4 и более раз свидетельствует об острой инфекции.

Молекулярно-биологический метод — применяется ПЦР. Дифференциация «диких» вирусов и вакцинных проводится с помощью ПЦР и ИФА.

РИНОВИРУСЫ

Характеристика. В настоящее время *Rhinovirus* принадлежит к роду *Enterovirus*, семейство *Picornaviridae*. Имеет соответствующее строение. Представлен видами, обозначаемыми буквами латинского алфавита А–Н. У человека выделяют *Rhinovirus A* (80 серотипов), *Rhinovirus B* (32 серотипа), *Rhinovirus C* (55 серотипов).

Риновирусы являются возбудителями «заразного насморка».

По способности к репродукции в клетках приматов риновирусы разделяются на 2 группы:

– *группа H (human)* — дают ЦПД (полиморфизм клеток) в культурах диплоидных клеток эмбриона человека (фибробласты, эпителий легких).

– *группа M (monkey)* — на культурах клеток обезьян.

Резистентность. Риновирусы мало устойчивы в кислой среде. Хорошо сохраняются при низких температурах.

Эпидемиология и распространение. Распространение риновирусов — повсеместное. Источником инфекции является только больной человек. Контагиозность обычно невысокая (заболевает 30–40 % контактных людей). Механизмы передачи — аэрозольный, реже — контактный (при тесном контакте через носовые платки, руки).

Патогенез. Входные ворота вирусов — верхние дыхательные пути. Рецептором риновирусов является межклеточная адгезивная молекула ICAM-1, которая экспрессируется на эпителии, фибробластах, эндотелии. Инкубация длится 2–4 дня, при этом идет репродукция вирусов в клетках слизистой оболочки полости носа, реже трахеи и бронхах. Острая стадия — 5–7 дней. При этом наблюдается сильный насморк, озноб, у детей возможно развитие бронхита. Исход как правило благоприятный.

Иммунитет. Врожденный иммунитет относительно высокий, приобретенный — типоспецифический, поэтому нередко случаи

повторного заболевания (человек может болеть 1–4 раза в год) и длится 1–2 года. В основе защиты — секреторные иммуноглобулины А.

Специфическая профилактика отсутствует.

Лабораторная диагностика проводится вирусологическим (вирус выделяют на культуре клеток из секрета носовых ходов, идентификация — в РН с помощью типоспецифических сывороток), серологическим и молекулярно-биологическим методами.

ВИРУСЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ГАСТРОЭНТЕРИТЫ (ASTROVIRUSES, CALICIVIRUSES, ENTERIC ADENOVIRUSES, ROTAVIRUSES)

Ежегодно в мире более 450 млн детей страдают от гастроэнтеритов инфекционной природы. Этиологическими агентами наиболее распространенных гастроэнтеритов в мире являются вирусы. В 1972 г. методом электронной микроскопии был идентифицирован первый вирус, ответственный за диарейные гастроэнтериты — вирус *Norwalk*, а в 1978 г. этим же методом был открыт *Rotavirus*. Затем в этиологии гастроэнтеритов была доказана роль аденовирусов, калици- и астровирусов. Характеристика основных этиологических агентов гастроэнтеритов представлена в табл. 15.

Таблица 15

Этиология вирусных гастроэнтеритов

Таксономия	Размер (нм)	Геном	Медицинское значение
Astroviridae Human astrovirus (8) Bovine astrovirus (2) Duck hepatitis virus type 2 Ovine astrovirus 1 Porcine astrovirus 1	28–30	+РНК одноцепочечная	Гастроэнтериты у детей и взрослых
Caliciviridae Norwalk-like virus Sapporo-like virus Vesivirus Lagovirus	30–35	+РНК одноцепочечная	Гастроэнтериты у детей и взрослых
Enteric Adenovirus Серовары 40, 41	70–90	ДНК двухцепочечная, линейная	Вторая после ротавирусов причина диарей у детей, менее важен для взрослых
Reoviridae Rotavirus Group A, B, C, D, E, F	75	РНК двунитевая, сегментированная	Основная причина диарей у детей в возрасте 6–24 мес.

АСТРОВИРУСЫ

Характеристика. Астровирусы человека — простые вирусы, имеющие одноцепочечный РНК+ геном объемом 7kb. Организация генома уникальна для РНК+ вирусов, что позволило выделить их в отдельное семейство. Геном имеет три открытых рамки считывания (ORF1a, ORF1b, ORF2), которые кодируют соответственно неструктурные белки и молекулу предшественника капсидного белка. Выделяют четыре структурных белка. Геном астровирусов 1 и 2 типа секвенирован. Диаметр капсида — 28–30 нм. На поверхности вириона имеются образования в виде пяти- или шестиконечных звезд. Идентифицировано 8 серотипов вирусов.

Репликация. Вирусы могут реплицироваться в культуре клеток. Геномная РНК белков-репликаз транслируется в виде двух полипротеидных молекул. Меньший продукт трансляции — 1а, а больший — 1б. Субгеномная мРНК транслируется в белок капсида вируса. Они содержат сериновые протеазы и РНК полимеразы, подобные РНК полимеразам других вирусов, но не установлено наличие геликаз или ферментов кэппинга. Однако показано наличие белка VPg, близкого по структуре к ферменту кэппинга.

Лабораторная идентификация вирусов и диагностика инфекции:

1. ИФА на основе моноклональных антител (8E7) для выявления антигена астровирусов в материале от больных. Используется в расшифровке вспышек.

2. ЭМ и ИЭМ препаратов из материала от больных. В материале выявляются типичной морфологии звездчатые вирионы. ИЭМ повышает эффективность выявления и может использоваться для идентификации и типирования вирусов

3. Молекулярно-биологическая диагностика — ПЦР. У астровирусов человека выявлены типоспецифические и общие области генома. Для выявления РНК астровирусов в фекалиях больных применяется обратнотранскриптазная ПЦР (ОТ-ПЦР). Метод примерно в 3 раза чувствительнее, чем ИФА.

4. Вирусологическая диагностика. Астровирусы культивируют в культуре клеток CoCo-2, клеток почек обезьян (LLC-MK2), клетках гепатомы (PLC/PRF/5). Выделение астровирусов возможно как из свежих материалов, так и из замороженных проб. Многие исследователи предпочитают выделение вируса на культуре клеток другим методам.

5. Серологическая диагностика астровирусных инфекций находится в стадии разработки. Установлено, что группоспецифические антитела к астровирусам выявляются у 75 % детей в возрасте 5–10 лет. Вируснейтрализующие антитела к серотипу 1 выявлялись в 92 % случаев, серотипу

в 69 %, серотипу 4 — в 50 %, серотипу 5 — в 36 % и серотипу 2 — у 31 % обследованных детей.

Пути передачи. Инфекция у детей передается от больного ребенка к здоровым. Возможны водный, пищевой и контактный пути передачи инфекции.

Эпидемиология. Астровирусы относятся к эндемичным патогенам. Дети из организованных детских коллективов имеют больший риск инфицирования, чем дети, не посещающие их. Наибольший риск развития инфекции и диарейного синдрома у детей до 1 года. Они инфицируют от 11 до 62 % новорожденных, являются причиной крупных вспышек диареи среди детей. Инфекция нередко имеет место и у подростков. Вспышки диареи, ассоциированные с астровирусами, проявляются в детских дошкольных учреждениях, школах, домах престарелых. Наиболее часто вспышки астровирусных инфекций вызывает первый серотип вируса. Заболевания, вызванные астровирусами, имеют место как в развивающихся, так и в развитых странах. Астровирусы могут быть причиной и нозокомиальных инфекций.

Патогенез заболеваний. Вирус репродуцируется в энтероцитах тонкого кишечника, активирует аденилатциклазу и стимулирует развитие диарейного синдрома. Клинические проявления развиваются через 24–36 часов после инфицирования. Заболевание проявляется диареей и рвотой (или их сочетанием). Диарейный синдром чаще развивается у детей младших возрастов. Примерно через 4 дня наступает выздоровление.

Лечение и профилактика. Лечение астровирусных инфекций — симптоматическое. В целях профилактики используют общие санитарно-эпидемиологические меры — контроль качества питьевой воды, пищевых продуктов, санитарно-просветительную работу, соблюдение санитарно-гигиенического режима в организованных детских коллективах.

КАЛИЦИВИРУСЫ

Характеристика. Калицивирусы — +РНК одноцепочечные вирусы. Объем генома 7,5 кб. Они близкородственны пикорнавирусам. РНК генома имеет 5' терминальный фрагмент, контролирующий белок VPg и 3' фрагмент, контролирующий поли А. Калицивирусы имеют общие с пикорнавирусами белки — 2С, 3D и 3С. Вирусы объединены в семейство *Caliciviridae*, включающее четыре рода: *Norwalk-like virus*, *Sapporo-like virus*, *Vesivirus* и *Lagovirus*. Первые два рода — вирусы человека (HuCVs), выделяющиеся от больных гастроэнтеритом людей. Вирусы последних двух родов — вирусы животных. Диаметр капсида — 30–35 нм, шарообразной формы. С помощью электронной микроскопии выявляют два морфологических

типа. Типичные калицивирусы имеют форму «звезды Давида» и включают вирусы *Sapporo-like virus* и *Lagovirus*. К малым круглым вирусам относится род *Norwalk-like virus*. Капсид калицивирусов содержит 90 димеров капсидного белка, которые образуют треугольные арки и соответственно T=3 икосаэдрический капсид (вирион). На поверхности вирионов выявляют 32 чашеобразных вдавления. Они характеризуются антигенным и генотипическим разнообразием. Антигенные связи внутри семейства калицивирусов изучены недостаточно.

Репликация. Вирусы реплицируются в энтероцитах тонкого кишечника, подобно пикорнавирусам.

Лабораторная идентификация вирусов и диагностика заболеваний. Калицивирусы обнаруживаются в фекалиях и рвотных массах больных острой инфекцией. Они экскретируются обычно в низкой концентрации.

1. Электронная и иммуноэлектронная микроскопия. Этот метод применялся на начальных этапах исследования калицивирусов, но он остается полезным и в настоящее время. Его чувствительность достаточно лимитирована — 10^6 вирусных частиц на 1 г фекалий.

2. ИФА антигенов вируса в материале. Имеется два варианта ИФА антигенов калицивирусов в материале — выявление капсидного антигена вируса с помощью гипериммунной сыворотки к экспрессированному в бакуловирусной системе капсидному антигену вирусов и с помощью ИФА

с моноклональными антителами.

3. Молекулярно-биологическая диагностика. Широко используется в клинических и эпидемиологических исследованиях ОТ-ПЦР. В настоящее время это наиболее чувствительный метод. Используются праймеры

к консервативным областям генома вирусов (область, кодирующая РНК-полимеразу). Позволяет выявить вирусы в материале от больных, объектах окружающей среды (контаминированные вода, пищевые продукты и др.).

4. Серологическая диагностика. Для серологической диагностики используются иммуноферментные диагностические системы, выявляющие

в сыворотке крови вирусспецифические антитела к капсидному белку вирусов. Имеются возможности выявления как IgM, так и IgG антител.

5. Культивирование вирусов в культуре клеток не применяется.

Пути передачи. Вирусы способны передаваться различными путями: контактным от больного индивидуума здоровому, водным и пищевым путями при употреблении контаминированной вирусами воды и пищевых

продуктов. Вирусы способны длительно выживать в воде и пищевых продуктах.

Эпидемиология. Риск инфицирования калицивирусами имеется у лиц всех возрастных групп. Частота выявления антител в сыворотке крови к этим вирусам резко возрастает уже в первые 2–3 года жизни. Следующий подъем в выявлении антител — школьный возраст, а также юношеские годы. Среднегеометрические титры антител в развивающихся странах наиболее высоки у лиц старших возрастных групп. Заболеваемость часто регистрируется в виде крупных вспышек (пищевых, водных), больше вызывающих заболевания у взрослых, а саппороподобные вирусы — у детей.

Патогенез заболеваний. Инкубационный период заболеваний, вызываемых калицивирусами, составляет 24–48 часов (может колебаться от 4 до 72 часов). Максимальная экскреция вируса отмечается очень короткий период времени. Наибольшая длительность выделения вируса — 2 недели с момента развития болезни. Вирус определяется в фекалиях. Наибольшие изменения отмечаются в дистальном отделе тонкого кишечника и проявляются некротическими поражениями слизистой. Заболевание проявляется диареей. Оно может протекать с рвотой (чаще у детей), диареей (у подростков и взрослых). Заболевание ассоциируется с миалгией, головной болью, лихорадкой (около 50 % случаев). Через 7–10 дней наступает выздоровление. Локальное воспаление тонкого кишечника сохраняется еще в течение 4 дней после исчезновения клинических симптомов болезни.

Лечение и профилактика. Лечение симптоматическое. Профилактика аналогична таковой при астровирусных гастроэнтеритах.

КИШЕЧНЫЕ АДЕНОВИРУСЫ

Характеристика. Кишечные аденовирусы относятся к семейству *Adenoviridae*, род *Mastadenovirus*. Это простой ДНК геномный (двухцепочечная, линейная) вирус, 33–45 кб объемом информации. Вирион — 70–90 нм в диаметре. Капсид имеет икосаэдрическую симметрию и антенноподобные выступы (фибры) на каждом из 12 углов. Наиболее важными серотипами в патогенезе гастроэнтеритов являются 40 и 41.

Репликация. Репликация вирусов осуществляется в ядре клеток. После вхождения в ядро геном вируса транскрибируется клеточной РНК-полимеразой II с образованием ранних полимераз, а затем поздних.

Лабораторная идентификация и диагностика заболеваний:

1. Электронная и иммуноэлектронная микроскопия.
2. ИФА для выявления антигена вирусов в материале.

3. ИФА для выявления вирусспецифических антител в сыворотке крови больных.

4. ПЦР диагностика.

5. Вирусологический метод — выделение вируса на культуре клеток CoCo-2.

Основной механизм передачи — фекально-оральный.

Эпидемиология. От 2 до 22 % случаев диарейных инфекций у детей ассоциируются с кишечными аденовирусами. Отмечаются вспышки инфекции в госпиталях, детских садах. Наиболее часто болеют дети. Частота выявления антител в сыворотке крови детей увеличивается на первом году жизни, а к 3–4 году они выявляются примерно у 50 % детей.

Патогенез заболевания. Инкубационный период заболевания — 3–10 дней. Характеризуется более длительным течением в сравнении с ротавирусной инфекцией, меньшей лихорадкой и дегидратацией. Диарея продолжается от 6 до 9 дней и может варьировать от 4 до 23 дней, может сопровождаться рвотой и лихорадкой. Лечение и профилактика аналогичны другим вирусным гастроэнтеритам.

РОТАВИРУСЫ

Характеристика. Ротавирусы — наиболее распространенные патогены человека, животных и птиц. Ротавирусы человека впервые выявлены методом ЭМ в 1973 г. (Бишоп). Ротавирусы человека являются наиболее частой причиной тяжелых гастроэнтеритов во всем мире. Они относятся

к семейству *Reoviridae*, роду *Rotavirus*. Геном вируса — двуцепочечная РНК, сегментированная (11 сегментов), объемом информации 18,5 kb. Это простой вирус, диаметр вириона — 75 нм. Каждый сегмент генома кодирует не менее одного вирусного белка. Имеется 8 капсидных белков. Нуклеокапсид имеет два слоя: внутренний икосаэдрический и наружный. Инфекционностью обладают двуслойные вирионы. Имеет форму колеса (от лат. *rota*). Репликация вирусов и общая структура вириона за некоторыми исключениями подобны таковой реовирусов. Ротавирусы подразделяются на 6 групп (А–F) на основании серологических различий. Вирусы первых трех групп (А–С) выявлены у человека. Вирусы группы В вызывают эпидемии холероподобных диарей в Китае и спорадические инфекции повсеместно. Вирусы группы С вызывают вспышки инфекции и спорадические заболевания диареей. Вирусы группы А наиболее распространены. Они подразделяются на два антигенных типа на основании антигенных различий главного группового антигена VP6 (подгруппа 1 и 2).

Репликация. После прикрепления к рецепторам ротавирусы проникают в эндосомы. В эндосомах или лизосомах происходит

депротеинизация вириона (утрата двух поверхностных белков — $\delta 3$, $\mu 1C$) и образуются инфекционные субвирусные частицы (ИСЧ). Процесс блокируется агентами, предотвращающими закисление эндосом. Это указывает на важность процесса протеолиза в эндосомах в репликации вируса. ИСЧ можно получить *in vitro* путем обработки протеазами. ИСЧ проходит через мембрану эндосом и оказывается в цитоплазме. В цитоплазме из ИСЧ образуются коровские транскрипционно активные частицы. Каждый из 10 сегментов двухцепочечной РНК используется для синтеза соответствующих мРНК. Они имеют кэп, но не полиаденилированы. Синтез мРНК является консервативным процессом. Все необходимые для синтеза РНК ферменты локализованы в сердцевине вируса. Вновь синтезированные молекулы мРНК и двухцепочечные РНК выталкиваются из сердцевины. Это активный процесс. На основе десяти мРНК транслируется 12 белков (8 структурных и 4 неструктурных). Сборка вирионов происходит в цитоплазме.

Лабораторная идентификация и диагностика заболеваний. Материалом для исследования являются фекалии и рвотные массы, для серологических исследований — сыворотка крови. Индикация и идентификация ротавирусов осуществляется следующими методами:

1. Вирусологическая диагностика. Выделение вируса на культуре клеток представляет существенные трудности. Для этих целей применяются многие типы клеток — MDBK, PK-15, BSC-1, CoCo-2, HRT-29 и др.

2. Методы ЭМ и ИЭМ использовались в раннем периоде изучения инфекции.

3. ИФА для выявления ротавирусного антигена в биологических пробах.

4. Молекулярно-биологическая диагностика. Используется метод ОТ-ПЦР и метод гибридизации для тип- и родоспецифичных фрагментов генома. Это более чувствительные методы в сравнении с ИФА.

5. Серологическая диагностика основана на выявлении в сыворотке крови вирусспецифических (к специфическим серотипам вируса) антител. Выявляют группоспецифические IgM, IgG и IgA антитела.

Пути передачи. Основной путь передачи — фекально-оральный и от больного здоровому. Отмечается осенне-зимняя сезонность. Инфицирующая доза относительно низкая — 10^2 . Экскреция вируса достигает 10^{11} вирусных частиц в 1 г испражнений.

Эпидемиология. Ротавирусные инфекции регистрируются повсеместно. С ними ассоциируется 25 % всех гастроэнтеритов у детей до года, 60 % — в возрасте 1–3 года, 40 % — у детей 4–6 лет. Отмечены семейные очаги ротавирусной инфекции, в детских дошкольных

учреждениях и клиниках. Вспышки инфекции в условиях клинических стационаров — достаточно частое явление.

Патогенез заболевания. Вирус репродуцируется в эпителии 12-перстной кишки, вызывает повреждение эпителия и соответственно воспаление слизистой. Инкубационный период составляет 24–96 часов. Клинически заболевание проявляется рвотой (2–6 суток), выраженным диарейным синдромом (48–72 ч), лихорадкой до 38,9 °С. У детей младшего возраста возможна дегидратация организма. Гастроэнтериты доминируют среди детей в возрасте от 6 до 24 месяцев. Возможно присоединение вторичной вирусной и бактериальной инфекции.

Лечение и профилактика. Лечение симптоматическое. Средства специфической профилактики разрабатываются. Применяются методы неспецифической профилактики инфекции.

НОРОВИРУСЫ (СЕМЕЙСТВО *CALICIVIRIDAE*)

История открытия. Норовирус ранее называли «вирус Норуолк» или «Норфолк-вирус» (Norwalk, Огайо, США), поскольку в этом городе в октябре 1968 г. была зарегистрирована крупная вспышка инфекции, в которую были вовлечены около 50 % детей и учителей школы, а также более 30 % лиц, контактировавших с заболевшими в семьях.

Классификация. В 1972 г. методом иммуноэлектронной микроскопии из законсервированных фекалий больных был выделен вирус, который впоследствии отнесли калицивирусам. Название рода *Norovirus* было утверждено [Международным комитетом по Таксономии вирусов](#) в 2002 г.

В настоящее время выделено 6 геногрупп (GI–GVI), из которых 3 имеют медицинское значение (GI, GII, GIV), остальные вызывают заболевания у животных. У человека наиболее часто выделяют норовирусы геногрупп I и II, в которых различают более 30 генотипов.

Морфология. Норовирус — простой вирус без суперкапсида, содержит *одноцепочечную +РНК*. Вирус имеет 5 активных белков, среди них — главный структурный белок VP1 (58~60 кДа) и минорный капсидный белок VP2.

При электронной микроскопии вирусные частицы демонстрируют аморфное строение поверхности (рис. 20, а, б). Размер вириона составляет 27–38 нм (рис. 20, в).

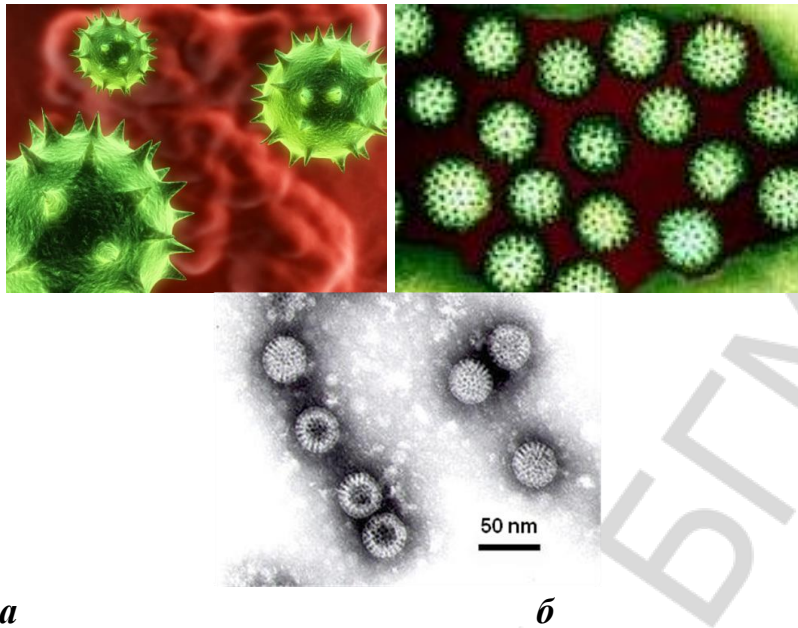


Рис. 20. Морфология норовирусов

Норовирус **устойчив к факторам внешней среды**. Влажная уборка с обычными моющими и спиртсодержащими средствами не обеспечивает его уничтожение. Вирус устойчив к высыханию, замораживанию, нагреванию до $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Погибает только от хлорсодержащих дезинфицирующих средств.

Вирус, который выделяется с рвотой и фекалиями, может сохраняться в окружающей среде до двух лет.

Источник инфекции — человек, выделяющий норовирус в течение 3 недель и более после инфицирования (до 10^4 вирусных копий на 1 г фекалий). Пик выделения норовируса приходится на острый период болезни (10^6 вирусных копий на 1 г фекалий).

Каждый больной с норовирусным гастроэнтеритом заражает в среднем 14 человек, и даже после реализации жестких санитарно-гигиенических мер — в среднем двух человек.

Механизм передачи инфекции — *фекально-оральный* (основной), *контактный* либо *аэрозольный*.

Основной путь передачи — *алиментарный, водный* (вода, пищевой лед). Однако в последнее время заражение все чаще происходит *контактно-бытовым* способом (Япония, США, Республика Беларусь и др.).

Факторы передачи. Наибольшую опасность представляют морепродукты в замороженном виде (устрицы, моллюски, креветки), фрукты и овощи, зелень; продукты, прошедшие недостаточную термическую обработку. Заражение происходит также при употреблении

инфицированной воды из водопровода, колодца, бассейнов, открытых общественных водоёмов (рис. 21).

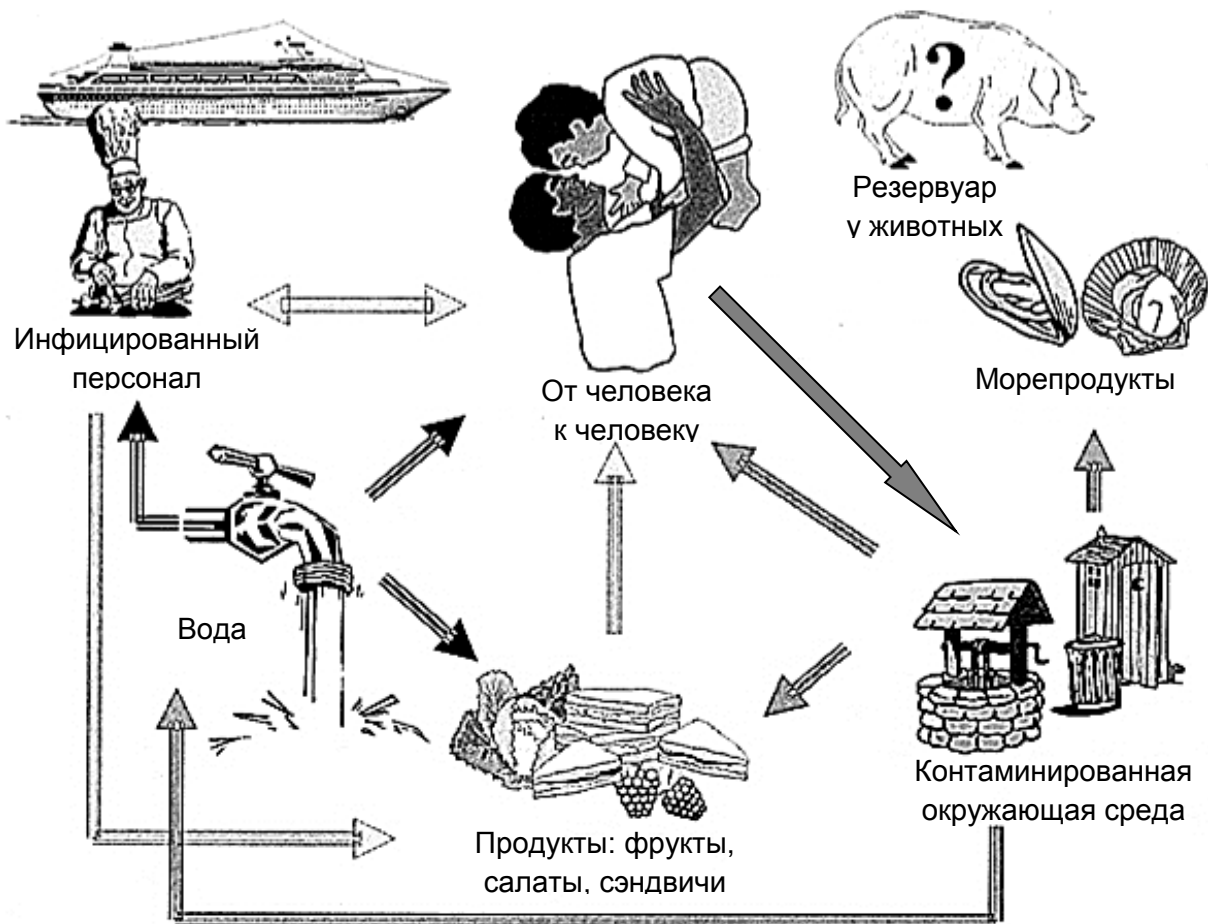


Рис. 21. Факторы передачи норовирусной инфекции

При *контактно-бытовом* способе вирус обычно передается через зараженные поверхности: в учебных заведениях и учреждениях дошкольного образования ими зачастую оказываются ручки дверей, вентили кранов, мышь и клавиатура компьютера, игрушки.

Эпидемиология. Норовирус — это высоко контагиозный вирус, который передается от человека к человеку очень быстро. Инфицирующая доза чрезвычайно мала — для заболевания достаточно 10–100 вирионов.

Инфекцию, вызываемую норовирусом, в США называют «зимняя рвотная болезнь» (winter vomiting disease); в Великобритании — «желудочный грипп» (stomach flu); во Франции — «кишечный грипп» (grippe intestinale).

Норовирусная инфекция распространена повсеместно и является серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире: ежегодно регистрируется более 267 млн случаев заболевания, однако

смертность невысока, составляет 0,001 %. В развитых странах общий показатель заболеваемости достигает 3067 случаев на 100 000 чел. в год; ежегодно госпитализируются более 1 млн больных норовирусной инфекцией. Только в США норовирусы ежегодно вызывают более 1/2 пищевых вспышек вирусного гастроэнтерита, в холодное время года заболевают до 23 млн человек, из них 50 тыс. нуждаются в госпитализации. В Японии норовирусный гастроэнтерит диагностируется у 61,8 % амбулаторных больных

с диареей, превышая частоту обнаружения ротавирусов в 5–6 раз. В России официальная регистрация норовирусной инфекции ведется с 2009 г., заболеваемость составляет 4,4 на 100 тыс. населения.

Значение норовирусной инфекции в кишечной патологии недооценено во всем мире. В странах, где созданы системы надзора за норовирусными инфекциями, эпидемические вспышки, вызываемые этим вирусом, регистрируются в 90 % случаев ОКИ небактериальной этиологии и являются главным этиологическим фактором внутрибольничных вспышек. По неустановленным причинам циркуляция норовирусов резко активизировалась с середины 1990-х годов. В 2006 г. ВОЗ сообщила о пандемии норовирусной инфекции.

В Республике Беларусь норовирусы также являются одними из доминирующих этиологических агентов ОКИ вирусной природы. В настоящее время по распространенности и частоте вызываемых ими заболеваний среди детского контингента норовирусы уступают только ротавирусам, тогда как среди взрослых, особенно пожилых, они признаны главными этиологическими агентами ОКИ.

Норовирусная инфекция поражает все возрастные группы (рис. 22).

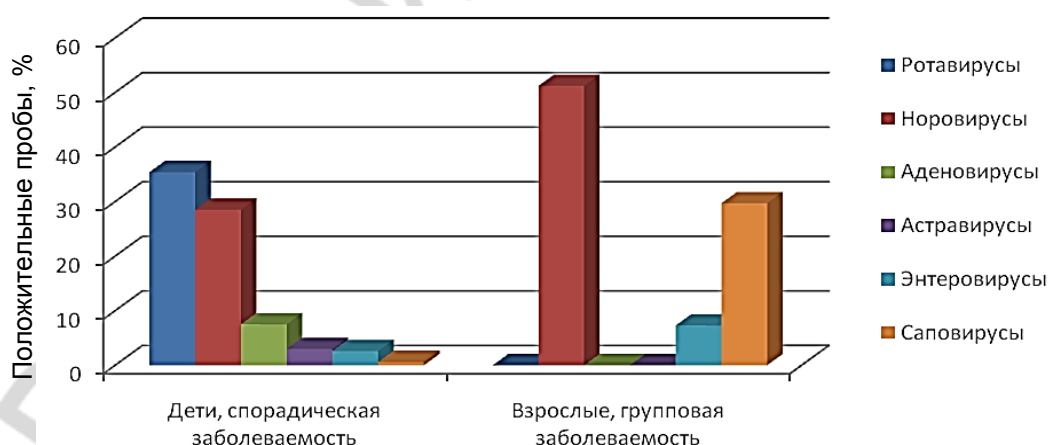


Рис. 22. ОКИ вирусной этиологии

Наиболее опасен вирус для физически ослабленных лиц, престарелых и детей. Восприимчивость к норовирусам повсеместная, сведения о появлении иммунитета после заболевания неопределенные. Согласно данным, представленным National Center for Infectious Diseases, у людей с III и IV группой крови выявлена повышенная сопротивляемость инфекции.

Патогенез и клиническая картина. *Инкубационный период* при норовирусной инфекции — от 10 до 72 часов. Попадая в организм, вирусы начинают размножаться в клетках слизистой оболочки тонкого кишечника. Это ведет к разрушению энтероцитов и появлению кишечных симптомов заболевания, которое проявляется в виде:

- тошноты, **рвоты** (фонтаном), которая является ведущим симптомом инфекции;
- **диареи** до 8–10 раз в сутки;
- болей в животе;
- иногда потери вкусовой чувствительности;
- повышения температуры тела до 37,5–38 °С;
- симптомов общей интоксикации, проявляющихся слабостью и бледностью кожных покровов;
- могут наблюдаться вялость, сонливость, общая слабость и боль в мышцах;
- редко возникает сильная дегидратация.

Заболевание начинается остро, симптомы рвоты и диареи проявляются сильно, что может оказывать травматичное действие на психику пациентов. В большинстве случаев (65 %) регистрируется легкое течение болезни, среди госпитализированных больных преобладают среднетяжелые формы (69 %). Почти у $\frac{1}{3}$ пациентов выявляется катаральный синдром (насморк, кашель, гиперемия зева). У детей с норовирусной инфекцией нередко развиваются бронхоолиты. Чаще норовирусная инфекция протекает в форме гастроэнтерита (63 %), реже — в форме гастроэнтероколита. Отличительной чертой симптоматики *внутрибольничных вспышек* норовирусного гастроэнтерита в Российской Федерации следует считать отсутствие температурной реакции у $\frac{1}{2}$ больных, ее кратковременный характер (41,3 % больных), слабый интоксикационный синдром и более редкую в сравнении со спорадическими случаями рвоту (45–56 %).

Принцип лечения. Госпитализация детей и лиц пожилого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы должна осуществляться в ближайшие часы от начала болезни, независимо от тяжести ее течения, в связи с возможным развитием осложнений.

Специфического лечения нет. Основным принципом лечения норовирусной инфекции — восполнение потерь жидкости и электролитов, диетотерапия.

Прогноз. В отличие от других энтеровирусных инфекций, прогноз, как правило, благоприятный, выздоровление наступает в течение 1–3 дней (у детей до 5), хотя разжиженный частый стул может сохраняться около недели. Исход болезни находится в прямой зависимости от клинической формы и тяжести развившихся осложнений, возраста и преморбидного состояния.

Иммунитет — типоспецифический, гуморальный и клеточный. Поскольку имеется много генотипов вируса, человек может несколько раз перенести норовирусную инфекцию.

По экспериментальным исследованиям на волонтерах доказано развитие кратковременного (6–14 недель) и долгосрочного (9–15 месяцев) гуморального иммунного ответа. Спустя 27–42 месяцев после перенесенной норовирусной инфекции возможно повторное заражение.

Профилактика. Специфической профилактики нет. Основная роль отводится *неспецифической профилактике* (рис. 23):

- соблюдение правил личной гигиены (тщательное мытье рук перед едой и приготовлением пищи, после туалета, смывание фекалий при закрытой крышке унитаза);
- тщательная обработка овощей и фруктов, употребление в пищу термически обработанных продуктов;
- не допускать инфицированных людей к приготовлению пищи;





Рис. 23. Неспецифическая профилактика норовирусной инфекции

- употребление гарантированно безопасной воды и напитков (кипяченая вода, напитки в фабричной упаковке);
- при купании в водоемах и бассейнах не допускать попадания воды в рот;
- изоляция заболевших;
- надевать перчатки и маску при общении с заболевшим человеком;
- поскольку возбудитель инфекций достаточно устойчив во внешней среде, для борьбы с инфекцией необходимо проводить регулярные текущие и генеральные уборки в помещении, при этом дезинфицировать нужно не только поверхности, но и воздух;
- помнить, что норовирус погибает при температуре выше 60 °С.

В настоящее время активно ведутся исследования, направленные на разработку профилактической *вакцины*. Используют 2 основных методических подхода — создание нереплицирующихся субъединичных вакцин на основе вирусоподобных частиц, сконструированных из капсидного белка, экспрессируемого в той или иной векторной системе, и создание съедобных вакцин на основе трансгенных растений (табак и картофель).

Результаты проведенных испытаний свидетельствуют о перспективности разработки профилактической вакцины против норовирусной инфекции.

Лабораторная диагностика. Норовирус относят к некультивируемым вирусам, поэтому клеточных моделей для выделения вируса не существует. Вследствие значительного антигенного разнообразия вируса серодиагностика не применяется. Выявление антигена с помощью ИФА не всегда эффективно из-за низкой

чувствительности метода (до 70 % у тест-систем III поколения), особенно в случае спорадических заболеваний.

Для лабораторного подтверждения диагноза используют лишь молекулярно-генетический метод — ПЦР со стадией обратной транскрипции.

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ (СЕМЕЙСТВО *RETROVIRIDAE*)

Этиология. ВИЧ-инфекция — антропонозная ретровирусная медленная инфекция. Возбудитель инфекции — ВИЧ, относится к семейству *Retroviridae* роду *Lentivirus*. Название семейства эти вирусы получили из-за наличия в их составе уникального фермента — обратной транскриптазы (ревертазы или РНК-зависимой ДНК-полимеразы).

История открытия. В 1981 г. в Атланте, штат Джорджия, в центре контроля за болезнями зарегистрировали новое заболевание, при котором погибали молодые люди, преимущественно мужчины, от тяжелой пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii* и саркомы Капоши. Эпиданализ выявил 4 группы риска: гомосексуалисты, наркоманы-героинисты, больные гемофилией, лица, бывавшие на Гаити.

Исследование иммунного статуса этих лиц показало наличие иммунодефицита (ИД), отсюда название болезни — **СПИД (*AIDS*) — синдром приобретенного иммунодефицита**. В 1983 г. Люк Монтанье в Институте Пастера в Париже из лимфоузлов больного с лимфаденопатией выделил вирус, назвав его *LAV*. В 1984 г. Роберт Галло в Национальном институте рака в США также выделил вирус от подобного больного, назвав его *HTLV-3*. При сравнении *LAV* и *HTLV-3* оказалась, что они идентичны.

В 1986 г. МКТВ назвал вирус *HIV* (ВИЧ).

В настоящее время различают ВИЧ-1 и ВИЧ-2. ВИЧ-1 имеет пандемическое распространение и является основным возбудителем ВИЧ-инфекции. ВИЧ-2 эндемичен для Западной и Центральной Африки.

Морфология. Вирус сложный, среднего размера (100–120 нм) (рис. 24).

Капсид имеет кубический тип симметрии. Суперкапсид состоит из внутреннего матричного белка *p17* (ВИЧ-1) либо *p18* (ВИЧ-2) кД, а также билипидного слоя, в который входят рецепторы-гликопротеиды: *gp41* кД и *gp120* кД (табл. 16).

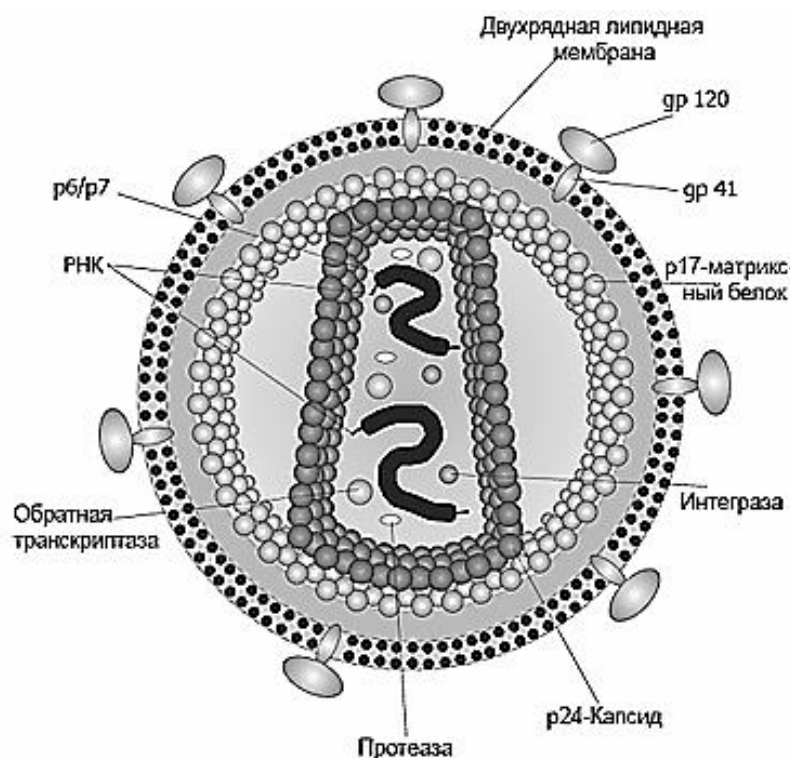


Рис. 24. Строение ВИЧ

Таблица 16

Характеристика генома и белков ВИЧ

Гены	Белки, молекулярная масса (кДа)	Место локализации, химическая природа, функция
Структурные: <i>gag</i> (<i>group specific antigen</i>) <i>pol</i> (<i>polimerase</i>)	Кодирует внутренние белки: <i>p6/p7</i> , <i>p9</i> , <i>p17</i> , <i>p24</i> . Кодирует белки: <i>p51/p66</i> , <i>p32</i> , <i>p10</i> , <i>p11</i> .	Нуклеокапсидные, капсидный, матриксный белки. Синтез ДНК, образование провируса: обратная транскриптаза; интеграна; протеаза.
<i>env</i> (<i>envelope</i> — оболочка)	<i>gp120</i> , <i>gp41</i> (продукты расщепления <i>gp160</i>)	Поверхностные (суперкапсидные) гликопротеины (рецепторная функция): <i>gp120</i> — находится на поверхности вириона; <i>gp41</i> — пронизывает его липидную оболочку

Окончание табл. 16

Гены	Белки, молекулярная масса (кДа)	Место локализации, химическая природа, функция
Регуляторные: <i>tat</i> , <i>rev</i> , <i>nef</i>		Обеспечивают регуляторные функции — отвечают за репликацию вируса, синтез регуляторных или структурных белков.
<i>vif</i> , <i>vpr</i> и <i>vpr</i> , <i>vpx</i>		Обеспечивают процессы репродукции и участие вируса в инфекционном процессе

Особенности генома. Геном представлен однонитевой +РНК — 2 молекулы (диплоидный геном), ассоциированные с ферментом ОТ и белками *p7*, *p9* кД. Диплоидный геном состоит из 9749 нуклеотидов. Нет гена *onc* (онкогенности). Высокая изменчивость (в 100 раз больше вируса гриппа), главными причинами которой являются ошибки ОТ.

Репродукция. Схема репродукции ВИЧ представлена на рис. 25.

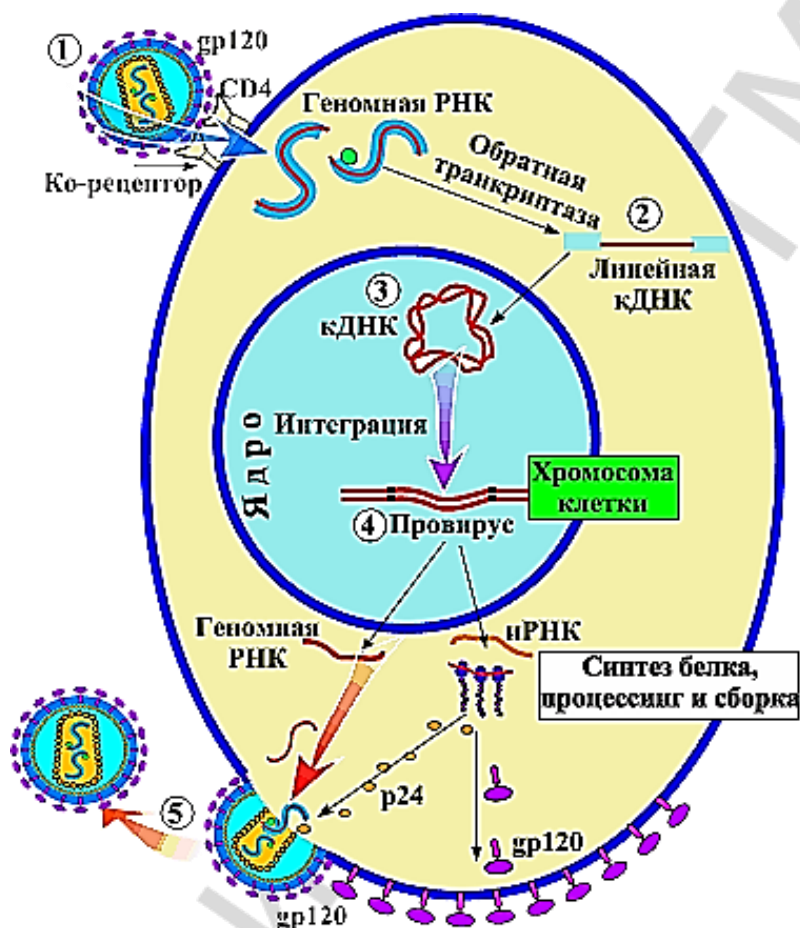


Рис. 25. Репродукция ВИЧ

Первая часть репродукции вируса:

1. Адсорбция ВИЧ на клетке-мишени, имеющей CD4+, поскольку CD4+ комплементарен белку *gp120* вируса. Основная клетка-мишень для вируса — Т-лимфоцит-хелпер, кроме него — макрофаги, моноциты, нервные клетки, клетки слизистой оболочки прямой кишки. *ВИЧ не поражает лимфоциты с маркером CD8+*.

2. Проникновение ВИЧ в клетку путем слияния суперкапсида с клеточной мембраной.

3. Депротенинизация.

4. Обратная транскрипция — синтез ДНК-копии: На геномной +РНК вируса с помощью обратной транскриптазы (ОТ) синтезируется комплементарная нить ДНК, которая удваивается, а затем с помощью

фермента интегразы встраивается в геном клетки хозяина в виде ДНК-провируса.

На этом этапе инфекция становится латентной, клетка будет нести инфекционное начало до конца своей жизни, передавая потомству.

Вторая часть жизненного цикла ВИЧ — производство новых вирионов. При активации гена *tat* на матрице ДНК-провируса идет синтез иРНК и белков-предшественников, которые с помощью протеаз расщепляются на функциональные белки. Затем происходит сборка вирионов и их выход путем почкования.

Патогенез ВИЧ-инфекции. *Источник инфекции:* больной СПИДом и носитель ВИЧ. Вирус в организме инфицированного человека содержится во всех биологических жидкостях: в крови, в сперме, в слюне, в моче, в материнском молоке, в поте и т. д. Особенно много вирионов в крови и сперме — 10^6 /мл. Инфицирующая доза — 10^4 вирионов.

Пути передачи ВИЧ: половой контакт, парентеральный, вертикальный.

Не доказана передача ВИЧ через посуду, одежду, пищу, воду, бассейны, сауну, при рукопожатиях, дружеских поцелуях, при кашле и чихании, при укусах насекомых.

Патогенез имеет две стадии:

1. Поражение иммунной системы.
2. Развитие оппортунистических инфекций и злокачественных опухолей.

Вирус избирательно поражает Т-хелперы, при этом сложная работа Т-киллеров, Т-супрессоров и В-лимфоцитов дезорганизуется. При гибели Т-хелперов Т-супрессоры начинают интенсивно размножаться, что ведет к подавлению иммунитета.

Клиническая картина. Стадии ВИЧ-инфекции:

1. Инкубационный период — от момента заражения до появления первых симптомов или антител. Продолжительность от нескольких недель до нескольких месяцев (в среднем — 6 месяцев, иногда 2–4 и более лет).

2. Острая ВИЧ инфекция развивается в 50–90 % случаев и характеризуется затяжной лихорадкой, гриппоподобным синдромом, лимфаденопатией и др. Длительность — от нескольких дней до нескольких месяцев.

3. Латентная (бессимптомная) — может длиться годами (в среднем 2 года).

4. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия — характеризуется системным увеличением лимфатических узлов всех групп, частыми ОРВИ, может развиваться туберкулез и др. инфекции.

5. СПИД-ассоциированный симптомокомплекс:

- ПреСПИД — немотивированная потеря массы тела, затяжная лихорадка, длительная диарея, хроническая усталость, ночная потливость.
- СПИД.

Оппортунистические инфекции и опухоли при СПИДе. При развитии СПИДа у пациентов регистрируются так называемые СПИД-ассоциированные заболевания, вызванные оппортунистическими возбудителями, которые, как правило, персистируют в организме человека (рис. 26).



Рис. 26. Оппортунистические инфекции и опухоли при СПИДе

СПИД-индикаторные болезни (по ВОЗ): кандидоз, пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз головного мозга; герпетическая инфекция (более 1 месяца), злокачественные опухоли: саркома Капоши и лимфома мозга и др. (рис. 27).

Лабораторная диагностика. При диагностике ВИЧ-инфекции используются 4 группы методов:

1. Определение наличия вируса, его антигенов или копий РНК в материалах от больного или ВИЧ-инфицированного.
2. Серологическая диагностика, основанная на выявлении специфических антител к поверхностным (*gp120* и *gp41*) и внутренним (*p18* и *p24*) белкам ВИЧ.

3. Выявление патогномоничных (специфических) для ВИЧ-инфекции изменений в иммунной системе.

4. Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций (СПИД-ассоциированных заболеваний).

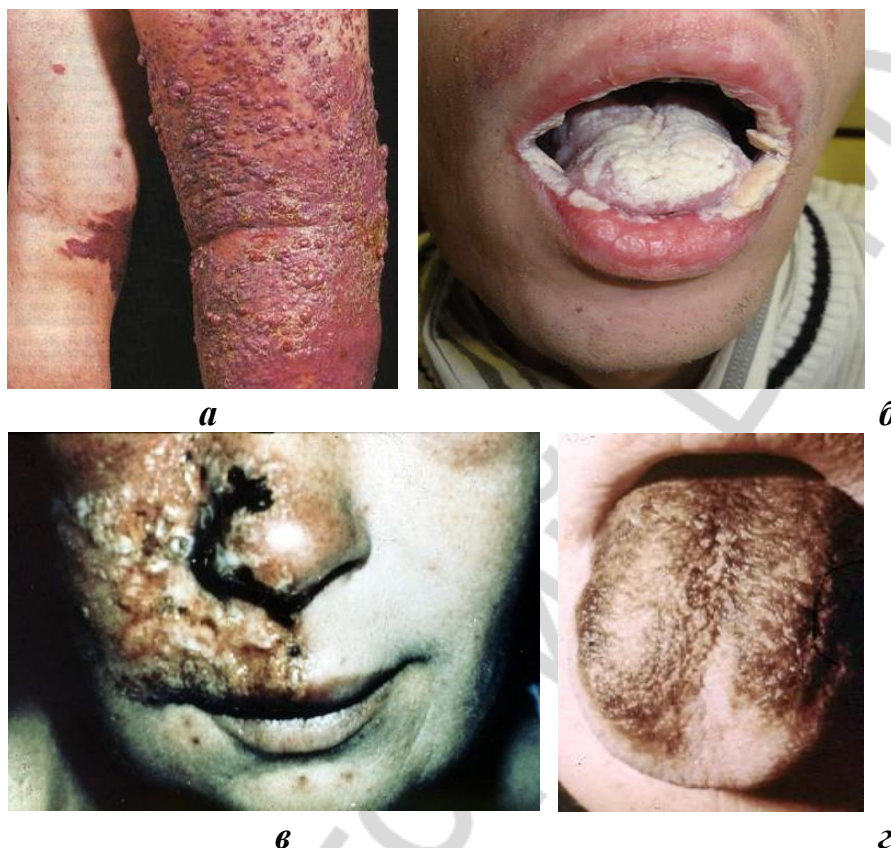


Рис. 27. СПИД-индикаторные болезни:
а — саркома Капоши; б — кандидоз; в — опоясывающий герпес; г — лейкоплакия языка

Вирусологическая диагностика. Материалом для выделения ВИЧ являются Т-лимфоциты крови, лейкоциты костного мозга, лимфатические узлы, ткани мозга, а также биологические жидкости — плазма крови, сперма, спинномозговая жидкость, моча, слюна.

Полученным материалом заражают перевиваемую культуру Т-лимфоцитов (H9). Индикацию ВИЧ в культуре клеток проводят по ЦПД (образование симпластов), а также методами иммунофлюоресценции, электронной микроскопии, по выраженной активности обратной транскриптазы. Современные методы исследования позволяют обнаружить один инфицированный лимфоцит на 1000 клеток.

Выявление вирусных антигенов в инфицированных Т-лимфоцитах осуществляют с помощью моноклональных антител.

В последние годы решающее значение для определения прогноза и тяжести ВИЧ-инфекции имеет определение количества копий РНК ВИЧ в плазме крови методом ПЦР, так называемая *вирусная нагрузка*. Если

у пациентов, не получающих терапии, вирусная нагрузка находится ниже предела определения (это менее 5000 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы), это свидетельствует об отсутствии прогрессирования или о медленном прогрессировании инфекции. Степень заразности при этом минимальная. Высокая вирусная нагрузка (более 10 000 копий РНК в 1 мл плазмы) у пациентов с числом *CD4*⁺-лимфоцитов менее 300 в 1 мл всегда свидетельствует о прогрессировании болезни.

Высокоспецифичные и чувствительные методы диагностики заболевания — определение РНК ВИЧ с помощью ПЦР, ОТ-ПЦР, ПЦР в режиме реального времени и амплификации нуклеиновых кислот *NASBA* (*Nucleic Acid Sequence Based Amplification*). Материалом для исследования служат биологические жидкости, содержащие возбудитель.

Серологическая диагностика. В настоящее время получила наибольшее распространение для массового обследования населения на ВИЧ-инфекцию. Материал для исследования — сыворотка крови.

С целью серологической диагностики СПИДа используют прежде всего ИФА со стандартными диагностическими иммуноферментными системами. Это скрининговый метод исследования.

Принцип метода основан на классическом варианте прямого ИФА.

Иммунсорбентом для антигенов ВИЧ являются полистироловые планшеты. В лунки планшета вносят испытуемую сыворотку в разведении 1 : 100 и проводят инкубацию. После связывания АГ с АТ следует трехкратное отмывание не связавшихся белков, а после этого в лунки вносят конъюгат антител к иммуноглобулинам человека с ферментной меткой. Образование специфического комплекса АГ+АТ выявляют внесением субстрата для фермента (раствор ортофенилендиамина и перекиси водорода). В результате окраска среды меняется пропорционально количеству антител. Результаты исследования учитывают на спектрофотометре. Сыворотки крови, имеющие вирусспецифические антитела по данным ИФА, в дальнейшем необходимо исследовать методом иммунного блоттинга.

Иммунный блоттинг является подтверждающим тестом, так как позволяет выявить антитела к различным белкам ВИЧ. Он основан на предварительном фракционировании по молекулярной массе (разделении) белков ВИЧ электрофорезом в полиакриламидном геле с последующим перенесением антигенов на мембрану из нитроцеллюлозы. Затем на мембрану наносится испытуемая сыворотка. При этом специфические антитела образуют комплекс с конкретным АГ (*gp120*, *gp41*, *p24*, *p18*). Заключительный этап исследования — выявление антител к различным белкам ВИЧ. Для этого в систему добавляют антитела против белков человека, меченые ферментом или радиоизотопной меткой. Таким образом, в сыворотке пациента в положительном случае выявляют

вируспецифические антитела ко всем или к большинству антигенов ВИЧ.

АТ к ВИЧ обнаруживают уже через 1–1,5 месяца после заражения, их определяют у 97 % и 99 % инфицированных в течение 3 и 6 месяцев соответственно. Поскольку определение АТ к ВИЧ обязательно проводят у пациентов при стационарном лечении, беременных, доноров, пациентов групп риска, работников ряда профессий (медики, работники торговли, детских учреждений и др.), диагноз «ВИЧ-инфекция» чаще ставят на ранних стадиях заболевания при отсутствии каких-либо клинических проявлений.

Оценка иммунного статуса. Исследование направлено на выявление:

- 1) соотношения $CD4^+/CD8^+$ клеток (в норме — 2 и более, при СПИДе — 0,5 и менее);
- 2) содержания $CD4^+$ клеток (< 200 клеток/мл);
- 3) наличия одного из лабораторных признаков, включающих анемию, лейкопению, тромбоцитопению, лимфопению;
- 4) повышения концентрации IgA , IgG и ЦИК в сыворотке крови;
- 5) снижения пролиферативного ответа лимфоцитов на Т-клеточные митогены;
- 6) отсутствия кожной реакции ГЗТ на несколько анамнестических антигенов.

Зараженные ВИЧ-инфекцией подлежат регулярному (каждые 3–6 месяцев и чаще) лабораторному и клиническому обследованию для оценки развития болезни и выявления СПИД-ассоциированных заболеваний. При положительных тестах на ВИЧ-инфекцию рекомендуют обязательное обследование на сифилис, гепатит В и С, туберкулез, ИППП.

Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций (СПИД-ассоциированных заболеваний).

Лечение. Лечение ВИЧ-инфекции является комплексным и включает высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), иммуномодулирующую и иммунозаместительную терапию, лечение оппортунистических инфекций и опухолей.

ВААРТ включает ингибиторы обратной транскриптазы (производные тимидина — азидотимидин, и других нуклеотидов), ингибиторы протеазы ВИЧ, ингибиторы ОТ — нуклеозидные аналоги. Излечить ВИЧ-инфекцию (СПИД) пока невозможно, но лечение продлевает жизнь пациента и улучшает ее качество, обеспечивает более длительную работоспособность.

Профилактика. Специфическая профилактика ВИЧ-инфекции пока не разработана, хотя продолжаются интенсивные исследования по созданию вакцины.

В настоящее время основной является неспецифическая профилактика, мероприятия которой можно разделить на 2 группы:

I. Общегосударственные (медицинские):

- создание научных учреждений для изучения вируса;
- разработка вакцины, средств для лечения;
- тщательный отбор доноров крови, спермы, органов и тканей;
- тестирование крови доноров на ВИЧ;
- предупреждение инфицирования ВИЧ в ЛПУ: однократное использование медицинских инструментов, строгое соблюдение режима стерилизации и дезинфекции приборов многоразового применения, использование медперсоналом средств индивидуальной защиты;
- предупреждение передачи ВИЧ от матери ребенку: обследование всех беременных на ВИЧ, своевременное лечение ВИЧ-инфицированных беременных, контроль деторождения у ВИЧ-инфицированных женщин, отказ от грудного вскармливания при наличии ВИЧ-инфекции у кормящей матери;
- ранняя диагностика, создание кабинетов для анонимного обследования на ВИЧ-инфицирование;
- контроль за группами риска;
- предупреждение распространения ВИЧ-инфекции среди наркопотребителей;
- проведение санитарно-просветительной работы среди населения.

II. Индивидуальные:

1. Основа профилактики заражения ВИЧ — безопасное сексуальное поведение, которое предполагает:

- наличие постоянного полового партнера;
- отказ от беспорядочных половых связей;
- исключение случайных сексуальных контактов без средств защиты.

2. Использовать средства индивидуальной защиты при половых контактах.

3. Избегать контактов с кровью инфицированных людей.

ПОКСВИРУСЫ (СЕМЕЙСТВО *POXVIRIDAE*)

Семейство *Poxviridae* — большое семейство крупных (300×450 нм), имеющих суперкапсид, двухцепочечных ДНК-геномных вирусов, способных инфицировать животных, птиц и насекомых. Семейство подразделяется на два подсемейства — *Entomopoxvirinae* (вирусы насекомых) и *Chordopoxvirinae* (вирусы позвоночных). В составе семейства 11 родов вирусов (8 из которых инфицируют позвоночных, 3 — беспозвоночных). Вирусы позвоночных характеризуются наличием группоспецифического поверхностного нуклеопротеина. Известно только 2 вируса человека —

Variolla, или *Smallpox virus*, относящийся к роду *Orthopoxvirus*, и *Molluscum contagiosum*, относящийся к роду *Molluscipoxvirus*. Другие вирусы в природе имеют ограниченный круг хозяев. Вместе в тем, многие вирусы животных и птиц при определенных условиях могут инфицировать и человека. В обычных условиях при инфицировании человека они вызывают локальные поражения или abortивную инфекцию (табл. 17).

Таблица 17

Вирусы подсемейства *Chordopoxvirinae*, способные инфицировать человека

Вирусы	Таксономия	Хозяин	Заражение	Вызываемые заболевания
<i>Orthopoxvirus</i>				
Variola virus	VARV	человек	воздушно-капельный, контактный	натуральная оспа, генерализованная инфекция
Monkeypox virus	MPXV	белки, обезьяны, человек	контактный	оспоподобное
Vaccinia virus	VACV	коровы, человек	контактный	локальные кожные поражения
Cowpox virus	CPXV	грызуны, коты, коровы, человек	контактный	локальные кожные поражения
<i>Parapoxvirus</i>				
Orf virus	ORFV	овцы, человек, жвачные	контактный	локальные кожные поражения
Bovine popular stomatitis virus	BPSV	крупный рогатый скот, человек	контактный	локальные кожные поражения, папулезный стоматит
<i>Yatapoxvirus</i>				
Yato monkey tumor virus	YMTV	грызуны, приматы, человек	трансмиссивный	локальные кожные поражения
<i>Molluscipoxvirus</i>				
Molluscum contagiosum virus	MOCV	человек	контактный, половой	множественные узелковые поражения

Поксвирусы являются хорошими векторами, экспрессирующими чужеродные антигены, и могут быть использованы при разработке новых вакцин против натуральной оспы. Кроме того, они более приемлемы для генно-инженерных работ, т. к. реплицируются в цитоплазме. Строение их вириона необычно, и по данному критерию они существенно отличаются от других ДНК-вирусов.

Морфология. Поксвирусы — крупные кирпичеподобной формы вирусы. Например, вирус вакцины, использующийся в качестве модели семейства, имеет размер 350 × 370 нм. Известно две его формы — внутриклеточная и внеклеточная. Внутриклеточная форма имеет липидсодержащую поверхностную мембрану и высвобождается из

инфицированной клетки путем ее разрушения. Внеклеточная форма содержит второй липидный слой, окружающий вирион, включающий поверхностные гликопротеины, которые отсутствуют у внутриклеточных форм. Сердцевина вириона гантелеобразной формы, содержит одно или два боковых тельца. Она представлена комплексом ДНК с белком. Вирион содержит более 30 структурных белков.

Геном. Поксвирусы обладают геномом огромного размера — от 130 до 380 тыс. п.н., кодирующей сотни белков. Геном — двухцепочечная, линейная ДНК. Концы молекулы ДНК ковалентно соединены, так что, в сущности, геном поксвирусов — одноцепочечная циркулярная молекула, комплементарная самой себе на значительном протяжении. Концы генома содержат инвертированные терминальные повторы, участвующие в его репликации. Он кодирует более 100 полипептидов, образующих три разные структуры — сердцевину, латеральные тельца и перикапсид.

Репликация. Поксвирусы инфицируют организм хозяина, проникая через эпителий кожи или слизистые респираторного тракта. Вслед за инфицированием вирус реплицируется локально в клетках эпителия, что сопровождается локальными патоморфологическими изменениями, выявляемыми при окраске по Романовскому–Гимзе (эозином с гематоксилином).

Процесс репликации вируса занимает от 37 до 75 часов. Для вируса вакцины он длится 12–24 часа. Основные закономерности о репликации поксвирусов получены в культуре клеток на модели вируса вакцины. Репликация ДНК и сборка вирионов происходит в цитоплазме. Поэтому геномом кодируются ферменты, необходимые для репликации ДНК, продукции мРНК (ДНК- и РНК-полимеразы, поли-А полимеразы обмена нуклеотидов, ферменты кэпинга, протеинкиназы, ДНК-топоизомеразы), а также ферменты биосинтеза структурных белков и белков, интерферирующих с факторами защиты организма. В цитоплазме выявляются электронноплотные области, содержащие вирусную ДНК и белки. Предшественник ДНК упаковывается в вирион, формируя его сердцевину, и конденсирует вокруг себя белки. Внутриклеточные формы вирионов являются инфекционными, окружены липидной оболочкой. Внеклеточные формы имеют еще одну дополнительную липидную оболочку. В инфицированных клетках выявляются три области: В-область, базофильная, или тельца Гварниери (место синтеза ДНК); А-область, ацидофильная — скопление вирионов и область протеинового матрикса, представленного полипептидом 160 кД. Репликация МОСV в эпителии кожи сопровождается образованием

уникальных эозинофильных цитоплазматических включений гранулярного типа, названных тельцами контагиозного моллюска.

Патогенез. В начале инфекции вирус реплицируется локально, затем распространяется лимфогенно и приводит к генерализации процесса. При первичной вирусемии он переносится в паренхиматозные органы — печень и селезенку. После репродукции в клетках этих органов огромные количества вирионов вновь возвращаются в кровеносную систему и вторичная вирусемия сопровождается поражением почек, легких, ЖКТ, кожи и/или других органов. Вторичная репродукция вируса ведет к формированию классической для натуральной оспы сыпи на коже и слизистых, развитию макулопапулезных поражений. Особенно сильны поражения кожи на лицевой части головы. Эти поражения — оспины — остаются в виде своеобразных отметин на всю жизнь. Характерными клиническими проявлениями являются головная боль, лихорадка, мышечная боль, поражения ЦНС. Они обусловлены формированием множественных очагов поражений, сопровождающихся гемorragиями, отеками и некрозом клеток. Возможно развитие и вторичной волны лихорадки, обусловленной бактериальной вторичной инфекцией. Установлено наличие двух штаммов вируса натуральной оспы — *Variolla major* (классический) и *Variolla minor*, или алястрим.

Геном поксвирусов кодирует множество белков, взаимодействующих (интерферирующих) с клетками и молекулами хозяина и не участвующих в процессах репликации. Эти белки индуцируют неспецифические механизмы противовирусной защиты хозяина или важные молекулярно-клеточные механизмы патогенеза болезни. Как правило, они способны активировать систему комплемента, стимулировать образование больших количеств цитокинов: интерферонов, фактора некроза опухолей, ИЛ-1.

Пути передачи. Вирус натуральной оспы является исключительно антропонозным. В историческом аспекте натуральная оспа может рассматриваться в качестве болезни цивилизации прошлого. Вирус получен человеком от домашних или диких животных, или предков человека. Источник инфекции — больной человек. Инфицирование происходит воздушно-капельным и контактным путями, через поврежденную кожу или слизистые. Наибольшую опасность представляют больные в первые 8–10 суток высыпаний. Однако опасность инфицирования сохраняется до отпадения корок. Вирус контагиозного моллюска передается половым и контактным путями, а также посредством полотенец, бассейна.

Заболевания. *Классическая форма оспы (Variola major).* Инкубационный период натуральной оспы составляет 5–15 суток. Могут быть и молниеносные формы. Продромальный период составляет 2–4 суток, стадия высыпаний — 4–5 суток, формирование пустул (нагноения)

— 7–10 суток, выздоровление длится 20–30 суток. По степени тяжести выделяют тяжелую (геморрагическую, сливную), средней тяжести и легкую (без сыпи и вариолоид) формы. Особенной чувствительностью к вирусу натуральной оспы обладают лица с нарушенной (компрометированной) функцией иммунной системы и первичными иммунодефицитами. Летальность достигает 30 %.

Вариолез (*Variolla mitigata*) (вариолоид) — это атипичное течение натуральной оспы у привитых с неполноценным протективным иммунитетом. Встречается примерно у 5 % привитых. Характеризуется более коротким и легким течением.

Алястрим (*Variolla minor*) — легкая форма заболевания, протекающая с наличием экзантематозных высыпаний и низкой летальностью (менее 1 %).

Эрадикация натуральной оспы. В начале XX века заболеваемость натуральной оспой в Беларуси составляла 300–400 случаев на 100 000 населения. Благодаря созданию отечественной вакцины и внедрению в практику здравоохранения системы иммунопрофилактики натуральная оспа в Беларуси была ликвидирована в 1928 г. Человечеству понадобилось еще более 50 лет для ее эрадикации в глобальном масштабе (ВОЗ с 1960 г. интенсивно осуществляла программу ликвидации заболевания и эрадикации данного вируса из циркуляции в популяции человека). Последний случай заболевания был зарегистрирован в 1977 г. в Сомали. В 1978 г. натуральная оспа была ликвидирована в этом последнем очаге, а в 1980 г. ВОЗ официально подтвердила свершение этого важного события. В настоящее время вирус натуральной оспы хранится в двух лабораториях — в центре по борьбе с инфекционными заболеваниями в США (CDC, Атланта) и НИИ вирусологии «Вектор» в России (Новосибирск). Вместе с тем, в мире остается опасность новой интродукции вирусов оспы в популяцию человека. Эта опасность исходит из возможности перехода вируса обезьян на популяцию человека. За последние годы известны многократные случаи оспоподобных заболеваний человека, обусловленных этим вирусом (более 60 человек, до 9 пассажиров). Периодически отмечаются вспышки заболевания, вызванные этим вирусом в колониях обезьян с летальным исходом. Не исключается возможность интродукции вируса коровьей оспы и других поксвирусов. Данные вирусы также поражают грызунов и домашних кошек и могут передаваться человеку. В последние годы существенно возросла угроза использования этих вирусов в качестве биологического агента терроризма.

Иммунитет. Грандиозным следствием борьбы человека с оспой явилась разработка в XVIII веке техники вариоляции. Она заключалась в

чрезкожном или интраназальном инфицировании здорового восприимчивого индивидуума детритом сухих отпадающих корок участков оспенных поражений, содержащих вирус натуральной оспы. Этот способ иммунизации характеризовался относительно низкой летальностью (1–2 %) и более легким течением заболевания. Однако массового и повсеместного применения он не нашел. Эдвард Дженнер создал концепцию вакцинации людей детритом оспенных корок коров, содержащих вирус вакцины, т. е. вирус коровьей оспы. Применение метода на практике и его популяризация были весьма продуктивны. В 1796 г. он таким образом публично иммунизировал мальчика Джеймса Фиппса, а затем инфицировал его вирулентным вирусом натуральной оспы и показал тем самым развитие резистентности организма ребенка к последнему. Таким образом, Э. Дженнер предложил способ иммунизации и вирус вакцины. Протективный эффект вируса вакцины объясняется наличием перекрестно реагирующих антигенов в составе этих близкородственных патогенов. В последующем в соответствии с методом Дженнера стали готовить раствор, содержащий вирус вакцины, каплю раствора наносили на поверхность кожи в области плеча правой руки и скарифицировали ее. Вирус внедрялся в поврежденный участок кожи, реплицировался локально, вызывал воспалительную реакцию, поражение кожи

и образование рубца. В результате этого развивался иммунитет против вируса натуральной оспы. Иммунизация вирусом вакцины оказалась более безопасной и весьма эффективной. Основной формой иммунитета является протективный гуморальный иммунитет, обусловленный биосинтезом вирусспецифических антител классоспецифичности IgM и IgG. В период эрадикации натуральной оспы в мире вирусом вакцины ежегодно иммунизировали миллионы людей. Этот опыт показал, что формируемый иммунитет обеспечивает эффективную защиту населения, резко снижает заболеваемость и особенно летальность, но он не абсолютен. У лиц с ослабленной функцией иммунной системы или иммунодефицитными состояниями вирус вакцины способен к системному распространению, генерализации процесса и развитию оспоподобного заболевания, зачастую осложняющегося энцефалитом.

Лабораторная диагностика. Материал для исследования. Об установлении случая натуральной оспы необходимо незамедлительно сообщить в министерство здравоохранения и ВОЗ. Пациент должен быть помещен в условия, соответствующие уровню биологической безопасности 4 (УББ-4). Лица, близко контактировавшие с больным, также должны быть изолированы. Соответственно забор материала для исследований, его транспортировка и лабораторные исследования также должны выполняться в условиях, обеспечивающих УББ-4. В

биологическом материале вирус остается инфекционным в течение нескольких недель. Объектами для исследования являются биопсийный материал из элементов кожных макуло-папулезных и везикулезно-пустулезных высыпаний, жидкость из участков повреждения, корки. Материал помещают в пробирки, содержащие поддерживающую питательную среду. Короткое время пробы биологического материала можно хранить при 4 °С, но предпочтительнее — при –70 °С. При пересылке биологического материала необходимо руководствоваться правилами, разработанными ВОЗ для транспортировки биологических агентов особой опасности.

Методы исследований. С целью идентификации и дифференциации видов поксвирусов используют вирусологический, морфологический (включая электронную микроскопию), серологический, молекулярно-биологический и экспериментальный методы.

Для *вирусологической диагностики* используют заражение 12-дневных куриных эмбрионов и культуры клеток Vero. В процессе репродукции в эпителии аллантоисной оболочки поксвирусы образуют характерные повреждения в виде бляшек (оспины). При культивировании на культуре клеток Vero они вызывают ЦПД. Характер повреждений и предельная температура репродукции вируса позволяют проводить предварительную дифференциацию поксвирусов.

Гистологическое исследование биоптатов из участков поражения кожи также является информативным. При этом выявляется гиперплазия эпидермиса, пенетрация кератиноцитов в дерму. Препараты окрашиваются гематоксилином и эозином. Методом световой микроскопии окрашенных мазков выявляют тельца Пашена–Гварниери (овальные околядерные ацидофильные включения). Реакция иммунофлюоресценции используется для выявления вирусных антигенов в мазках-отпечатках. Электронная микроскопия — хороший и быстрый метод выявления поксвирусов. Морфологическая дифференциация вирусов основана на форме и размерах вирусных частиц. Они существенно варьируют по размеру (от 140–230 нм до 210–380 нм). Иммуноэлектронная микроскопия повышает диагностическую значимость.

Серологическая диагностика используется в качестве ретроспективного метода. Четырехкратное увеличение титров вируснейтрализующих антител в период острой фазы и фазы реконвалесценции является важным диагностическим критерием. В этих целях может использоваться иммуноферментный анализ и метод блоттинга.

Молекулярно-биологический анализ с помощью ПЦР и секвенирование ДНК генома поксвирусов также используются в этих

целях. Значение молекулярно-биологических подходов и их сочетание с другими методами значительно повышает эффективность диагностики.

Профилактика и лечение. В связи со всевозрастающей угрозой возможности использования вируса натуральной оспы в качестве оружия биотерроризма, а также возможностью интрадукции вирусов животных (обезьян, коров или грызунов) в человеческую популяцию значение специфической иммунопрофилактики и химиопрофилактики существенно возрастает. Для иммунопрофилактики используют живые вакцины. Состояние невосприимчивости развивается через 7–10 дней после иммунизации, а протективный иммунитет сохраняется в течение 3–5 лет. В соответствии с декларацией ВОЗ о ликвидации натуральной оспы вакцинация людей против нее с 1980 г. прекращена повсеместно. В связи с угрозой биотерроризма США планируют изготовить более 200 млн доз вакцины. В 2002 г. проведена иммунизация группы риска в США и Великобритании, создаются запасы вакцины в других странах. Ведутся исследования по разработке новых вакцин. В целях экстренной иммунопрофилактики и иммунотерапии заболевания может применяться противооспенный иммуноглобулин. Средства химиотерапии и химиопрофилактики ограничены и в настоящее время интенсивно разрабатываются. Метисазон — основной противооспенный химиопрепарат.

ВИРУСЫ ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА (СЕМЕЙСТВО *HERPESVIRIDAE*)

Среди вирусных инфекций герпетические вирусы занимают одно из ведущих мест в силу повсеместного распространения, многообразия проявлений, хронического течения, а также различных путей передачи вирусов. Герпесвирусы могут находиться в организме человека с нормальной иммунной системой бессимптомно, а у людей с иммуносупрессией вызывают тяжелые заболевания со смертельным исходом. Герпетические заболевания входят в число наиболее распространенных и плохо контролируемых инфекций человека.

Название семейства происходит от греческого слова «*herpein*» — ползти, расползаться. В состав семейства включено более 100 вирусов, поражающих человека, животных и птиц.

В настоящее время выделено 8 вирусов герпеса человека, которые распределены на 3 подсемейства (табл. 18).

Таблица 18

Классификация герпесвирусов человека

Подсемейство	Род	Виды	Вызываемые заболевания
<i>Alphaherpesvirinae</i>	<i>Simplexvirus</i>	<i>Herpes simplex</i>	Лабиальный герпес, стоматит, конъюнктивит, энцефалит и др.
		<i>HSV 1</i> (ВПГ-1)	
	<i>HSV 2</i> (ВПГ-2)	Генитальный герпес	
	<i>Varicellovirus</i>	<i>Varicella-zoster</i>	Ветряная оспа, опоясывающий

		VZV (ВГЧ-3)	герпес (лишай)
<i>Bethaherpesvirinae</i>	<i>Cytomegalovirus</i>	CMV (ВГЧ-5)	Цитомегаловирусная инфекция, мононуклеоз, гепатиты, пневмонии, врожденная ЦМВИ, поражение В-клеток у лиц с иммуносупрессией
	<i>Roseolovirus</i>	HHV-6 (ВГЧ-6)	Рассеянный склероз, экзантема, синдром хронической усталости, лихорадка легкой формы, лимфома мозга
		HHV-7 (ВГЧ-7)	Экзантема, лихорадка легкой формы, синдром хронической усталости
<i>Gammaherpesvirinae</i>	<i>Lymphocryptovirus</i>	<i>Epstein-Barr virus EBV</i> (ВГЧ-4)	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Беркитта, назокарцинома, Т-клеточная лимфома
	<i>Rhadinovirus</i>	HHV-8 (ВГЧ-8)	Саркома Капоши

Вирусы подсемейства *Alphaherpesvirinae* характеризуются коротким циклом репродукции с цитопатическим эффектом в клетках инфицированных культур. Вирусы подсемейства *Bethaherpesvirinae* отличаются строго выраженной патогенностью для одного вида хозяев. У вирусов подсемейства *Gammaherpesvirinae* отмечается строго выраженный тропизм к В- или Т-лимфоцитам, в которых они длительно (пожизненно) персистируют, периодически вызывая обострение заболеваний, являясь источником внутрибольничных инфекций (ВБИ).

Морфология. Вирус сферической формы. Размеры вириона варьируют от 140 нм до 210 нм (рис. 28). Организация вириона сложная. Капсид имеет кубический тип симметрии и состоит из 162 капсомеров. Суперкапсидная оболочка представлена «тегументом» (электронноплотный материал, расположенный вокруг капсида) и оболочкой, образующейся из мембраны зараженной клетки. На суперкапсиде имеются гликопротеиновые шипики. Геном представлен двунитевой линейной ДНК, содержащей короткий (18 %) и длинный (82 %) компоненты, ковалентно связанные друг с другом. Имеет более 80 генов, кодирующих около 250 белков.



Рис. 28. Строение вириона *Herpesviridae*

Репродукция. Проникновение вируса в клетку происходит путем рецепторного эндоцитоза. Оболочка вириона, прикрепившись к рецепторам клетки, сливается с клеточной мембраной. Освободившийся нуклеокапсид доставляет в ядро клетки ДНК вируса. Далее происходит транскрипция части вирусного генома (с помощью клеточной ДНК-зависимой РНК-поли-меразы); образовавшиеся мРНК проникают в цитоплазму, где транслируются самые ранние а-белки, регулирующие собственный синтез. Затем синтезируются ранние р-белки — ферменты, включая вирусную ДНК-зависимую ДНК-полимеразу и тимидинкиназу, участвующие в репликации геномной ДНК вируса. Поздние у-белки являются структурными белками, включая капсид и гликопротеины (А, В, С, D, E, F, G, X) вируса. Гликопротеины диффузно прилегают к ядерной оболочке клетки. Формирующийся капсид заполняется вирусной ДНК и почкуется через модифицированные мембраны ядерной оболочки. Перемещаясь через цитоплазму, вирионы выходят из клетки путем экзоцитоза или лизиса клетки.

Пути заражения. В большинстве случаев первичное и повторное заражение происходит воздушно-капельным путем, при прямом контакте или через предметы обихода и гигиены (общие полотенца, носовые платки и т. п.). Доказаны также оральный, генитальный, орогенитальный, трансфузионный (при переливании крови), трансплацентарный (от матери к плоду), трансплантационный (при пересадке органов) пути передачи.

Важное свойство герпесвирусов — это способность после первичного попадания в организм в детском возрасте пожизненно там находиться

и реактивироваться под влиянием различных провоцирующих факторов, к которым относятся переохлаждение, стресс, солнечный загар, инфекции, менструации.

Резистентность. Вирус «жизнеспособен» в окружающей среде при нормальной температуре и влажности в течение 24 часов. Герпесвирусы

термолабильны: инактивируются при 50–52 °С в течение 30 мин, при 37 °С — в течение 10 ч. Способны длительно сохраняться при низких температурах, особенно при –70 °С. На металлических поверхностях (монеты, дверные ручки, водопроводные краны) герпесвирусы выживают в течение 2 ч, на пластике и на дереве — до 3 ч.

Роль в патологии. Патогенез. Основные входные ворота для вируса — кожа и слизистые оболочки. Чаще вирус вызывает бессимптомную или латентную инфекцию.

Различают первичный и рецидивирующий герпес.

При первичной инфекции инкубационный период составляет 2–12 сут. Обычно появляются покраснения (макула), затем утолщение — папула, которая наполняется жидкостью — везикула с дегенерацией эпителиальных клеток. Верхушка везикулы через некоторое время вскрывается, образуется язвочка, которая вскоре покрывается струпом, корочкой. Далее наступает заживление, если нет вторичного бактериального инфицирования.

Ядра инфицированных клеток содержат тельца Каудри (эозинофильные включения).

В патогенезе заболевания некоторые герпесвирусы проникают в нервные окончания чувствительных ганглиев и продвигаются вдоль аксона к телу нейрона. Репликация вируса в нейроне приводит к его гибели. При латентной инфекции вирусный геном содержится в нейронах, но клетки не погибают.

Латентная инфекция чувствительных нейронов — характерная особенность нейротропных герпесвирусов *VPP* и *VZV*. Большинство людей (70–90 %) являются пожизненными носителями вируса, который сохраняется в ганглиях, вызывая в нейронах латентную персистирующую инфекцию. При этом вирусная ДНК существует в виде свободных циркулярных эписом (около 20 копий в клетке). *VPP-1* обнаруживается в ганглиях тройничного и обонятельного нервов, а *VPP-2* — в сакральных ганглиях.

Реактивация герпесвирусов и обострение (рецидив) вызываются различными факторами, снижающими иммунитет (переохлаждение, лихорадка, травма, стресс, сопутствующие заболевания, УФ-облучение, лечение иммунодепрессантами и др.). В результате геном герпесвирусов проходит обратно по аксону к нервному окончанию, что способствует репликации вируса в эпителиальных клетках.

Иммунитет. Иммунитет в основном клеточный. Развивается ГЗТ. Организм человека реагирует на гликопротеины вируса, продуцируя цито-токсические Т-лимфоциты (CD8+), а также Т-хелперы (CD4+), активирующие В-лимфоциты с последующей продукцией специфических вирусней-трализирующих антител. Важную роль в ранней защите играют

ЕК-клетки. Антитела матери, передающиеся через плаценту, смягчают последствия неонатального герпеса.

Заболевания, вызываемые вирусами герпеса. *Вирус простого герпеса 1 (ВПГ-1)* вызывает хроническое заболевание, характеризующееся везикулярными высыпаниями на коже и слизистых. При генерализации инфекции поражаются многие органы и системы: ЦНС (энцефалиты, энцефаломиелиты); внутренние органы (легкие, печень, почки и др.). ВПГ-1 персистирует в ганглиях тройничного нерва.

ВПГ-1 вызывает поражения слизистых оболочек полости рта (стоматит, гингивит), кожи (герпес губ, носа, век, лица, рук), глаз (конъюнктивит, кератит, увеит, неврит зрительного нерва), ЦНС (энцефалиты); висцеральные формы.

Вирус простого герпеса 2 (ВПГ-2) персистирует в крестцовых ганглиях и вызывает генитальный герпес, герпес новорожденных, рак шейки матки и простаты.

Varicella-Zoster (ВГЧ-3) — этиологический агент ветряной оспы у детей и опоясывающего герпеса (опоясывающий лишай) у взрослых. Ветряная оспа — эпидемическое заболевание, передаваемое воздушно-капельным путем, характеризующееся лихорадкой, интоксикацией и распространенной везикулярной сыпью. Опоясывающий герпес обусловлен реактивацией латентного вируса, который остается в организме в нервных ганглиях грудного и поясничного отделов позвоночника после перенесенной в детстве ветряной оспы.

Цитомегаловирус (ЦМВ, ВГЧ-5) вызывает цитомегаловирусную инфекцию, характеризующуюся поражением внутренних органов и систем

с различными клиническими симптомами и формированием в пораженных тканях гигантских клеток с включениями, представляющими скопления незрелых вирионов и ядерного хроматина. Вся структура напоминает «совиный глаз». Цитомегалические клетки чаще обнаруживают при ЦМВ-инфекции в пораженных тканях, слюнных железах и почках.

Различают врожденную и приобретенную ЦМВИ. При врожденной ЦМВИ вследствие тератогенного действия вируса развивается микроцефалия, гидроцефалия, различные пороки развития. При заражении плода в более поздние сроки беременности характерна триада поражений: желтуха, гепатоспленомегалия и геморрагическая пурпура.

У взрослых и детей более старшего возраста ЦМВИ проявляется в виде мононуклеозоподобного синдрома, гепатита, пневмонии и других клинических форм. Инфекция чаще переходит в латентную форму. ЦМВИ

обостряется и тяжело протекает у лиц с иммунодефицитными состояниями.

Вирус герпеса человека типа 6 (ВГЧ-6) выделен из моноцитов периферической крови от пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Выделяют 2 разновидности ВГЧ-6: А и В. В Западной Европе с большей частотой выделяют ВГЧ-6В, который инфицирует Тh-лимфоциты, как и ВИЧ.

В настоящее время установлена роль ВГЧ-6 в злокачественной трансформации клеток при лимфоме мозга, саркоидозе, лимфогранулематозе. ВГЧ-6 может вызывать развитие острых гепатитов у детей и взрослых, а также выраженную экзантему у детей раннего возраста (ложная краснуха). У взрослых вызывает синдром хронической усталости. ВГЧ-6 выявляют в США у 60 % детей первого года жизни и у 80–90 % взрослых лиц.

Вирус герпеса человека типа 7 (ВГЧ-7) выделен из CD4+ лимфоцитов здоровых людей и от людей с синдромом хронической усталости. В США частота встречаемости ВГЧ-7 до 85 %. Это Т-лимфотропный вирус, обладающий способностью инфицировать CD4+ и CD8+ лимфоциты и незрелые Т-клетки. Полагают, что путь передачи может быть вертикальный, от матери к ребёнку, а также горизонтальный, через слюну. Отличается от ВГЧ-6 тем, что инфицирование ВГЧ-7 типа происходит в более позднем возрасте.

Вирус Эпштейна–Барр (ВГЧ-4) в зависимости от географического положения вызывает различные формы заболеваний. В странах с умеренным климатом, в том числе и в РБ, вызывает инфекционный мононуклеоз; у африканских детей — лимфому Беркитта (опухоль верхней челюсти или лимфосаркома); у китайских мужчин — назофарингиальную карциному; у лиц с иммунодефицитными состояниями — лимфомы.

Вирус герпеса человека типа 8 (ВГЧ-8) выделен от больных с саркомой Капоши.

Лабораторная диагностика. Для диагностики герпетических инфекций используют изоляцию вируса из клинического материала и методы экспресс-диагностики.

Вирусы выделяют из везикул, смывов крови, слюны, мочи, биоптатов, заражая куриные эмбрионы, культуры клеток и лабораторных животных. О количестве вируса судят по развитию характерного ЦПД в виде симпластов или развитию типичной симптоматики герпетической инфекции у заражённых животных.

Чаще используют методы экспресс-диагностики. *Метод флюоресцирующих антител (МФА)* основан на изучении препаратов в

люминесцентном микроскопе при использовании меченных хромогеном (ФИТЦ и др.) антител, которые позволяют определить в материале антигены вируса герпеса. Исследование длится 1–3 часа.

Иммунопероксидазный метод аналогичен МФА, однако при получении конъюгата используют фермент, чаще пероксидазу хрена.

Методы ИФА и РИА проводят по стандартной схеме.

Метод встречного иммуоэлектрофореза представляют собой одновременный электрофорез АГ и АТ в геле навстречу друг другу с противоположно заряженных полюсов, что позволяет проводить анализ в течение 30–90 минут.

Метод молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот для детекции герпесвирусной ДНК основывается на использовании радиоактивных зондов.

Метод ПЦР настолько чувствителен, что способен амплифицировать единичную молекулу ДНК в исследуемом материале. Используют в основном для детекции ВПГ-6, 7, 8 типов.

Иммуноэлектронная микроскопия очень эффективна в случае невозможности использования других методов.

АДЕНОВИРУСЫ (СЕМЕЙСТВО *ADENOVIRIDAE*)

Аде́новíрусы (греч. aden — железа) — группа простых ДНК-содержащих вирусов, включает два рода *Mastadenovirus* (аденовирусы человека и позвоночных) и *Aviadenovirus* (аденовирусы птиц).

Вирус впервые был выделен Rowe Huebner и Gilmore в 1953 г. из ткани аденоидов и миндалин детей (отсюда название вируса). Сейчас известно около 100 серотипов, из которых 49 инфицируют человека с развитием острых респираторных вирусных инфекций, характеризующихся симптомами поражения слизистой оболочки дыхательных путей, глаз, кишечника, а также лимфоидной ткани.

Морфология. Аденовирусы представляют собой сферические частицы диаметром от 70 до 100 нм, относятся к простым вирусам, у них отсутствует внешняя суперкапсидная липидная оболочка (рис. 29).

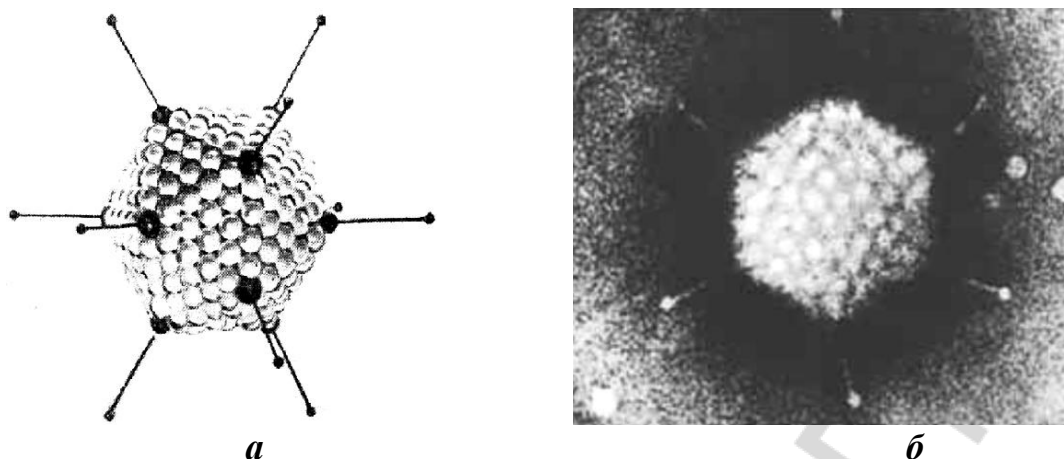


Рис. 29. Вирион аденовируса:
а — схема строения; *б* — электронограмма

Капсид построен из 252 капсомеров по кубическому типу симметрии в форме икосаэдра. От 12 вершин икосаэдра отходят булавовидные отростки, напоминающие нити, длиной 8–30 нм с головкой на конце — фибры, которые дают вирионам видимость спутника.

Нити являются прикрепительными белками и гемагглютинидами, отвечают за адгезию на чувствительных клетках. Вирион аденовируса содержит 11 полипептидов, из которых 9 являются структурными белками.

Геном аденовирусов заключен в капсид и содержит двунитевую линейную ДНК с молекулярной массой $20\text{--}29 \cdot 10^6$ Да, которая кодирует структурные и неструктурные белки. На основании гомологии ДНК и других свойств аденовирусы человека делят на шесть групп (А–F).

Антигенная структура. Для всех серотипов аденовирусов характерно наличие общего комплементсвязывающего антигена, представленного нуклеокапсидом вириона (родоспецифический антиген). Гликопротеиновые нити (фибры) являются типоспецифическими антигенами, обладают гемагглютинирующими свойствами.

Репродукция. Аденовирусы адсорбируются на поверхности чувствительных эпителиальных и лимфоидных клеток при помощи фибр. В клетку проникают путем рецепторного эндоцитоза. Депротенинизация капсида начинается в цитоплазме и заканчивается в ядре клетки, где освобождается вирионная ДНК с прикрепленным к ней ковалентно связанным терминальным белком, инициирующий репликацию ДНК.

Транскрипция генома и репликация вирусной ДНК происходят в ядре с использованием клеточных ферментов. Вируспецифические белки образуются в цитоплазме, а затем транспортируются в ядро. Сборка вирусных частиц происходит в ядре с образованием кристаллоподобных включений. В каждой клетке синтезируется несколько сотен вирусных частиц. Вирус выходит из клетки путем ее дегенерации и лизиса. Цикл репродукции аденовирусов в клетке продолжается 14–24 ч.

Эпидемиология. Аденовирусные инфекции распространены во всех странах мира. Эпидемические вспышки заболевания регистрируют на протяжении всего года, особенно часто зимой, и в виде спорадических случаев в тёплое время года. Наибольшее значение имеют 3, 4, 7, 8, 14, 21-й серологические типы аденовирусов.

Источником инфекции являются больные с острой инфекцией в течение первых двух недель заболевания или латентной аденовирусной инфекцией. Вирус выделяется в течение 50 дней и более. Инфекция передается воздушно-капельным, контактным, реже алиментарным путем («кишечные» аденовирусы).

Входные ворота — верхние дыхательные пути. Инкубационный период от 1 до 13 дней. Установлено выделение большого количества вирусов из кишечного тракта, куда они заносятся из верхних дыхательных путей или с кровью и способны размножаться в эпителии кишечника.

Аденовирусы чаще поражают детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет (инфицируется до 30–60 % детей). Дети до 6 месяцев не восприимчивы к инфекции в связи с наличием трансплацентарного иммунитета, полученного от матери. Инфицированию способствует тесное общение детей в организованных коллективах.

Строение вириона обуславливает относительно высокую устойчивость аденовирусов к действию физических и химических факторов. Они способны длительное время сохранять инфекционность во внешней среде. В обычных условиях вирус сохраняется до 2 недель, при 4 °С — 2 месяца, длительно — при замораживании и лиофилизации. Устойчивы к эфиру, хлороформу и детергентам. Инактивируется через несколько минут при температуре выше 56 °С, мгновенно — при кипячении, УФ-облучении и обработке дезрастворами.

Патогенез. Патогенез аденовирусных инфекций изучен недостаточно. Важным этапом патогенеза аденовирусных инфекций является вирусемия, объясняющая волнообразный характер течения болезни.

Для аденовирусной инфекции наиболее типично субклиническое и инаппарантное течение инфекции, связанное с поражением респираторной, гастроинтестинальной систем и глаз. Причем разные серотипы аденовирусов могут вызывать одну и ту же форму заболевания и, наоборот, один серотип разные формы.

Заболевание начинается остро, с подъёма температуры, длится до 8–14 дней, отличается волнообразным течением. Температура при аденовирусной инфекции колеблется в пределах 37,2–40°, но чаще бывает 38–39°. Симптомы общей интоксикации (слабость, вялость, головная

боль, отсутствие аппетита, сонливость) выражены слабо или умеренно. Симптоматика зависит от распространенности процесса. Характерным является тетрада симптомов: ринит – фарингит – конъюнктивит – лихорадка. К редким аденовирусным инфекциям относятся менингоэнцефалиты и геморрагические циститы (у детей старшего возраста)

Способность аденовирусов к размножению в эпителиальных клетках слизистых оболочек различных органов и в лимфоидной ткани обуславливает многообразие клинических проявлений болезни. В соответствии

с преобладанием тех или иных симптомов выделяют следующие клинические формы (табл. 19).

Первичная репродукция аденовирусов в организме человека происходит в эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей

и кишечника, в конъюнктиве глаза и в лимфоидной ткани (миндалины, мезентериальные лимфатические узлы). При циркуляции в крови аденовирусы поражают эндотелий сосудов. Это приводит к экссудативному воспалению слизистых оболочек, к образованию фибриновых пленок и некрозу. Аденовирусы могут проникать через плаценту, вызывая внутриутробные заболевания, аномалии развития плода, смертельные пневмонии новорожденных. Чаще всего аденовирусы вызывают острые респираторные заболевания (фарингиты, ларингиты, трахеобронхиты). У детей и у пожилых людей могут развиваться затяжные формы мелкоочаговой или интерстициальной аденовирусной пневмонии (серотипы 3, 4, 7, 14). Для аденовирусной инфекции характерно сочетанное поражение слизистой оболочки

и лимфоидных тканей миндалин, аденоидов и конъюнктивы глаз (фарингоконъюнктивальная лихорадка). Нередки случаи эпидемических вспышек конъюнктивитов одного или обоих глаз (серотипы 3, 4, 8, 19). Аденовирусные конъюнктивиты и кератоконъюнктивиты нередко являются госпитальными инфекциями. Кишечные аденовирусы (серотипы 40, 41) вызывают у детей младшего возраста вспышки гастроэнтерита. В некоторых случаях наблюдаются длительная персистенция аденовирусов в организме человека и переход в хроническую форму инфекции (хронические тонзиллиты, гаймориты, ангины и др.). В латентном состоянии вирус сохраняется главным образом в лимфоидных клетках.

и лимфоидных тканей миндалин, аденоидов и конъюнктивы глаз (фарингоконъюнктивальная лихорадка). Нередки случаи эпидемических вспышек конъюнктивитов одного или обоих глаз (серотипы 3, 4, 8, 19). Аденовирусные конъюнктивиты и кератоконъюнктивиты нередко являются госпитальными инфекциями. Кишечные аденовирусы (серотипы 40, 41) вызывают у детей младшего возраста вспышки гастроэнтерита. В некоторых случаях наблюдаются длительная персистенция аденовирусов в организме человека и переход в хроническую форму инфекции (хронические тонзиллиты, гаймориты, ангины и др.). В латентном состоянии вирус сохраняется главным образом в лимфоидных клетках.

Таблица 19

Клинические проявления аденовирусной инфекции

Клинические формы	Серотипы
ОРВИ (ринит, ларингит, трахеобронхит, пневмония, ангина)	1–8, 11, 14, 21

Диссеминированные поражения	5, 34, 35, 39
Конъюнктивит	2, 3, 5, 7, 19, 21
Кератоконъюнктивит	8, 19, 37
Гастроэнтериты	2, 3, 5, 12, 40, 41
Острые геморрагические циститы у детей	11, 21
Цервициты и уретриты	37
Менингоэнцефалиты	2, 6, 7, 12, 32
Злокачественные опухоли у животных	12, 18, 31

У детей возможна алергизация организма, сопровождающаяся развитием астматического бронхита и ларинготрахеита. Ряд серотипов аденовирусов вызывают онкогенную трансформацию и индуцирует опухоли

у грызунов. У человека, несмотря на интенсивные исследования, связь злокачественных новообразований с аденовирусами не выявлена.

Иммунитет. После перенесения заболевания формируется типоспецифический гуморальный иммунитет: организм становится невосприимчивым только к тому серотипу аденовирусов, который вызвал данное заболевание. Иммунитет определяется синтезом антител класса IgM и IgG, в носовом секрете выявляются sIgA. Иммунитет не длительный, повторные заболевания наблюдаются у детей через 8–12 мес. после перенесения первичной инфекции.

Диагностика. При диагностике учитывают характерные для аденовирусной инфекции длительное волнообразное течение, слабый токсикоз, яркие проявления ринита, фарингита и конъюнктивита. Вследствие схожести клинических симптомов при аденовирусной инфекции с другими респираторными заболеваниями вирусной и бактериальной этиологии, лабораторная диагностика имеют исключительно важное значение.

Этиологический диагноз ставят экспресс-методом в РИФ путем обнаружения скопления специфических антигенов аденовирусов в клетках цилиндрического эпителия отделяемого из носа и конъюнктивы. При этом обнаруживают характерные мелкозернистые включения зелено-желтого цвета в центральной части ядер.

Выделение вирусов проводят путем заражения культур эпителиальных клеток Hela, Hep-2, KB и др. В клетках отмечают характерное для аденовирусов ЦПД в виде «гроздьев винограда» на периферии монослоя клеток, специфическую зернистость цитоплазмы и внутриядерные включения с последующим их типированием в РИФ, ИФА, РТГА, РСК, РН. Материалом для исследования может быть слизь из носоглотки, фекалии, соскобы с конъюнктивы, кровь. Серологическим методом в РСК, РН, РТГА

определяют нарастание титра антител в парных сыворотках крови. Диагностическое значение имеет нарастание титра антител в 4 раза и более. При оценке результатов реакций следует учитывать возможность наличия антител в результате широкой циркуляции аденовирусов среди людей. В сыворотке крови, взятой в первые дни заболевания, титр РСК с аденовирусным антигеном составляет 1 : 16. Особенно важное значение имеет раннее выявление в сыворотке крови IgM, что свидетельствует об остром течении болезни. Для обнаружения в фекалиях кишечных аденовирусов 40, 41, вызывающих гастроэнтериты, используют иммунную электронную микроскопию, ИФА, ДНК-зонды и ПЦР.

Профилактика и лечение. Специфических средств лечения аденовирусных инфекций нет. Лечение симптоматическое. При заболеваниях используют противовирусные препараты, которые специфически действуют на аденовирусы: 6-азауридин, азагуанин, йоддезоксисуридин, ДНК-аза.

При кератитах и конъюнктивитах применяют лейкоцитарный интерферон, фермент дезоксирибонуклеазу, глазные мази с теброфеном, оксолином и другие. Разработаны убитая (формалиновая) и живая аттенуированная вакцины против аденовирусов отдельных типов. Они отличаются высокой иммуногенностью. Проводятся исследования по получению субъединичной вакцины из отдельных капсидных белков аденовирусов. Практическое применение вакцин ограничивается из-за онкогенных свойств аденовирусов и других возможных осложнений.

НОВЫЕ ГИГАНТСКИЕ ДНК-ВИРУСЫ

К настоящему времени оказалось, что установленные ранее и считавшиеся общепринятыми критерии разделения и отличий вирусов от бактерий — фильтрования через пористые фильтры и малые размеры частиц — на многие десятилетия затормозили открытие самых крупных ДНК вирусов. В 2003 г. Ла Скола с соавт. открыли группу «гигантских» вирусов. Под гигантскими вирусами понимают вирусы, обнаруживаемые с помощью обычного светового микроскопа (т. е. при разрешении > 0,3 мкм).

Известно два семейства таких ДНК вирусов: *Mimiviridae* (La Scola, 2004) и *Pandoraviridae* (N. Philippe и др., 2013) и два до настоящего времени неклассифицированных рода: *Pithovirus* и *Mollivirus*. Все эти вирусы инфицируют амеб рода *Acanthamoeba*, одного из наиболее распространенных во внешней среде (воде естественных водоемов и водоемов антропогенного происхождения) протозоа. Данные вирусы

обнаружены и у человека. Их биологическое значение и роль в патологии человека исследуются. Два семейства из этих вирусов — *Mimiviridae* и *Pithovirus* — репродуцируются в цитоплазме клеток, а два — *Pandoraviridae* и *Mollivirus* — репродуцируются в ядре и цитоплазме (нуклеоцитоплазматические).

Mimiviridae или **волосатые псевдо-икосаэдроны**. В 1992 г. Т. J. Rowbotham, расследуя вспышку пневмонии в г. Брэдфорд (Англия), из воды напорной башни выделил амеб, принадлежащих роду *Acanthamoeba*, в которых обнаружил граммположительные кокки, которые были названы брэдфрскими кокками. Ла Скола с коллегами в 2003 г. доказали, что коккоподобные образования имеют вирусную природу. Таким образом, был открыт первый гигантский вирус, сравнимый по размерам с бактериями и был назван *Acanthamoeba polyphaga Mimivirus* (сокращенное название от Microbe Mimicking Virus).

Морфология вирионов. Вирионы мимивирусов имеют капсиды в диаметре 440 нм, состоящие из икосаэдрических белков капсида. Поверхность капсида покрыта слоем фибрилл толщиной 150 нм. Сердцевина вириона включает пятиконечные структуры в виде звезд, называемые воротами, которые располагаются в одной из вершин и являются «порталом», через который вирионы выгружают нуклеоид. Нуклеоид представляет собой сферический, связанный с мембраной, компартмент, диаметром 320 нм, состоящий из линейной двунитчатой ДНК генома около 1,2 Мб. Он ассоциирован с белками, необходимыми для инициации жизненного цикла, например, активации генов ранней транскрипции. 90 % генома вируса кодирует 911 белков. Геном мимивирусов включает большинство генов, имеющих у малых бактерий. Внутренняя композиция мимивирусов способствует их ложной идентификации как бактерий.

Дополнительно молекула ДНК ассоциирована с молекулами углеводов и липидов. Вирионы легко обнаружить под микроскопом без окрашивания препаратов.

Pandoraviridae — амфороподобные вирусные частицы. Многочисленные исследования проб воды из разных источников с целью выявления амеб и новых мимивирусов неожиданно привели к открытию других гигантских вирусов, отнесенных к семейству *Pandoraviridae* (N. Philippe et al., 2013). Первый вирус был назван *Pandora salinus*. Он был выделен из проб поверхностной морской воды около берега Чили, а второй — *P. dulcis* — был выделен из ила со дна водоема вблизи г. Мельбурн в Австралии.

Морфология и геном вирионов. При микроскопии они выглядят как частицы овоидной формы длиной 0,8–1,2 мкм и 0,5 мкм в диаметре.

Другие вирусы схожие по морфологии с пандоравирусами (*P. inopinatus*), выделены от пациентов, инфицированных *Acanthamoeba keratitis*. Данные вирусы характеризуются близким размером геномов: *P. salinus* — 2,77 Mb,

P. dulcis — 1,93 Mb, *P. inopinatum* — 2,24 Mb. Как и в случае с мимивирусами, их необычные частицы были обнаружены на 6 лет ранее в биологическом материале воспаленных глаз пациентов с кератитом.

***Pithovirus*.** Открытие первых двух семейств гигантских вирусов указывало исследователям на возможности выявления их новых семейств. Этому способствовало и использование метода культивирования амеб как объекта для паразитирования гигантских вирусов. Через год после открытия пандоравирусов был выделен новый вирус из сохранявшейся в течение 30 000 лет в мерзлоте проб в Сибири (M. Legendre, 2014) — *Pithovirus sibericum*, схожий по морфологии с пандоравирусами. Он имеет 1,5 mkm в длину и 0,5 mkm в ширину, но существенно отличается по размеру генома (610 kb dsDNA), репликативному циклу и структурной организации частиц.

***Mollivirus*.** Данный вирус также первоначально был обнаружен методом световой микроскопии в виде репродуцирующихся частиц в культуре амебы *A. castellanii*, сокультивируемой с пробами грунта 30 000-летнего возраста из вечной мерзлоты в Сибири. Частицы вирионов данного вируса имеют размер около 600 нм в диаметре. Они помещены в волосистую внешнюю оболочку (тегумен). Имеется одна внутренняя мембрана, выстилающая частицы изнутри. Вирионы увенчаны двумя или четырьмя 20 нм кольцами, соответствующими слоям фибр различной длины, окружающими частицы. Тегумен образован двумя слоями различной плотности, включая внешний слой толщиной 10–12 нм, и 12–14 нм — промежуточный слой. На верхушке вириона располагается воронка диаметром 160–200 нм. Однажды интениализованные вакуолями клетки хозяина вирионы утрачивают свои сферические формы и принимают мягкие формы, напоминающие гигантских моллюсков с раковинной. Геном вируса состоит из 650 kb и представлен двуцепочечной ДНК.

Обнаружение гигантских вирусов существенно расширило наши представления о мире этих удивительных форм жизни, а также поставило перед учеными множество новых вопросов, особенно в области происхождения, эволюции, таксономии и биологии вирусов.

ВИРУСЫ ГЕПАТИТОВ С ЭНТЕРАЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРЕДАЧИ (СЕМЕЙСТВА *PICORNAVIRIDAE*, *HEPEVIRIDAE*)

К вирусам гепатитов с энтеральным механизмом передачи относятся вирусы гепатита А и Е.

ВИРУС ГЕПАТИТА А (HAV)

Семейство *Picornaviridae*, род *Hepatovirus*. Идентифицирован С. Фейнстоном в 1973 г. методом иммунной электронной микроскопии. Вызывает гепатит А (старые названия — инфекционный гепатит, эпидемический гепатит, **болезнь Боткина**, инфекционная желтуха).



Рис. 30. Схема строения
ВГА

Морфология вириона. Размер — 27–30 нм, простой, капсид кубической симметрии, 20-гранник (рис. 30). Вирусный геном представлен однонитевой линейной +РНК (7500 нуклеотидных оснований). Капсид состоит из 60 капсомеров, четырех структурных протеинов VP₁–VP₄.

Среди штаммов вируса гепатита А, имеющих разное географическое распространение, имеются генетические различия в пределах 15 % от общей нуклеотидной последовательности. На основании геномной гетерогенности в настоящее время ВГА подразделяется на 6 генотипов вируса, имеющих разное географическое происхождение. В России циркулируют IA и IIIA подтипы. В мире генотип I является наиболее распространенным.

Патогенез. Гепатит А — антропонозная инфекция, чаще болеют дети, отличается летне-осенней сезонностью. Источником инфекции является инфицированный человек, особенно опасны пациенты с безжелтушными формами.

Механизм передачи — фекально-оральный, который реализуется через инфицированную воду, пищу, грязные руки, у детей — через игрушки.

Разрушение гепатоцитов связано с иммунопатологическим процессом в виде зависимости от АЗКЦ лимфоцитов, с повреждением гепатоцитов в результате прямого ЦПД ВГА.

Вирус попадает в ЖКТ, размножается в эндотелии тонкой кишки, мезентериальных лимфоузлах, затем попадает в кровь — вирусемия, гематогенно достигает гепатоцитов и повреждает их, вызывая некроз печени.

В дальнейшем возбудитель поступает с желчью в кишечник и с фекалиями выделяется из организма больного.

Эпидемиология. Гепатит А распространен повсеместно, характеризуется неравномерным распространением по странам и континентам. Условно выделяют регионы с высокой (Азия, Африка),

средней (Южная и Восточная Европа) и низкой заболеваемостью (Центральная Европа, Скандинавия, Северная Америка).

ВГА считается одним из наиболее устойчивых вирусов человека к факторам внешней среды: при 60 °С сохраняется в течение 60 мин, при 100 °С разрушается за несколько минут, выдерживает рН от 3 до 10; устойчив

к жирорастворителям (эфир, хлороформ, фреон, спирт). Эффективна стерилизация автоклавированием (20 мин при 120 °С). Дезинфицирующие средства применяются в повышенных концентрациях: хлорамин (более 2–2,5 мг/л), КМnO₄ (30 мг/л, 5 мин), 3 % формалин (5 мин при 25 °С), на поверхностях эффективно УФО. При 4 °С сохраняется месяцы и годы, при комнатной температуре — недели.

В экспериментальных условиях ВГА способен размножаться в организме обезьян шимпанзе, вызывая симптомы гепатита. В культуре клеток адаптируется медленно (в течение 6–8 недель), не оказывая выраженного цитопатического действия.

Клиника. Инкубационный период (ИП) — от 2 до 7 недель, в среднем — 4 недели (28–30 дней). ИП короче, когда заражение происходит из контаминированного общего источника (вода, пища), длиннее — при контактной передаче от человека к человеку. Выделение вируса с фекалиями начинается со второй половины инкубационного периода, максимальная продукция вируса отмечается в последние 10 дней инкубации и в преджелтушный период, после появления желтухи количество вируса уменьшается. Наибольшая восприимчивость к гепатиту А отмечается у детей. К группам повышенного риска относятся дети и подростки.

Продромальный период, или преджелтушный, — 5–7 дней (от 1 до 14 дней), слабость, утомляемость, головная боль, боли в мышцах, суставах, тошнота, рвота, зуд кожи, t — 37–38,5 °С, у детей — диарея, у взрослых — боли в правом подреберье и эпигастрии.

Желтушный период характеризуется появлением темной мочи, обесцвеченного кала, пожелтением слизистых, склер и кожи. Желтуха усиливается 2–3 дня, сохраняется на протяжении 1–2 недель, затем кожа бледнеет, нормализация наступает через 1–2 недели. Гепатит А независимо от тяжести течения заканчивается полным выздоровлением и восстановлением функции печени. Летальность — 0,05–1 %. Основная причина смертности при ГА — фульминантный гепатит (острый массивный некроз печени, молниеносный гепатит — у алкоголиков, наркоманов и истощенных лиц).

Хронический ГА не описан, однако известны случаи рецидивов желтухи (затяжные формы), но затем, в течение года, наступает

нормализация печеночных функций. Носительство отсутствует. Вирус не обладает онкогенными свойствами.

Иммунитет. Вируснейтрализующие антитела — вначале IgM (4–6 недель, пик — 3-я неделя). С 5-й недели появляются IgG — обуславливают длительный пожизненный иммунитет. Местный иммунитет — секреторный IgA. ЕК и интерфероны.

Диагностика. Наиболее распространенным и доступным методом, позволяющим диагностировать гепатит А как в раннем периоде, так и в более поздние сроки, является серологическая диагностика с целью обнаружения IgM в испытуемой сыворотке с помощью ИФА. Иммуноэлектронная микроскопия (ИЭМ), основанная на связывании антител с находящимися

в фекалиях вирионами, в настоящее время используется реже. Обнаружение РНК ВГА в объектах внешней среды проводят методом ПЦР.

Постинфекционный иммунитет устанавливается путем обнаружения в сыворотке пациентов антител класса IgG, которые сохраняются пожизненно.

Профилактика. Наиболее эффективной является иммунопрофилактика. *Активная* — вакцинопрофилактика. Используются вакцины: убитая Хаврикс, субвирионная — из расщепленных вирионов, химическая, генноинженерная. Вакцинируются группы риска: дети и подростки организованных коллективов, медработники, работники коммунальных хозяйств, контингенты вооруженных сил, попадающие на территории, эндемичные по ГА, туристы.

Пассивная иммунопрофилактика — иммуноглобулины из донорской крови. Вводят ослабленным контактными детям.

Неспецифическая профилактика — изоляция инфицированных лиц, общесанитарные мероприятия, контроль за источниками водоснабжения, питания, очистных сооружений, соблюдение правил личной гигиены.

ВИРУС ГЕПАТИТА Е (ВГЕ)

Вирус гепатита Е (ВГЕ) относится к семейству *Hepeviridae*. Выделил вирус гепатита Е в 1983 г. академик М. С. Балаян в НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского в Москве, в опыте самозаражения.



Рис. 31. Схема строения ВГЕ

Морфология вируса. Вирус гепатита Е имеет сферическую форму, диаметр вириона — 27–32 нм, вирус простой, без суперкапсида, капсид икосаэдрической симметрии. Геном вируса — однонитевая +РНК, размер 7,2 Кбайт. По морфологии близок вирусу гепатита А, однако антигенного родства между ними нет (рис. 31).

Эпидемиология. Источником инфекции

являются больные как с выраженными симптомами гепатита, так и со стертыми, безжелтушными формами. Механизм заражения — фекально-оральный, чаще реализуется через инфицированную воду. Вирус хорошо фильтруется через верхние слои почвы и попадает в грунтовые воды, которые используются для хозяйственных и бытовых нужд. Распространен гепатит E во всем мире, но особенно в странах с плохим водоснабжением.

Описано 4 генотипа вируса. Географически генотип 3 является самым распространенным в мире. Ежегодно в мире регистрируется 20 млн случаев инфицирования гепатитом E, около 3 млн — острых случаев и более 50 тыс. летальных исходов. Особенно опасен GE для мужчин старших возрастных групп и беременных женщин, который приводит к смерти 20 % женщин в третьем триместре беременности.

ВGE обнаружен у животных: свиней, птиц, кабанов. Доказана роль ВGE-инфицированных животных в возникновении острого GE у человека. Животные поддерживают циркуляцию ВGE в природе (зоонозная инфекция).

Клиническая картина. Инкубационный период — от 2 до 10 недель, в среднем — 5–6 недель. Начало болезни может быть острым и постепенным.

Преджелтушный период (3–5 дней) протекает по диспептическому типу (тошнота, рвота, диарея, боль в правом подреберье), субфебрильная температура у 10–20 % больных.

Желтушный период — от нескольких дней до 1 месяца. В отличие от ГА, с появлением желтухи состояние больных не улучшается, диспептические симптомы сохраняются. В большинстве случаев (кроме беременных женщин) заболевание заканчивается выздоровлением с формированием длительного противoinфекционного иммунитета. GE обычно самоизлечивается, но может давать молниеносный гепатит (острая печеночная недостаточность у беременных женщин). Регистрируются случаи хронического GE у лиц с иммунодефицитами.

Диагностика. Диагноз устанавливается на основании клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Клинические симптомы подобны ГА, но отсутствует улучшение состояния при появлении желтухи. Необходимо исключить вирусные гепатиты другой этиологии. Проводят определение в сыворотке крови IgM к ВGE методом ИФА через 3–4 недели после заражения, которые исчезают через несколько месяцев. Для обнаружения РНК ВGE используется ПЦР.

Профилактика. Основные мероприятия: санитарно-гигиенические и ветеринарно-санитарные мероприятия, личная гигиена, при выезде в

эндемические очаги не использовать воду из случайных источников, продукты должны проходить термическую обработку.

Специфическая профилактика в стадии клинических испытаний. Вакцина разработана в Китае, но в других странах не используется.

ВИРУСЫ ГЕПАТИТОВ С ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМ МЕХАНИЗМОМ ПЕРЕДАЧИ (СЕМЕЙСТВА *HEPADNAVIRIDAE*, *FLAVIVIRIDAE*, *CIRCOVIRIDAE*)

К вирусам гепатитов с парентеральным механизмом передачи относятся вирусы гепатита В, С, D, G, TTV и SEN.

ВИРУС ГЕПАТИТА В

Вирус гепатита В (ВГВ) — один из наиболее коварных вирусов человека. Несмотря на то, что размер его всего 42 нм в диаметре, он имеет сложную структуру.

ВГВ был открыт в 1970 г. Дейном и получил название частиц Дейна. ВГВ относится к сем. *Hepadnaviridae*, роду *Hepadnavirus*.

Морфология вириона. Вирионы сферической формы, диаметр — около 42 нм (рис. 32, а).

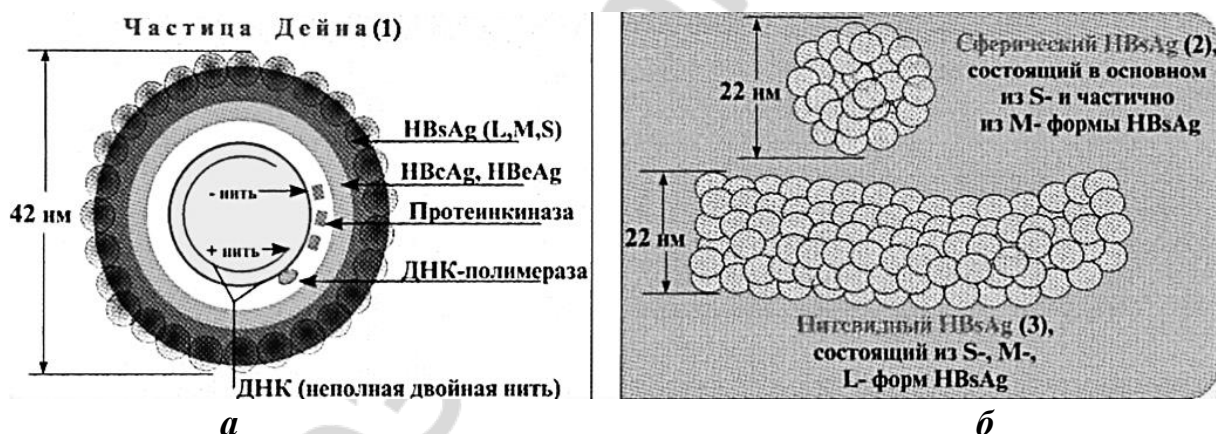


Рис. 32. Схема строения вируса гепатита В

Геном вируса представлен уникальной двунитевой кольцевидной ДНК, которая состоит из 3500 нуклеотидов. –ДНК-нить — полная, +ДНК-нить на 30 % короче –ДНК-нити. В геноме находится фермент — ДНК-полимераза, которая достраивает +ДНК-нить. Геном ВГВ покрыт белковым капсидом, кубической симметрии, состоящим из НВс-белка, обладающего антигенными свойствами (НВс-АГ). Этот белок существует в составе вириона, и его можно обнаружить исключительно в гепатоцитах, он не выходит в кровь. При прохождении вириона через мембрану гепатоцита от НВс белка отщепляется НВе-белок (НВе-АГ), который поступает в кровь (является одним из маркеров гепатита В).

Снаружи нуклеокапсид покрыт суперкапсидом, состоящим из липидов клетки и наружного белка — HBs-белка (HBs-антигена).

Впервые HBs-антиген вируса гепатита В был обнаружен в 1964 г. Б. Бламбергом в сыворотке крови австралийского аборигена, поэтому его называют еще *австралийским антигеном*. Этот антиген одним из первых обнаруживается в крови, а его очищенные компоненты входят в состав **вакцины против ВГВ**. HBs-АГ включает 2 полипептидных фрагмента: полипептид preS1 обладает выраженными иммуногенными свойствами и полипептид pre-S2 — полиглобулиновый рецептор, способствующий прикреплению (адсорбции) вируса к рецептору гепатоцита.

В цитоплазме зараженных клеток (при интеграции генома ВГВ в ДНК гепатоцита) синтезируется HBs-АГ значительно больше, чем нужно для вириона, поэтому он может в больших количествах самостоятельно циркулировать в крови в виде сферических или палочковидных образований диаметром 22 нм (рис. 32, б).

В составе HBs-АГ имеется одна общая детерминанта *a* и две пары взаимоисключающих детерминант *d/y* и *w/r*, поэтому существует 4 основных субтипа HBs-АГ вируса гепатита В: *adw*, *adr*, *ayw*, *ayr*.

Детерминанта *a* обеспечивает формирование общего перекрестного иммунитета ко всем субтипам вируса.

В составе вируса гепатита В обнаружен еще один антиген — HBx, предположительно играющий роль в развитии канцерогенеза.

-ДНК нить ВГВ содержит всего 4 гена (S, C, P, X), компактно организованных. Ген S кодирует синтез HBs-белка. Ген C кодирует синтез капсидных белков (HBc и HBе). Ген P — самый большой — кодирует ферменты, необходимые для репликации вируса, в том числе и обратную транскриптазу. Ген X кодирует белки, регулирующие экспрессию HBx-АГ.

В настоящее время известно 10 генотипов ВГВ, обозначаемых буквами от А до J. Географическое распределение генотипов ВГВ рассматривается в тесной связи с эндемичным регионом и коренным населением: генотипы В и С ВГВ связаны с населением азиатских стран, генотипы А и D распространены среди европейских стран, в том числе в Беларуси, и США; генотипы Е и F обнаруживаются в странах Африканского континента, Центральной и Южной Америки. ВГВ генотипа G впервые обнаружен во Франции, но распространился повсеместно, а ВГВ генотипа H впервые был выявлен в Центральной Америке.

Патогенез. Источником инфекции являются пациенты с ГВ и носители. Пути передачи — парентеральный, половой и вертикальный.

Вирус в организме находится во всех биологических жидкостях: в крови, сперме, слюне, слезах, моче, фекалиях, спинно-мозговой жидкости.

Попав в кровь, вирус достигает гепатоцитов, на поверхности которых имеются рецепторы к pre-S2 белку, происходит I стадия — адсорбция вириона (рис. 33). Затем вирус проникает в клетку с помощью механизма рецепторопосредованного эндоцитоза (II стадия), депротеинизация (III стадия), далее вирусный геном проникает в ядро гепатоцита. Здесь происходит удлинение короткой «+» цепи ДНК. Клеточная ДНК-зависимая РНК-полимераза синтезирует 2 типа РНК: прегеном («→» РНК) и иРНК для синтеза вирусных белков. Затем прегеном и вирусная ОТ (РНК-зависимая ДНК-полимераза) упаковывается во вновь синтезированный капсид (НВс) и выходит в цитоплазму, где происходит обратная транскрипция прегенома, на нем синтезируется новая –ДНК нить, а РНК-прегеном разрушается. ДНК-полимераза на «←» цепи синтезирует «+» цепь, двухцепочечная ДНК опять поступает в ядро для следующего цикла репликации.

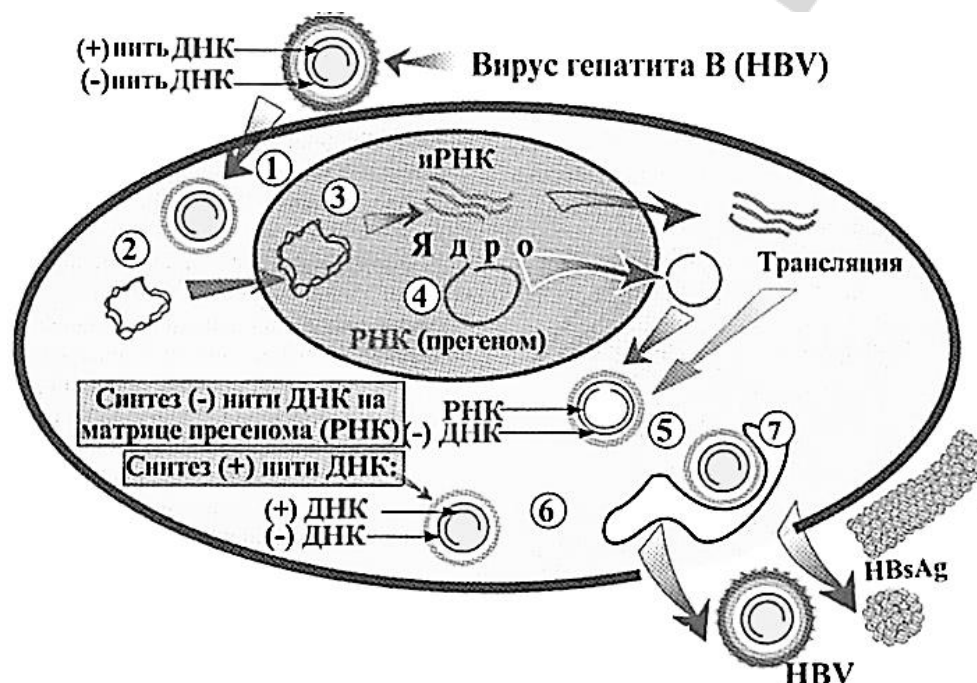


Рис. 33. Схема репродукции ВГВ

Реализация генома ВГВ осуществляется по формуле:



Если вирусная частица с прегеномом не подвергается репликации, нуклеокапсид, проходя через мембрану клетки, приобретает суперкапсид, почкуется от клетки, и в нем прекращается удлинение короткой +ДНК цепи.

Резистентность. Вирус гепатита В высокоустойчив, при комнатной температуре — в течение 3 мес., в замороженном состоянии (–20 °С) — 15 лет, при кипячении — 20–30 мин, при нагревании до 60 °С — 10 часов. Устойчив в кислой среде, разрушается в щелочной. Погибает при обработке H₂O₂, хлорамином, формалином, УФ, фенолом.

Группы риска: наркоманы, проститутки, врачи (стоматологи, хирурги, акушер-гинекологи, патологоанатомы, лаборанты). Высочайшему риску заражения подвергаются новорожденные, матери которых являются носителями HBs-АГ, затем следуют детские контингенты школьного возраста, особенно в период полового созревания.

Клиническая картина. ВГВ может вызвать развитие острой вирусной инфекции или хронической (при выявлении маркеров ВГВ более 6 мес.), или бессимптомного (иногда пожизненного) вирусоносительства. Для заражения требуется крайне низкое количество вируса (0,000001 мл инфицированной крови может стать причиной заражения).

Острый гепатит В может протекать в желтушной или безжелтушной форме. Стадии гепатита:

1) инкубационный период — от 30 дней до 6 мес.;

2) продромальный период (1–5 дней) — отмечается потеря аппетита, тошнота, слабость, чувство тяжести и боли в правом подреберье, увеличение печени;

3) период разгара заболевания — нарастают симптомы интоксикации, вызванной поражением гепатоцитов (Т-киллеры, аутоиммунный компонент);

4) периоды исхода:

– выздоровление;

– хронизация инфекции (хронический гепатит В развивается у взрослых в 5–15 % случаев, при заражении детей до 5 лет — до 90 % случаев, при сочетанном действии ВГВ и ВГD — в 2–8 %). Клинические симптомы хронического гепатита разнообразны: слабость, утомляемость, недомогание, артралгии, тошнота, анорексия, субфебрильная температура, потеря веса, при формировании цирроза — желтуха, темная моча, сосудистые звездочки, увеличение размеров печени и селезенки. Развиваются внепеченочные поражения — ЦИК;

– развитие цирроза и первичного рака печени (наблюдается у 15–20 % пациентов с хроническим гепатитом В). Причины — нарушение в клеточном звене иммунитета и низкая продукция эндогенно синтезированного интерферона;

– летальный исход (у 0,5–1 % заболевших развивается фульминантный (молниеносный) гепатит);

– формирование носительства (может быть пожизненное) — определяется HBs-АГ. Молекулярно-биологическая основа носительства заключается в интеграции ДНК ВГВ в геном гепатоцита.

Профилактика гепатита В:

1. Неспецифическая профилактика направлена на разрыв возможных путей передачи инфекции:

- защита от заражения при парентеральном инфицировании достигается использованием одноразового инструментария; многократное использование инструмента требует стерилизации с соблюдением всех необходимых режимов (создание централизованного стерилизационного отделения);

- снижение риска передачи инфекции через препараты крови, проверка на наличие HBsAG, физическая (пастеризация, радиационное воздействие) и/или химическая (β -пропиолактон) обработка банка крови;

- индивидуальная защита: маски, очки, перчатки;

2. Специфическая профилактика направлена на создание иммунитета к вирусу гепатита В. Включает пассивную и активную профилактику:

- пассивная — использование иммуноглобулинов к HBs-AG для экстренной профилактики, т. е. при реальной угрозе заражения, например, при случайном переливании инфицированной крови. Если гепатит В развивается — форма более легкая;

- активная — вакцинация — высокоэффективна! Первая прививка — в первые 12 часов после рождения, вторая — через 1 мес., третья — в 6 мес. Это первичный цикл. Затем необходимо проводить ревакцинацию: 1-ю — при поступлении в школу; 2-ю — в период полового созревания.

Диагностика гепатита В. Необходимо проводить лишь при комплексном учете клинических, биохимических, серологических и эпидемиологических данных. Особое значение для этиологической диагностики и прогноза заболевания имеют результаты выявления серологических маркеров, основными из которых являются HBs-AG, HBe-AG, анти-HBs, анти-HBe, анти-HBc- антитела.

В организме людей, зараженных ВГВ, с разной частотой и на разных этапах могут выявляться серологические маркеры: поверхностный HBs-AG и сердцевинный HBe-AG, а также антитела к ним (анти-HBc, анти-HBe, анти-HBs). Динамика их появления и интерпретация результатов представлены в табл. 20, 21.

Таблица 20

Серологические маркеры при гепатите В

Вирусная ДНК					
HBe-AG					
HBs-AG					
Анти HBc IgM					
Общий анти HBc					
Анти-HBe					
Анти-HBs					

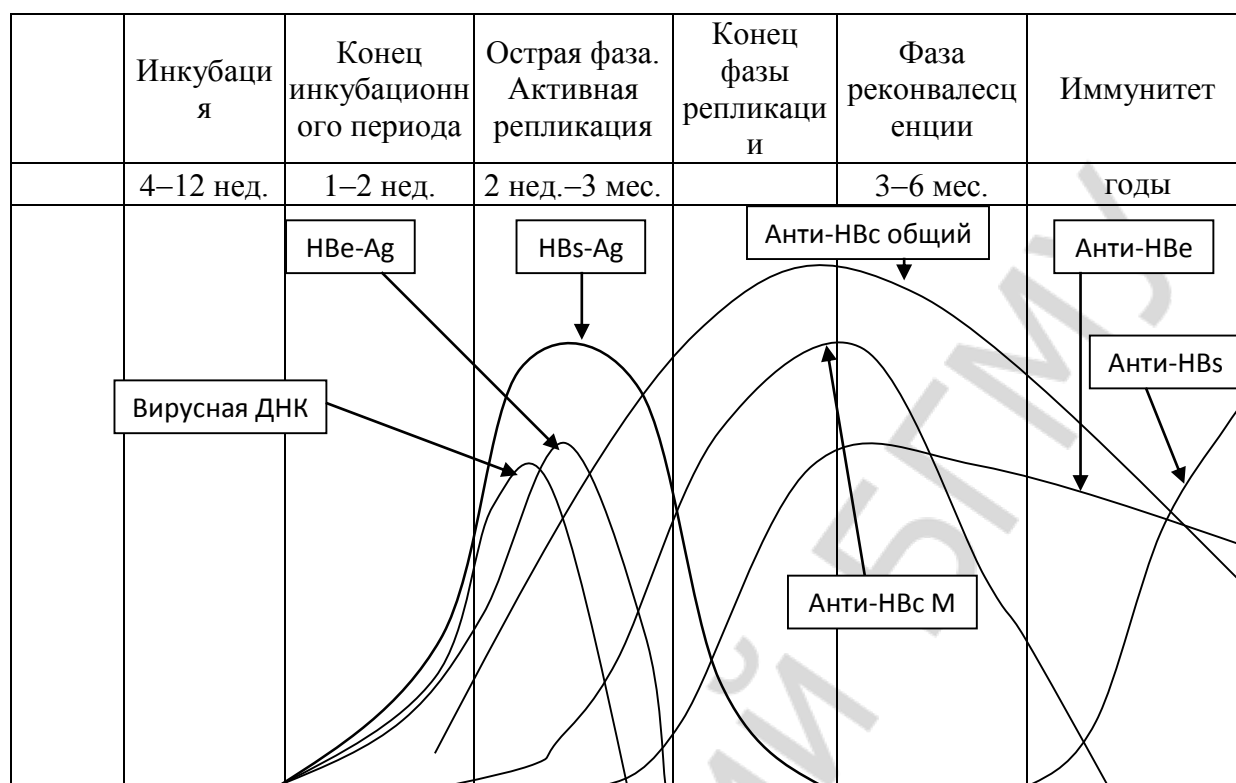


Таблица 21

Диагностическое значение выявления серологических маркеров при разном течении гепатита В

Антигены		Антитела к HBs-АГ	Антитела к HBc-АГ		Варианты клинического течения инфекции
HBs	HBe		Ig G	Ig M	
+	+	-	-	+	Острая фаза ГВ
+	±	-	+	-	Хронический ГВ
+	-	-	-	-	Носительство вируса ГВ
-	-	+	-	-	Наличие ГВ в прошлом
-	-	-	-	-	Отсутствие ГВ в прошлом

Выявление антигенов и соответствующих им антител может служить индикатором инфекционного процесса.

Наличие HBs-АГ, HBe-АГ и anti-HBc класса Ig M свидетельствует об остром периоде инфекции. В период реконвалесценции определяются anti-HBc-антитела класса Ig G совместно с anti-HBs-антителами. Длительное присутствие в крови HBs-АГ, HBe-АГ и anti-HBc (IgG) антител является неблагоприятным признаком, свидетельствующим о формировании хронического процесса.

При длительном носительстве постоянно определяется HBs-АГ.

Для обнаружения антигенов и антител используют ИФА. Для выявления ДНК вируса обязательно проводят ПЦР (количественные и качественные варианты).

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

Удельный вес гепатита С — от 5 до 20 % острых гепатитов, 70–80 % хронических гепатитов, у лиц с хронической инфекцией риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы составляет 20 %.

Возбудитель гепатита С (ранее называли ни А, ни В) с парентеральным путем передачи был идентифицирован в 1989 г. группой американских ученых под руководством М. Хоутона.

ВГС отнесен к сем. *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*.

Вирионы размером 50 нм (от 30 до 60 нм по данным различных исследователей). Вирус сложный, имеет суперкапсид (рис. 34).

Геном ВГС представлен однонитевой линейной +РНК. Геном имеет одну рамку считывания, несущую информацию о вирусспецифическом полипептиде, содержащем 3000 аминокислот, который протеолитическими ферментами расщепляется на 3 структурных и 5(6) неструктурных белков (гены, кодирующие структурные белки расположены у 5' области генома вируса, а неструктурные — у 3' области).

С-белок формирует вирусный нуклеокапсид, в который погружены гликопротеины внешней оболочки ВГС (Е1 и Е2), Е2 служит для прикрепления, а Е1 для проникновения вируса в клетку.

Неструктурные белки р7, NS2–NS5 в состав вириона не включаются, необходимы для репликации вируса, выполняя функцию различных ферментов (протеаз, РНК-зависимой РНК-полимеразы и др.).

Особенностью ВГС является высокая гетерогенность его генома. Отличия в нуклеотидных последовательностях определены в участках РНК, кодирующих как структурные, так и неструктурные белки.

В настоящее время известно 7 генотипов ВГС (с гомологией нуклеотидных последовательностей в РНК между ними менее 65–70 %). Среди генотипов установлено наличие более 67 субтипов.

Распространение генотипов/субтипов варьирует в разных географических регионах и ассоциируется с группами риска. В мире повсеместно доминируют 1 и 3 генотипы, а также почти не поддающийся лечению субтип 1b. Лечение пациентов с 1 и 4 генотипами ВГС (интерферон+рибавирин) эффективно в 40–45 % случаев. Считается, что пациенты, инфицированные 1 генотипом ВГС, имеют более тяжелое течение и хуже отвечают на лечение интерфероном.

Резистентность. ВГС чувствителен к липотропным факторам, инактивируется при 60 °С за 30 мин, при 100 °С — за 2 мин.

Патогенез. Вирус, проникая непосредственно в кровь, попадает в печень, где происходит его репликация. Инкубационный период — от



Рис. 34. Схема строения ВГС

2 недели до 7 месяцев. При массивном заражении (при переливании инфицированной крови) инкубационный период сокращается. Интервал от момента инфицирования до первого обнаружения РНК в плазме крови может составить 1–2 недели.

Заражение ВГС приводит к развитию инфекции с острым течением без желтухи (реже с развитием желтухи). На 1 желтушную форму приходится 9 безжелтушных форм.

Начало заболевания гепатитом С постепенное. В продромальном периоде отмечается умеренно выраженная интоксикация. Основные симптомы: слабость, анорексия, тошнота, рвота, могут быть боли в суставах. С появлением желтухи интоксикация регистрируется чаще, чем в продромальный период. Желтуха в среднем 10–20 дней. Клинически гепатит С протекает значительно легче, чем гепатит В, до 80 % в инаппарантной форме.

Однако независимо от клинической формы у 60–75 % переболевших острым гепатитом, развивается хронический гепатит С. В течение длительного времени наблюдается бессимптомное течение. В 55–60 % отмечаются печеночные проявления, в 40–45 % — внепеченочные, эндокринные (тиреодит Хашимото), гематологические (тромбоцитопения, анемия), поражения суставов, почек аутоиммунного генеза.

Ведущее место в длительной персистенции отводится высокой степени генетической изменчивости вируса, обеспечивающей его ускользание от иммунного пресса организма. В процессе инфекции происходит постоянное образование многочисленных квазивидов вируса, которые имеют различные антигенные варианты.

В связи с тем, что острый гепатит С протекает относительно легко, часто бессимптомно, но независимо от клинической формы ведет к хронизации, которая заканчивается циррозом и раком печени. ВГС называют «ласковым убийцей».

Лабораторная диагностика:

- 1) выявление IgM и IgG к НВС методом ИФА;
- 2) качественная и количественная ПЦР;
- 3) определение генотипа/субтипа вируса.

ВИРУС ГЕПАТИТА D

Возбудитель гепатита D (Дельта-гепатит) не принадлежит ни к одному из известных семейств вирусов животных. По своим свойствам ВГD близок к вириодам и сателлитным вирусам растений. В 1977 г. итальянский вирусолог М. Риссетто в гепатоцитах больных хроническим гепатитом В при помощи флюоресцирующих антител обнаружил антиген, отличающийся от антигенов ВГВ. Выявленный антиген был назван

дельта-антигеном. В опытах на обезьянах было показано, что дельта-антиген вызывает гепатит, отличный от других вирусных гепатитов.

ВГD — сферическая частица диаметром 36 нм (28–39 нм), состоит из белка (HD-АГ) и внешней оболочки, образованной HBs-антигеном вируса гепатита В — дефектный вирус (рис. 35).

Геном ВГD представлен однонитевой циклической молекулой +РНК (1700 нуклеотидов). В геноме закодирован белок — вирусспецифический HD-АГ — специфически связанный с РНК вируса.

HD-АГ устойчив к нагреванию, действию кислот и нуклеаз, но разрушается в присутствии щелочей и протеаз.

Вирус гепатита D сидит буквально «под шкурой» ВГВ и не способен существовать самостоятельно.

Гепатит D — антропонозная инфекция. Путь передачи — парентеральный, вертикальный, половой.

ВГD является дефектным, неспособным к самостоятельному размножению в отсутствие гепатита В.

Инфицирование ВГD вызывает острую инфекцию с одновременным заражением ВГВ и ВГD (коинфекция) и острую инфекцию с заражением ВГD носителей HBs-АГ (суперинфекция). Острый гепатит D может закончиться выздоровлением или развитием хронического гепатита. Суперинфицирование ВГD может вызвать развитие фульминантного или острого гепатита. Хронический гепатит развивается у 1–3 % больных, перенесших дельта-гепатит в форме коинфекции, и у 70–80 % — суперинфекции.

Основными методами диагностики Дельта-гепатита является выявление анти-ВГD антител в ИФА и использование ПЦР.

Зависимость репликации ВГD от репликации вируса-помощника (ВГВ) дает основание надеяться, что если не будет гепатита В, исчезнет и гепатит D.

ВИРУС ГЕПАТИТА G (HGV)

Вирус гепатита G (открыт в 1995 г.) относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*.

Размеры — 40–60 нм. Геном вируса представлен однонитчатой +РНК, которая кодирует структурные белки (С — капсидный, Е1 и Е2 — гликопротеиды) и четыре неструктурных (NS2, NS3, NS4, NS5).

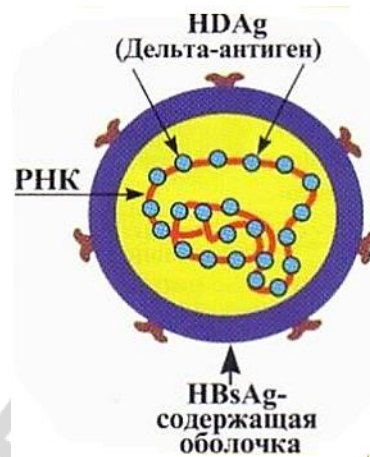


Рис. 35. Схема строения ВГD

Нуклеокапсид имеет кубическую симметрию. Белок капсида дефектный или совсем не синтезируется, и для репликации вируса требуется присутствие вируса гепатита С. Вирус сложный, имеет суперкапсид. У HGV выявлено 6 генотипов. Вирус распространен повсеместно. Эндемичным регионом является Западная Африка.

Гепатит G протекает легко, чаще в безжелтушной форме, но как моноинфекция встречается редко, чаще сочетается с гепатитами В, С, D.

Источник инфекции — больные острой, хронической формами или носители. Пути передачи — парентеральный, трансплацентарный, половой.

Диагностика. Маркер репликации вируса — его РНК. Антитела против белка Е2 HGV выявляются только при отсутствии РНК вируса. Это свидетельствует о том, что в отличие от гепатита С, выявление антител указывает на перенесенную инфекцию. Основной метод диагностики — ПЦР.

Профилактика — неспецифическая, специфическая не разработана.

ВИРУС ГЕПАТИТА ТТ (TTV)

Вирус открыт в 1997 г. японским ученым Нисизавой от больного с трансфузионным гепатитом неустановленной этиологии. Вирус отнесен к новому семейству *Circoviridae*. Размер вируса — 30–50 нм, содержит кольцевую однонитевую минус-ДНК, капсид икосаэдрический, состоит из одного белка VP1. Вирус простой, не имеет липидной оболочки, поэтому не разрушается желчными кислотами и выделяется с фекалиями, не теряя своих инфекционных свойств. Выделено 6 генотипов.

Источник инфекции — больной или вирусоноситель. Пути передачи: парентеральный, фекально-оральный, половой, трансплацентарный.

Репродукция вируса происходит в ядрах гепатоцитов, вирионы собираются в цитоплазме и выходят при лизисе гепатоцитов. Профилактика неспецифическая. Для диагностики используется только ПЦР.

TTV присутствует в крови здоровых жителей Эквадора и Гамбии в 70 %, у доноров США и Великобритании — в 10 %, больных гемофилией — 3 %, инъекционных наркоманов — в 40–60 %.

ВИРУС ГЕПАТИТА SEN

Вирус был открыт в 1999 г. итальянским ученым Д. Пери в сыворотке крови больного ВИЧ-инфекцией с поражением печени. Название SEN вирус получил по инициалам первого больного, у которого он был обнаружен. Вирус состоит из одноцепочечной циркулярной ДНК (около 3800 нуклеотидов). Вирус простой, без липидной оболочки, близок к TTV, относится

к семейству *Circoviridae*. Обладает высокой гетерогенностью генома. Установлено 8 генотипов от А до Н. Клиническая значимость продолжает уточняться.

ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ И МЕХАНИЗМЫ ВИРУСНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

В настоящее время известно более 200 форм раковых заболеваний. Многие из живущих на Земле людей обречены на смерть от злокачественных новообразований, число которых не только не уменьшается, но и, по отдельным нозологическим формам, возрастает. В структуре смертности злокачественные опухоли составляют 18–20 %, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям.

Целый ряд фактов различного характера способствуют злокачественному росту. Это химические вещества (мутагены), физические факторы (ионизирующая радиация), биологические факторы (инфекционные заболевания способствующие развитию опухоли).

Особое место занимают вирусы. Еще в 1908 г. датские исследователи Элерман и Банг высказали мысль, что вирусы являются причиной злокачественного роста. Спустя 2 года в 1910 г. Пейтор Раус провел опыты по передаче куриной саркомы от донора здоровому реципиенту бесклеточным фильтратом из саркомы кур, тем самым показав вирусную природу этих опухолей. Раус за выделение вируса саркомы кур (который назвали вирусом саркомы Рауса) спустя 55 лет (1966 г.) получил Нобелевскую премию. В дальнейшем была показана способность перевивать многие опухоли различных животных бесклеточными фильтратами. Была доказана вирусная природа фибром и папиллом кроликов, рака молочных желез мышей, рака почек лягушек, папиллом животных. Известно свыше 100 вирусов, этиологическая роль которых в индукции опухолей совершенно бесспорна.

Однако наряду с успешными попытками выделения онкогенных вирусов у животных, попытки выделения вирусов из опухолей человека не были столь успешными. Выдающийся советский вирусолог Л. А. Зильбер

в 40-х годах прошлого века создал вирусогенетическую теорию возникновения опухолей, согласно которой вирусная нуклеиновая кислота присутствует в опухолевой клетке не в свободном состоянии, а интегрирована

с генетическим аппаратом хозяина для последующей трансформации клетки. Однако ученые не могли в то время объяснить, как РНК-содержащие онкогенные вирусы интегрируются с ДНК геномом клетки. Благодаря развитию молекулярной биологии вирусогенетическая теория

онкогенеза

была подтверждена в начале 70-х годов прошлого века Теминым с соавт., которые открыли уникальный фермент — обратную транскриптазу (или РНК-зависимую ДНК-полимеразу) в составе этих вирусов.

Впоследствии сформировалась целая наука, изучающая вирусную природу опухолей — онковирусология.

Задачи ее следующие:

- дальнейший поиск вирусов, вызывающих злокачественный рост;
- изучение молекулярной биологии онкогенных вирусов;
- изучение молекулярных механизмов вирусного канцерогенеза;
- разработка методов ранней диагностики, лечения и профилактики онкогенных заболеваний.

Основными критериями онкогенности вируса являются:

- способность вируса индуцировать трансформацию клеток *in vitro*;
- способность вируса индуцировать развитие опухоли *in vivo* (у лабораторных животных).

Некоторые вирусы могут вызывать и то, и другое.

ДНК-СОДЕРЖАЩИЕ ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ

Онкогенные, или опухолеродные, вирусы имеются в 6 семействах ДНК-содержащих вирусов:

1. Семейство *Adenoviridae*. Высокоонкогенными вирусами являются 12, 18, 31 серовары. Они вызывают опухоли только у животных.

2. Семейство *Herpesviridae*:

- ВПГ-2 (АГ и АТ) — обнаруживают при раке шейки матки;
- вирус Эпштейна–Барр — вызывает у африканцев лимфому Беркитта (опухоль верхней челюсти), у мужчин китайской национальности — назокарциному;
- вирус герпеса 8 типа — причастен к развитию саркомы Капоши при ВИЧ-инфекции.

3. Семейство *Hepadnaviridae*. Вирус гепатита В вызывает первичный печеночно-клеточный рак у человека.

4. Семейство *Papillomaviridae*. Вирус папилломы у человека может вызвать как доброкачественные (бородавки, папилломы, кондиломы), так и злокачественные опухоли (серотипы 16, 18 — рак шейки матки).

5. Семейство *Poliomaviridae*. Вызывает злокачественные опухоли у грызунов (мыши, крысы, хомяки, кролики, морские свинки).

6. Семейство *Poxviridae*. Вирусы у грызунов вызывают миксомы и фибромы, у приматов индуцируют гистиоцитомы, у человека — доброкачественную кожную опухоль (контагиозный моллюск).

РНК-СОДЕРЖАЩИЕ ВИРУСЫ СЕМЕЙСТВА RETROVIRIDAE

РНК-содержащие онкогенные вирусы находятся в 5 родах семейства *Retroviridae*.

Роды:

1. *Alpharetrovirus* — вирус лейкоза птиц, саркомы Рауса.
2. *Betaretrovirus* — вирус рака молочных желез мышей.
3. *Gammaretrovirus* — вирус лейкоза мышей Молони, лейкоза кошек.
4. *Deltaretrovirus* — вирус лейкоза крупного рогатого скота, вирус Т-клеточного лейкоза человека 1 и 2 (HTLV-1, HTLV-2).
5. *Epsilonretrovirus* — вирус саркомы рыб.

Особенности онкогенных ретровирусов:

- 1) являются возбудителями рака, лейкоза и саркомы у различных видов млекопитающих, птиц и человека;
- 2) имеют уникальный фермент — обратную транскриптазу и обладают уникальным способом репликации, при котором ДНК-копия вируса интегрируется с ДНК клетки хозяина;
- 3) вирусы передаются вертикально, подобно клеточным генам.

Морфология. Размеры РНК-содержащих вирусов составляют 100–120 нм. Вирусы сложные. Вирионы состоят из сердцевинки диаметром 70–80 нм, окруженной липопротеиновой оболочкой с гликопротеиновыми шипами, что послужило основой для деления их на 4 морфологических типа (А, В, С, D). Геном вирусов диплоидный, состоит из 2 молекул +РНК. В составе генома имеются структурные (*gag*, *pol* и *env*) и регуляторные гены. Капсид построен по кубическому типу симметрии. В него заключены нуклеопротеиды и фермент РНК-зависимая ДНК-полимераза или обратная транскриптаза (ревертаза).

Ген *gag* кодирует синтез группспецифических антигенов (нуклеокапсидные белки). Ген *pol* кодирует обратную транскриптазу. Ген *env* кодирует гликопротеидные белки суперкапсида. Структурные гены с двух сторон ограничены длинными концевыми повторами (*LTR*), выполняющими регуляторную функцию.

Репродукция вирусов. РНК-содержащие онкогенные вирусы проникают в клетку эндоцитозом. Нуклеокапсид освобождается из вакуоли, после чего начинает функционировать обратная транскриптаза. Этот процесс включает 3 этапа:

1. Синтез ДНК на матрице вирионной РНК при использовании тРНК в качестве затравки.
2. Ферментативное расщепление матричной РНК.
3. Синтез комплементарной нити ДНК на матрице первой нити ДНК. Затем линейная двухцепочечная ДНК замыкается в кольцо и интегрируется в ДНК клетки.

Онковирусы делятся на две группы: эндогенные и экзогенные.

Эндогенные онковирусы находятся в геноме человека и животных и передаются потомству от одного поколения в другое «вертикально», подобно клеточным генам. Эти гены не являются онкогенными для представителей того вида, в клетках которого они определяются, они находятся

в «неактивной форме» — это *c-onc*-клеточные онкогены, их несколько десятков. *C*-онкогены кодируют ростовые факторы, сигнальные и транскрипционные факторы, регуляторы апоптоза и др.

Экзогенные онковирусы — вирусные онкогены (гены *v-onc*), передаются «горизонтально» от одной особи к другой в форме вирионов.

ВИРУСНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Канцерогенез — многоступенчатый процесс, связанный с активацией *c-onc* генов. Роль вирусов может заключаться в перемещении *c-onc* генов в активные места, и эти онкогены выходят из-под контроля клетки и начинают реализовать себя.

Онкоген – онкобелок – трансформация клетки – опухоль.

В геноме онковируса имеются гены, отвечающие за онкогенность — *v-onc* или экзогенные гены (*-ras*, *-src*, *-foc*, *-myc* и др.). Сейчас известно более 30 вирусных онкогенов, но онкогены имеются и в клетках организма человека. Известно более 40 онкогенов, локализованных в различных хромосомах — *c-onc* или онкогены, которые кодируют синтез ряда важнейших белков, обладающих стимулирующим или супрессивным, угнетающим действием.

Среди клеточных генов, играющих важную роль в канцерогенезе, есть гены-супрессоры, которые препятствуют опухолевой трансформации клеток. Известно около 10 таких генов (*p53*, *Rb* и др.). Если они нормально функционируют, клетка устойчива к факторам, вызывающим опухолевую трансформацию. Онкогенные вирусы могут выключать эти гены-супрессоры. При спонтанных опухолях гены-супрессоры либо отсутствуют, либо не функционируют, либо в результате мутаций экспрессируют функционально неполноценный белок.

К семейству *Retroviridae* относится более 160 видов вирусов, вызывающих развитие опухолей у животных, и только 2 вида вызывают опухоли у человека: HTLV-1 и HTLV-2, это вирусы Т-клеточного лейкоза человека, поражающие CD-4⁺ Т-лимфоциты.

Вирус HTLV-1 является возбудителем Т-клеточного лимфолейкоза взрослых. Вирус был выделен в 1980 г. от больного Т-лимфомой. HTLV-2 был выделен от больного волосато-клеточным лейкозом. Эти вирусы экзогенные, передаются половым, трансфузионным и трансплацентарным путями. Трансформация клеток происходит, когда вирусы интегрируются

в геном. Они усиливают активность нормальных клеточных генов (*c-onc*) или нарушают функцию противоопухолевых генов (p53, Rb).

Заболевания встречаются в Японии, на Дальнем Востоке, в Сахаре, на Антильских островах. Специфическая профилактика и лечение не разработаны.

Для многих ДНК-содержащих онкогенных вирусов механизмы канцерогенеза схожи. Например, вирусная ДНК гепатита В интегрируется с геномом клетки гепатоцита, особенно в районе сильного промотора, в результате чего начинается синтез и накопление НВх-антигена, который обладает способностью связывать супрессор опухолевого роста p53.

ДНК-содержащие онкогенные вирусы имеют соответствующие онкогены, родственные нормальным клеточным белкам. Механизм действия таких онкогенов приводит к нарушению апоптоза и к бессмертию клеток.

Онкогенные аденовирусы связывают и нейтрализуют продукт гена Rb (ретинобластомы). Белок, который кодируется геном Rb, осуществляет контроль клеточной пролиферации. Вирус гепатита С связывает антионкогенный белок p53. Папилломавирусы разрушают этот белок на протеосомах.

Отличие опухолевых клеток от нормальных клеток:

1) выраженная модификация роста (высокая скорость размножения, низкая дифференциация, потеря контактной ингибиции, способность к инвазии, снижение потребности в факторах роста);

2) специфические изменения клеточной поверхности (появление новых антигенов — Т-АГ, эмбриональных, могут появиться гетерофильные антигены);

3) изменение цитоскелета клетки;

4) изменение биохимических процессов (накопление ДНК, РНК, протеаз);

5) нестабильность генома (наличие точечных мутаций, транслокаций, повреждение хромосом).

Судьба опухолевых клеток:

1. Опухолевая клетка распознается и уничтожается клетками иммунной системы, если на ее поверхности имеются сильные Т-антигены.

2. Опухоль растет, приобретает свою автономность, может метастазировать, если снижена функция иммунной системы или слабые Т-антигены на поверхности опухолевой клетки.

Ускользанию опухоли от иммунологического надзора способствует:

– низкая иммуногенность опухолей, так как они происходят из нормальных тканей, к которым организм толерантен;

– развитие толерантности вместо иммунного ответа;

- развитие ГИО вместо КИО;
- опухоль сама вырабатывает иммуносупрессивные факторы, которые нейтрализуют противоопухолевые белки p53, Rb.

ПАПИЛЛОМАВИРУСЫ ЧЕЛОВЕКА (СЕМЕЙСТВО *PAPILLOMAVIRIDAE*)

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) относятся к семейству *Papillomaviridae*, роду *Papillomavirus*.

Морфология. Вирус простой, диаметр вириона — 50–55 нм. Капсид кубической симметрии, состоит из 72 капсомеров (рис. 36).

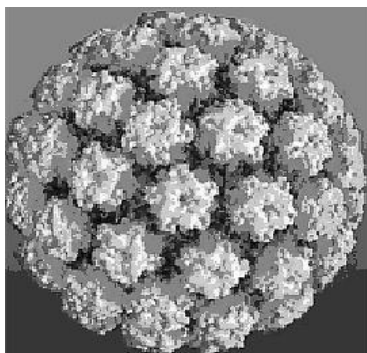


Рис. 36. Морфология вируса папилломы человека

Геном представлен двухцепочечной ДНК кольцевой формы. Одна из нитей ДНК кодирует до 10 белков (8 ранних Е-протеинов и 2 поздних L-протеинов). Другая нить некодирующая.

Существует более 100 генотипов ВПЧ, неоднозначно воздействующих на организм человека (табл. 22).

Таблица 22

Генотипы ВПЧ

Высокого онкогенного риска:	Низкого онкогенного риска:
тип 16, тип 18, тип 31, тип 33, тип 35, тип 39, тип 45, тип 51, тип 52, тип 56, тип 58, тип 59, тип 68	тип 6, тип 11, тип 42, тип 43, тип 44

Репродукция. ВПЧ тропны к плоскому эпителию кожи и слизистых, где вызывают продуктивную инфекцию. ВПЧ не размножаются в культуре клеток.

В клетках доброкачественных образований ДНК вируса персистирует в ядре, в плазмидной форме, независимой от генома клетки-хозяина.

В клетках злокачественных новообразований ДНК ВПЧ интегрирована с клеточной ДНК.

Канцерогенез, вызванный ВПЧ, связан с экспрессией белков ранних генов E6 и E7. Эти белки инактивируют белки генов p53 и Rb, которые ингибируют опухолевый рост.

Клинические проявления. В 2008 г. Нобелевскую премию получил немецкий вирусолог Харальд цур Хаузен, который еще в 1979 г. предположил папилломавирусную природу рака шейки матки. В 1983 г. ученый обнаружил ДНК 16 генотипа ВПЧ в клетках, пораженных раком шейки матки, в 1984 г. — ДНК 18 генотипа (рис. 37).

Вирус папилломы человека (HPV)

HPV является причиной рака шейки матки в 99,7% случаев

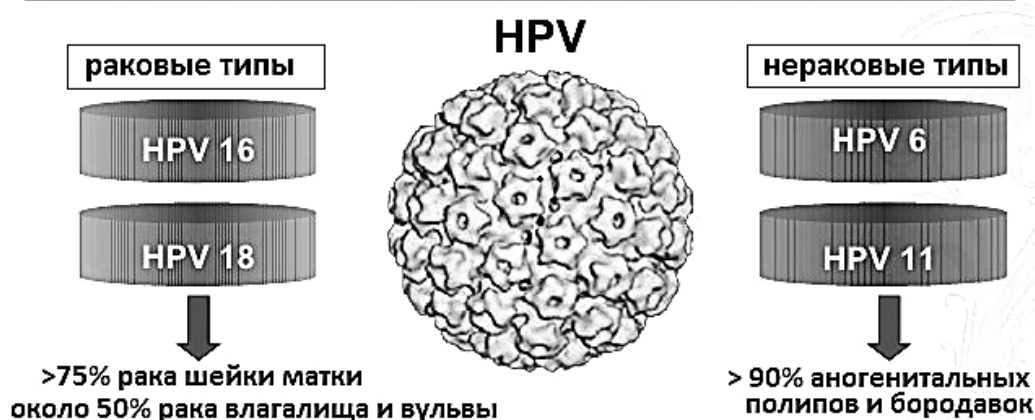


Рис. 37. Наиболее значимые генотипы ВПЧ

ВОЗ признала ВПЧ, генотипы 16 и 18, основными возбудителями рака шейки матки. Передача этих вирусов осуществляется половым путем. Носителями вирусов считаются лица мужского пола.

Вирусы папилломы человека относят к группе онкогенных вирусов, вызывающих как доброкачественные опухоли (бородавки, папилломы, кондиломы), так и злокачественные новообразования кожи и слизистых (рис. 38).

Лечение. Радикальной терапии папилломавирусной инфекции не существует. Нет препаратов и методов, которые бы позволяли устранить вирус из организма человека полностью. Лечат только последствия действия вируса, то есть удаляют бородавки, первичные стадии раковых заболеваний (ткани с клеточными изменениями).



33 тип
тип



16, 18 тип



6, 11

Рис. 38. Опухоли, вызванные ВПЧ

Общая терапия назначается при поражении высокоонкогенными типами вируса с локализацией патологического процесса в области аногенитального тракта. В качестве препаратов выбора используются противовирусные препараты и иммуномодуляторы.

Диагностика. Для диагностики рака шейки матки, вызванного 16 и 18 генотипами ВПЧ, используется ПЦР.

Digene-тест (дайджен-тест). Скрининговый тест, принятый во всех странах мира. Используется для быстрого выявления клинически значимых концентраций высокоонкогенных типов папилломавируса. Имеет высокую специфичность и точность диагностики. Осуществляется методом молекулярной гибридизации. Оценка теста производится в комплексе с цитологическим исследованием шейки матки.

Специфическая профилактика. В Беларуси для профилактики заболеваний, вызываемых ВПЧ, применяются рекомбинантные вакцины «Гардасил» (США) и «Церварикс» (Бельгия).

Вакцины содержат поздние белки 4 типов ВПЧ, защищающих:

- от 2 доброкачественных генотипов — 6 и 11, вызывающих 90 % всех половых бородавок;
- от 2 злокачественных генотипов — 16 и 18, вызывающих 75 % всех случаев рака шейки матки.

Эффективность профилактики против этих ВПЧ доказана для возрастной группы 9–26 лет. Вакцинация проводится девочкам, начиная с 9–12 лет, троекратно.

ВОЗБУДИТЕЛИ ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЙ (АРБО- И РОБОВИРУСЫ)

Арбовирусы — экологическая группа вирусов, передающихся восприимчивым позвоночным кровососущими членистоногими: комарами, клещами, москитами. Термин «arthropod-borne viruses» — вирусы, передаваемые членистоногими, введен в 1942 г.

Робовирусы (от англ. rodent-borne viruses) — вирусы, «рожденные» грызунами. Это экологическая группа РНК-содержащих вирусов, вызывающих нетрансмиссивные геморрагические лихорадки. Резервуаром и источником инфекции являются мелкие грызуны, у которых эта инфекция протекает бессимптомно. Грызуны выделяют вирус в окружающую среду с мочой, слюной, калом. Человек заражается воздушно-капельным, воздушно-пылевым, контактно-бытовым и алиментарным путями.

В настоящее время к арбовирусам относятся 7 семейств вирусов: *Togaviridae* (род *Alphavirus*), *Flaviviridae* (род *Flavivirus*), *Peribunyaviridae* (род *Orthobunyavirus*), *Nairoviridae* (род *Orthonairovirus*), *Phenuiviridae* (род *Phlebovirus*), *Reoviridae* (род *Coltivirus*), *Rhabdoviridae* (род *Vesiculovirus*). Семейства *Arenaviridae*, *Filoviridae* и *Hantaviridae* относятся к робовирусам.

Классификация и некоторые свойства арбо- и робовирусов представлены в табл. 23. Число вирусов, входящих в эти группы, более 500. Около 100 вирусов вызывают заболевания у человека.

Таблица 23

Классификация и некоторые свойства арбо- и робовирусов

Семейство (род)	Геном	Суперкапсид	Форма, размер вириона, нм	Число вирусов	Типовые представители (основные заболевания)
<i>Арбовирусы</i>					
<i>Flaviviridae</i> (<i>Flavivirus</i>)	однонитчатая +РНК, нефрагментированная	+	сферическая, 30–90	63	Вирусы КЭ, ЖЛ, Денге, Зика, ЯЭ и др. (клещевой энцефалит, японский энцефалит, желтая геморрагическая лихорадка, лихорадка Денге, западно-нильская лихорадка и др.)
<i>Nairoviridae</i> (<i>Orthonairovirus</i>)	фрагментированная, однонитчатая, кольцевая, -РНК	+	сферическая, 90–100	21	Вирус ККГЛ (Конго-крымская геморрагическая лихорадка)
<i>Peribunyaviridae</i> (<i>Orthobunyavirus</i>)	фрагментированная, однонитчатая, кольцевая, -РНК	+	сферическая, 90–100	124	Вирусы геморрагических лихорадок и энцефалитов (калифорнийский энцефалит, энцефалиты Ла Кросс, Джеймстаун Каньон, Буньямвера и Генсав, лихорадки Тахиня, залива терпения, Сахалин,

					Орибока, Мадрид
<i>Phenuiviridae</i> (<i>Phlebovirus</i>)	фрагментированная, однонитчатая, кольцевая, -РНК	+	сферическая, 90–100	34	Вирусы москитных лихорадок (москитная лихорадка долины Рифт, лихорадка Укуниеми)

Окончание табл. 23

Семейство (род)	Геном	Суперкапсид	Форма, размер вириона, нм	Число вирусов	Типовые представители (основные заболевания)
<i>Reoviridae</i> (<i>Coltivirus</i>)	двунитчатая +РНК, фрагментированная	–	сферическая, 60–80	60	Вирус Кемерово, Липовник, колорадской клещевой лихорадки (кемеровская лихорадка, лихорадка Липовник, колорадская клещевая лихорадка)
<i>Rhabdoviridae</i> (<i>Vesiculivirus</i>)	однонитчатая -РНК, нефрагментированная	+	пулевидная, 130–380 50–95	2	Вирус везикулярного стоматита (везикулярный стоматит)
<i>Togaviridae</i> (<i>Alfavirus</i>)	однонитчатая +РНК, нефрагментированная	+	сферическая, 30–90	31	Вирусы Синдбис, лошадиных энцефаломиелитов (венесуэльский западный и восточный энцефаломиелиты, геморрагическая лихорадка Чикунгунья, лихорадки карельская, Синдбис, О'Ньонг-Ньонг)
Робовирусы					
<i>Arenaviridae</i> (<i>Mammarenavirus</i>)	фрагментированная, однонитчатая -РНК	+	сферическая, 50–300	12	Вирусы Ласса, Мачупо, Хунин, ЛХМ (геморрагическая лихорадка Ласса, аргентинская геморрагическая лихорадка, лимфоцитарный хориоменингит, геморрагическая лихорадка Луйо)
<i>Hantaviridae</i> (<i>Orthohantavirus</i>)	фрагментированная, однонитчатая, кольцевая,	+	сферическая, 90–100	6	Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, американский легочной синдром

	-РНК				
<i>Filoviridae</i> (<i>Ebolavirus</i> , <i>Marburgvirus</i>)	однонитчатая -РНК, нефрагмент ированная	+	плеоморфная, нитевидная, 200–4000	2	Вирусы лихорадки Эбола, Марбург

Природно-очаговые инфекции в Республике Беларусь.

Республика Беларусь входит в зону распространения арбо- и робовирусов, особенно Брестская и Гомельская области. 13 вирусов выделено на территории республики от клещей, комаров, грызунов и птиц. Среди изолятов:

- хантавирусы (робовирусы), вызывающие ГЛПС;
- флебовирусы (арбовирусы) — вирус Укуниемеи, вирус калифорнийского энцефалита, вирус Батай;
- тогавирусы (арбовирусы) — вирус леса Семлики, вирус лихорадки Синдбис;
- флавивирусы (арбовирусы) — вирус клещевого энцефалита, вирус лихорадки Западного Нила;
- реовирус;
- рабовирусы — вирус везикулярного соматита.

Свойства вирионов:

1. Вирионы арбовирусов имеют в основном средние размеры сферической формы, вирионы семейства *Filoviridae* (робовирусы) имеют нитевидную форму от 200 до 4000 нм.

2. Геном арбовирусов представлен РНК негативной или позитивной полярности. У большинства вирусов РНК однонитчатая, нефрагментированная. Вирионы семейства *Reoviridae* имеют двунитчатую РНК. Фрагментированную РНК имеют вирионы семейств *Arenaviridae* (робовирусы), *Bunyavirales*, *Reoviridae* (арбовирусы).

3. Вирионы всех семейств сложные, имеют суперкапсид (исключение составляют простые вирионы семейства *Reoviridae*).

Клинически природно-очаговые инфекции проявляются в виде трех основных заболеваний:

- *системные лихорадки*, сопровождающиеся высыпаниями на коже и артралгиями;
- *геморрагические лихорадки*: легкие формы дают гриппоподобный синдром. Тяжелые формы сопровождаются кровоизлияниями в различные органы, характеризуются шоковым состоянием и высокой летальностью;
- *энцефалиты* и *энцефаломиелиты*.

Семейство *Togaviridae* выделено в 1978 г. В состав семейства входят 2 рода *Alphavirus* и *Rubivirus*.

Арбовирусы составляют род *Alphavirus*, включают 21 вирус, которые разделены на 4 антигенных комплекса:

- вирусы венесуэльского энцефаломиелита лошадей;
- вирусы западного и восточного энцефалита лошадей;
- вирусы леса Семлики;
- негруппированные вирусы.

Морфология. Размеры вириона варьируют от 50 до 80 нм, есть гигантские формы до 170 нм, имеющие под одной оболочкой 2–3 нуклеокапсида диаметром 28–35 нм.

Капсид — кубический икосаэдр, состоит из 240 молекул С-белка.

Суперкапсид — билипидный слой, в который встроены 240–300 гликопротеиновых комплексов, состоящих из 2–3 белков E1, E2, (E3). Гликозилированные части белков E1 и E2 формируют шипы длиной 10 нм, выступающие наружу (рис. 39).



Рис. 39. Строение вириона *Togaviridae*

Геном — однонитевая, позитивная РНК.

Репродукция. Вирус адсорбируется на клетке шипами белка E2 и проникает во внутрь клетки. Депротенинизация и трансляция белков вируса происходят в цитоплазме. Сначала синтезируется большой полипептид, который протеазами клетки нарезается на функциональные белки. Вирусы выходят из клетки путем почкования.

Заболевания, вызываемые альфавирусами:

– альфавирусные *системные* и *геморрагические* лихорадки: Синдбис, леса Семлики, карельская геморрагическая лихорадка, лихорадки О’Ньонг-О’Ньонг и Чикунгунья;

– лошадиные *энцефаломиелиты* распространены в Южной Америке и США, характеризуются тяжелым течением. Хозяином являются лошади, птицы, переносчики — комары. Заболевание у человека протекает тяжело, с головной болью, миалгиями, поражением ЦНС и высокой летальностью.

Тогавирусы распространены на всех континентах. Природным резервуаром среди позвоночных являются грызуны и птицы. Птицы осуществляют трансконтинентальный перенос этих вирусов.

Семейство *Flaviviridae*. В качестве самостоятельного семейства выделено из семейства *Togaviridae* в 1985 г. Арбовирусы входят в род *Flavivirus*, включают 63 представителя, 10 антигенных комплексов. Свое название семейство и род получили по названию желтой лихорадки (от лат. *flava* — желтый) — карантинной инфекции. Около 30 флавивирусов вызывают заболевания у людей: клещевой энцефалит, японский энцефалит, лихорадка Зика, лихорадка Западного Нила, лихорадка Повассан, дают эпидемические вспышки. Другие флавивирусы



Рис. 40. Строение вириона *Flaviviridae*

вызывают тяжелейшие эпидемии, протекающие с синдромом геморрагической лихорадки и шока: желтая и омская геморрагические лихорадки, лихорадки Денге. Переносчиками свыше 30 флавивирусов являются комары. Около 15 вирусов передаются клещами, которые вместе с грызунами являются природными резервуарами.

Морфология. Диаметр — 40–50 нм, липопротеиновая оболочка покрывает нуклеокапсид, геном представлен +РНК, однонитчатой, несегментированной (рис. 40).

Заболевания, вызываемые флавивирусами. Клещевой энцефалит (КЭ). КЭ регистрируется на больших территориях, там, где есть переносчики — клещи. Вирус выделен в 1937 г. в Восточной Сибири (экспедиция, возглавляемая Л. А. Зильбером).

В настоящее время выделяют 2 вида КЭ:

- восточный КЭ (передают клещи *Ixodes persulcatus*);
- западный КЭ (передают клещи *Ixodes ricinus*).

В 80 % случаев заражение происходит трансмиссивным путем при присасывании клещей, в 20 % случаев — при употреблении сырого козьего или коровьего молока от инфицированных животных.

Инкубационный период — от 1 до 30 дней, в среднем 7–12 дней.

КЭ характеризуется острым началом (озноб, головная боль, температура 39 °С, тошнота, боли в мышцах, менингеальные симптомы).

Выделяют 3 формы КЭ:

- лихорадочная — благоприятная, составляет 30–50 %;
- менингеальная — в 40–60 %;
- очаговая — в 8–15 % развиваются параличи с высокой летальностью и осложнениями.

Диагностика проводится вирусологическим (выделение вируса в культуре клеток), серологическим (с использованием парных сывороток в РСК), молекулярно-генетическим (ПЦР) методами.

Для профилактики используется убитая культуральная вакцина. Лечение симптоматическое.

Японский энцефалит (ЯЭ). Вирус передается комарами *Culex*. Регистрируется в Юго-Восточной Азии, Японии, в Приморье. Вирус выделяется от птиц и летучих мышей. Наблюдается летне-осенняя сезонность.

Заболевание характеризуется тяжелым течением с высокой летальностью (до 80 %).

Инкубационный период составляет 7–14 дней. Начинается остро с повышением температуры до 39 °С и выше, с нарушением сознания, развивается кома, параличи, судороги.

Желтая лихорадка — конвенционная инфекция с 40–90 % летальностью. Это острое тяжелое инфекционное заболевание, для

которого характерна интоксикация, двухволновая лихорадка, геморрагический синдром, поражение почек и печени.

Возбудитель открыт в 1901 г. В. Ридом, имеет характерные для флавивирусов свойства.

Различают два варианта лихорадки:

– *желтая лихорадка джунглей* (зоонозная инфекция) — основной резервуар обезьяны (могут быть другие животные: опоссумы, муравьеды, броненосцы). Заражение животных происходит через укусы комаров (род *Aedes* — в Африке, род *Haemagogus* — в Америке). Среди обезьян возникают эпизоотии. Животные либо погибают, либо приобретают иммунитет;

– *городская желтая лихорадка* (антропонозная инфекция) — представляет главную опасность для стран Африки, Южной Америки и Юго-Восточной Азии, так как основной источник инфекции — человек, который попадает в очаг желтой лихорадки джунглей.

Инкубационный период — 3–6 дней, может быть до 10–12 дней.

Вирус размножается в лимфоузлах, затем выходит в кровь (вирусемия до 5 дней) — начало болезни, далее вирус проникает в клетки разных органов и систем, поражается эндотелий капилляров, нарушается свертываемость крови, развивается геморрагический диатез, недостаточность почек и печени. Легкие формы заканчиваются выздоровлением, молниеносные — летальным исходом. Человек становится заразным с конца инкубационного периода и в первые 3–4 дня болезни. Заражение происходит через укусы самки комара *Aedes aegypti*. Вирус размножается и накапливается в слюнных железах комара, сохраняется до конца его жизни, но трансвариально не передается. Комар, напившись крови, становится заразным через 4–5 суток при температуре окружающей среды 36–37 °С, через 11 суток — при 24 °С, через 18 суток — при 21 °С. При температуре 18 °С размножение вируса приостанавливается, при температуре менее 15 °С комар становится малоподвижным и не передает вирус. Поэтому эпидемии ЖЛ возникают при высокой температуре окружающей среды и повышенной влажности, способствующих размножению комаров.

Лечение симптоматическое.

Для профилактики используется живая вакцина, полученная в 1936 г. М. Тейлером. Вакцинируют детей с 1 года, взрослых в очагах инфекции и туристов. Вирус культивируют на куриных эмбрионах, культуре клеток, на мышцах-сосунках.

После перенесенного заболевания у реконвалесцентов развивается прочный длительный иммунитет, обусловленный антителами и клетками памяти.

Лихорадка Денге. Единственным резервуаром вируса является человек. Переносчик — комары *Aedes aegypti*, ареал их обитания — тропические и субтропические страны Африки, Азии, Америки, Австралии, Европы. Различают 4 серотипа вируса.

Выделяют две формы лихорадки:

- легкая — повышение температуры, сильные боли в мышцах и суставах, изменение походки (название болезни от англ. dandy — франт);
- геморрагическая — развитие шока и высокая летальность (от 30 до 50 %).

Обе формы вызывает один и тот же вирус, который был выделен в 1945 г. А. Сэйбиным. Геморрагическая форма возникает при повторном заражении другим серотипом вируса в результате сенсибилизации организма. Специфического лечения и профилактики нет.

Омская геморрагическая лихорадка. Эндемическое заболевание, передается через укусы клещей, отличается сезонностью: весна-лето, сентябрь-октябрь. Вирус выделен в 1947 г. М. Г. Чумаковым.

Инкубационный период от 2 до 10 дней. Заболевание начинается остро, с повышением температуры до 39–40 °С, головной боли, слабости, затем развивается геморрагическая сыпь, возникают кровотечения, бронхит, пневмония. Лихорадка длится до 5–15 суток, чаще заканчивается выздоровлением, но может быть и вторая волна заболевания.

Лихорадка Зика. Вирус Зика был обнаружен у макак-резус в 1947 г. в Уганде. Заболевание передается комарами рода *Aedes*. Характеризуется лихорадкой, головной болью, болями в мышцах и суставах, сыпью, конъюнктивитом. Вирус опасен для беременных женщин. У новорожденных вирус вызывает неврологические и аутоиммунные заболевания (микроцефалию, острый диссеминирующий энцефаломиелит). Для диагностики заболевания используют ИФА и ПЦР. Лечение симптоматическое. Специфическая профилактика пока не разработана. Неспецифическая профилактика направлена на уничтожение переносчиков, индивидуальное использование средств защиты (закрытая одежда, применение москитных сеток, использование репеллентов).

Порядок *Bunyvirales* (семейства *Peribunyaviridae*, *Nairoviridae*, *Phenuiviridae*, *Hantaviridae*). Включает более 250 арбо- и рбовирусов.

Морфология. Форма вирионов сферическая (90–100 нм), содержит суперкапсид (рис. 41). Геном: негативная РНК, однонитевая, фрагментированная (3 фрагмента: L, M, S сегменты). Нуклеокапсид спиральной симметрии (рис. 41). Имеют 3 основных белка: один белок (белок С) связан с нуклеокапсидом, два других (гликопротеины G1 и G2) связаны с суперкапсидом,

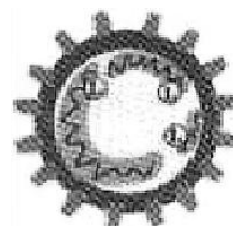


Рис. 41. Схема строения *Bunyvirales*

имеется транскриптаза. Репродукция вирусов происходит в цитоплазме. Зрелые вирионы транспортируются к клеточной поверхности и покидают клетку путем почкования. Обладают гемагглютинирующими свойствами. Чувствительны к повышенной температуре, жирорастворителям. Хорошо сохраняются при низкой температуре.

Культивируются в куриных эмбрионах, культуре клеток и на 1–2-дневных белых мышках-сосунках.

Круг позвоночных хозяев широк, более 50 % буньявирусов связаны с грызунами, 25 % — с птицами и 25 % — со жвачными животными. Переносчики большинства возбудителей — комары семейства Culicidae, более 20 видов передают клещи семейств Ixodidae и Argasidae, несколько вирусов переносят мокрецы и москиты.

Заболевания, вызываемые вирусами порядка *Bunyavirales*. Вирусы рода *Orthobunyavirus* (сем. *Peribunyaviridae*) вызывают калифорнийский энцефалит, энцефалиты Ла Кросс, Джеймстаун Каньон, Буньявера и Генсав, а также лихорадки Тахиня, залива терпения, Сахалин, Орибока, Мадрид и др.

Калифорнийский энцефалит. Переносчиком является комар рода *Aedes*. Заболевание начинается внезапно, с сильной головной болью в лобной области, температура повышается до 40 °С, может быть рвота, судороги, признаки асептического менингита. Летальность и остаточные неврологические явления редки.

Вирусы рода *Orthonairovirus* (сем. *Nairoviridae*) вызывают **Крымско-конголезскую геморрагическую лихорадку**. Заболевание встречается в РФ, Молдавии, Украине, на Балканах, в Африке. Возбудитель крымской лихорадки выделен М. П. Чумаковым в 1945 г. Природный резервуар и переносчик вируса — различные пастбищные клещи. Циркуляцию вирусов поддерживают различные животные (ежи, зайцы, овцы), у которых заболевание протекает бессимптомно. Путь передачи трансмиссивный и контактный. Возбудитель попадает в кровь, размножается в эндотелиоцитах. Инкубационный период — 3–5 дней. Отмечаются острое начало (озноб, лихорадка), повышение проницаемости сосудистой стенки (кровоизлияния), токсические проявления, (токсический шок с внутрисосудистым свертыванием крови). Летальность — 8–12 %. Специфическая профилактика проводится формолвакциной. Для экстренной профилактики используется специфический иммуноглобулин.

Вирусы рода *Phlebovirus* (сем. *Phenuiviridae*) являются этиологическим агентом москитных лихорадок: долины Рифт, Укуниеме, сицилийской (неополитанская). Переносчиком является москит *Phlebotomus rapatasi*. Инкубационный период — 5–6 дней. Характеризуется острым началом, высокой температурой, головной

болью, тошнотой, светобоязнью, болями в животе. Прогноз благоприятный. Специального лечения нет. Проводится неспецифическая профилактика с использованием москитных сеток, репеллентов и инсектицидов.

Робовирусы из семейства *Hantaviridae* являются возбудителями геморрагической лихорадки с почечным синдромом — ГЛПС (корейская, дальневосточная, уральская, закарпатская, скандинавская, белорусская и др.).

Резервуар вируса — грызуны (мыши, крысы). Человек заражается при контакте с экскрементами инфицированных грызунов.

Инкубационный период — 7–45 суток. Характеризуется острым началом, температурой до 40 °С, миалгиями, гиперемией слизистой и склер.

На 3–4 сутки присоединяется явление интоксикации (многократная рвота), развивается олигурия до анурии. Летальность — до 60 %. Лечение симптоматическое. Специфическая профилактика отсутствует.

Установлено, что похожие вирусы вызывают поражение дыхательных путей. В 1993 г. в США зарегистрированы вспышки тяжелых, часто смертельных пневмоний — хантавирусный легочной синдром.

Семейство *Reoviridae*.

Арбовирусы этого семейства представлены родом *Coltivirus*.

Морфология. Это простые вирусы, размером 78–80 нм, сферической формы. Геном — РНК, двунитевая, фрагментированная, состоит из 10–11 отдельных сегментов (рис. 42).

Резервуар и источники инфекции — птицы, переносчики — иксодовые клещи.

Патогенные для человека арбовирусы вызывают колорадскую клещевую лихорадку, Кемеровскую лихорадку и лихорадку Липовник.

Колорадская клещевая лихорадка регистрируется в США (штат Колорадо), передается клещами, отличается весенне-летней сезонностью. Инкубационный период — 4–6 дней, вирус циркулирует в крови 2–4 недели. Характеризуется острым началом, лихорадкой, головной болью, миалгиями, сонливостью, протрацией, тошнотой, рвотой. Лихорадка носит двухволновой характер. Исход благоприятный.

Кемеровская лихорадка наблюдается в Западной Сибири.

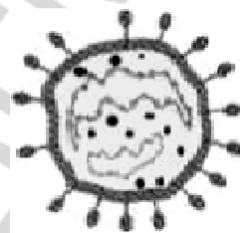


Рис. 42. Строение вириона *Reoviridae*

Лихорадка Липовник (Дания, Италия, Румыния). Инкубационный период — 4–5 суток. Характеризуется острым началом, температурой 39–40 °С, гиперемией слизистых и конъюнктивы, пятнисто-папулезными высыпаниями на коже. В тяжелых случаях развивается менингоэнцефалит.

Семейство *Arenaviridae*. Название семейства произошло от лат. arena — песок. В нуклеокапсиде вирусных частиц обнаруживаются электронно-плотные зернистые структуры от 2 до 14, напоминающие песок, по-видимому, рибосомы клетки.

Морфология. Форма вириона округлая или полиморфная, размер — от 50 до 300 нм, средний — 110–130 нм. Вирусы сложные. Геном — однонитевая фрагментированная негативная РНК (рис. 43).



Репродукция происходит в цитоплазме, созревание — на клеточных мембранах.

Рис. 43. Строение вириона *Arenaviridae*

По антигенной структуре в РСК выявляют две антигенные группы аренавирусов:

- 1) группа Старого света: вирусы ЛХМ и лихорадки Ласса;
- 2) группа Нового света: вирусы Мачупо и Хунин, Пичинде, Паран, Латино. Патогенные для человека вирусы вызывают тяжелые геморрагические лихорадки с высокой летальностью, серозные менингиты и гриппоподобные заболевания.

Эпидемиология. Основной хозяин — различные грызуны, у которых вирусы длительно персистируют и выделяются с мочой.

Заболевания, вызываемые аренавирусами. Лимфоцитарный хориоменингит (ЛХМ). Вирус распространен повсеместно. Резервуар ЛХМ — домовая мышь. Человек заражается от инфицированных грызунов воздушно-капельным и алиментарным путями. Клинически протекает как гриппоподобное заболевание с лихорадкой, головной болью, миалгией, реже развивается серозный менингит. Вирус обладает тератогенным действием (у детей с гидроэнцефалопатией, установлен факт внутриутробного заражения).

Лихорадка Ласса представляет тяжелую геморрагическую лихорадку. Заболевание выделено в отдельную нозологическую форму в 1969 г. (после выделения возбудителя в госпитале городка Ласса, северо-запад Нигерии). Инкубационный период — 7–10 суток. Заболевание начинается бурно с повышения температуры, головной боли, миалгии, геморрагического диатеза, с развитием шока и поражением ЦНС.

Летальность достигает 70 %. Основной резервуар возбудителя — многососковая крыса (*Mastomys natalensis*), выделяющая вирус с мочой. Путь передачи — контактный (от человека человеку во время вспышки), аэрогенный, алиментарный, через поврежденную кожу.

Заболевание эндемично для Нигерии, Сьерра-Леоне, Либерии.

Боливийская геморрагическая лихорадка Мачупо описана в 1959 г. при заболевании местного населения в бассейне реки Амазонки на северо-востоке Боливии. Отмечается сезонность (август-сентябрь с конца окончания сезона дождей и до конца сухого сезона).

Резервуар инфекции — мышевидный грызун хомячок *Calomys callosus*. Вирус выделяется с мочой. Путь передачи — алиментарный, аэрозольный, контактный. Инкубационный период — 7–14 дней. Затем развивается геморрагическая сыпь, лихорадка, головная боль, миалгия, гиперемия конъюнктивы, гиперестезия кожных покровов, поражения почек

и печени (ДВС синдром). Летальность — до 30 %.

Аргентинская геморрагическая лихорадка Хунин выявлена в центральной части Аргентины. Резервуар и источник инфекции — мышевидные грызуны из рода *Calomys*. Вирус выделяется с мочой и от эктопаразитов грызунов. Путь передачи — алиментарный, аэрозольный, контактный и трансмиссивный. Инкубационный период — 7–16 дней. Начало постепенное, интоксикация с 5-го дня. Летальность — до 10–20 %. Лечение симптоматическое. Специфическая профилактика отсутствует.

Семейство *Filoviridae*. Название семейства произошло от лат. *filo* — нить. К этому семейству относятся вирусы Марбург и Эбола.

Морфология. Вирионы этих вирусов представляют прямые (вирус Эбола) или извитые (вирус Марбург) нити длиной до 1200–1400 нм (в среднем 665 нм). Геном — однонитчатая нефрагментированная минус-РНК. Вирус сложный, имеет суперкапсид с шипами (рис. 44).

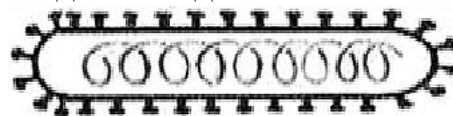


Рис. 44. Строение вириона *Filoviridae*

В составе вириона выявлено 7 структурных белков. Вирусы устойчивы к нагреванию (при 60 °С погибают через 30 мин, при 56 °С —

через 1 час), чувствительны к действию липотропных веществ и дезинфектантам. Хорошо репродуцируются в культуре клеток почек обезьян. У обезьян вирусы вызывают летальную форму инфекции.

Лихорадка Марбург впервые была зарегистрирована в Германии и Югославии в 1967 г. среди работников вирусологических лабораторий, получающих культуру клеток почек зеленых мартышек, завезенных из Уганды. Болезнь эндемична для стран Восточной и Южной Африки (ЮАР, Кения, Зимбабве). Путь передачи — прямой контакт от больных людей.

Инкубационный период колеблется от 3 до 9 дней. Начало болезни острое, развивается выраженная лихорадка с геморрагической сыпью, печеночной и почечной недостаточностью. Отмечаются психические и неврологические нарушения. Летальность достигает 30–50 %.

Лихорадка Эбола впервые зарегистрирована в 1976 г. в Заире (в устье реки Эбола). Из 300 заболевших умерло 270 человек. Далее заболевания регистрировались в Южном Судане (1976, 1979 гг.), Кении (1980 г.), вновь в Заире (1995 г.) и в Габоне в 1996 г. Антитела к вирусам обнаружены

у жителей разных стран Центральной Африки. Предполагают, что резервуаром вируса являются дикие грызуны и летучие мыши. Путь передачи — контактный (через кровь, мокроту и сперму). Среди медицинских работников — аэрозольный. Инкубационный период — от 3 до 21 дня. Лихорадка Эбола начинается остро, с высокой температуры, сильных головных болей, геморрагической сыпи, поноса с кровью, кровотечений. Летальность достигает 90 %.

Крупнейшая вспышка лихорадки Эбола произошла в Западной Африке в 2014 г. и по настоящее время не завершилась. Заболевания регистрировались в Гвинее, Либерии, Сьерра-Леоне, Нигерии.

Род *Ebolavirus* включает 5 видов: Судан, Заир, Кот-д'Ивуар, Бундибуджио, Рестон. Эболавирусом Заир с апрель 2014 по декабрь 2015 гг. заболело 27 748 человек, из которых 11 377 умерло (летальность составила 41 %). В течение 2014–2016 гг. эболавирусы Бундибуджио (в Демократической Республике Конго) и Судан (в Уганде) вызвали по 36 % летальности. Эболавирус Ростон непатогенен для человека.

Специфическая профилактика и терапия отсутствуют. Лечение симптоматическое, борьба с геморрагическим синдромом, переливание плазмы реконвалесцентов с интерфероном. Протективным эффектом обладает вирусспецифический гаммаглобулин.

БЕШЕНСТВО (СЕМЕЙСТВО *RHABDOVIRIDAE*)

Семейство включает более 60 вирусов из 5 родов. Среди рабдовирусов есть арбовирусы, способные размножаться в клетках членистоногих и млекопитающих (вирус везикулярного стоматита, переносчик — комары). Наибольшую опасность для человека представляет вирус бешенства, род *Lyssavirus*.

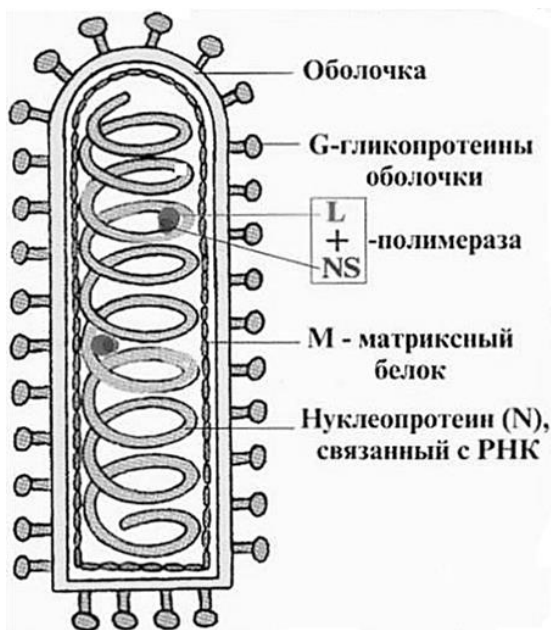


Рис. 45. Строение вириона *Rhabdoviridae*

Морфология. Пулевидная форма, размеры — 180–75 нм, один конец вириона закруглен, другой плоский. Вирус сложный, имеет суперкапсид, геном — негативная РНК, имеется транскриптаза (РНК-зависимая РНК-полимераза). Репликация происходит в цитоплазме клетки (рис. 45).

Антигенная структура. Возбудитель представлен одним антигенным вариантом. Выделяют штаммы вирусов бешенства, циркулирующие в природе у всех теплокровных животных, — **уличный вирус бешенства.** Хозяином вируса бешенства

являются волки, лисы, еноты, скунсы, грызуны, летучие мыши, собаки, кошки и др.

Выделяют:

- **дикое бешенство** — основной резервуар дикие животные;
- **городское бешенство** — передают больные собаки (до 90 %) и кошки (10 %).

Патогенез. Вирус проникает в организм человека через повреждения кожных покровов, чаще при укусах, при оцарапывании и ослушении. Первичное размножение вируса происходит в мышечной и соединительной тканях в месте укуса, где он персистирует в течение нескольких недель или месяцев. Затем вирус внедряется в рецепторы периферических чувствительных нервов и по периневральным пространствам попадает в ЦНС. Вирус размножается в нейронах гипоталамуса, продолговатого мозга, черепных нервов, симпатических ганглиев, где возникают воспалительные, дистрофические и некротические изменения в ЦНС. В этот период вирус также размножается в клетках слюнных желез.

Патоморфологически вирус в клетках ЦНС образует эозинофильные включения с неровными краями — Тельца Бабеша (1892) и Негри (1893).

Клиника. Инкубационный период бешенства составляет от 1–3 месяцев до 1 года. Наиболее короткий инкубационный период при укусе в голову, шею, верхний плечевой пояс (от 3 недель).

Выделяют 3 стадии заболевания бешенством:

1) продромальный период; основные симптомы — раздражительность, бессонница, страх, тревога, неприятные ощущения в области укуса;

2) период возбуждения — судороги дыхательной и глотательной мускулатуры, выраженная водобоязнь (гидрофобия), может быть агрессивность, слуховые и зрительные галлюцинации;

3) период параличей — через 5–7 дней наступает смерть от паралича дыхания или сердечной деятельности.

Бешенство — 100 % летальная инфекция. Спасти человека, укушенного бешеным животным, можно только с помощью экстренной профилактики: пассивной и активной.

Пассивная профилактика проводится лицам, укушенным бешеным животным в область головы, шеи и плечевого пояса, путем введения антирабического иммуноглобулина (или лошадиной сыворотки). Лучше вводимую дозу разделить на 2 части, первую ввести в область укуса, вторую — внутримышечно. Затем проводится активная профилактика многократным введением антирабической вакцины. При этом протективный эффект успевает развиться во время инкубационного периода болезни.

Впервые получил вакцину против бешенства великий французский ученый Луи Пастер в 1890 г. путем последовательных пассажей вируса бешенства собаки через мозг кроликов. В настоящее время используется культуральная инактивированная вакцина, полученная на диплоидных клетках человека.

МЕДЛЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ

Медленные инфекции — группа персистирующих инфекций, для которых характерны: 1) необычно длительный инкубационный период; 2) своеобразные поражения органов и тканей, преимущественно ЦНС; 3) медленное неуклонное прогрессирование заболевания; 4) неизбежный летальный исход.

Медленные инфекции подразделяют на 3 группы:

I группа — медленные инфекции, вызываемые классическими вирусами (вирионами), возбудителями острых вирусных инфекций. В настоящее время известно около 30 медленных инфекционных заболеваний человека и животных. В основе их патогенеза лежат персистенция вируса (длительное пребывание в организме) и его повреждающее действие на клетки и ткани. Ряд вирусов способны вызывать медленные заболевания в результате внутриутробного заражения плода (табл. 24).

Таблица 24

Медленные инфекции, вызываемые возбудителями вирусных инфекций

Возбудитель	Нозоформа
Вирус кори	Подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ)
Вирус краснухи	Прогрессирующая врожденная краснуха, прогрессирующий краснушный панэнцефалит
Вирус клещевого энцефалита	Прогрессирующая форма клещевого энцефалита
Вирус простого герпеса	Подострый герпетический энцефалит
Цитомегаловирус	Цитомегаловирусное поражение мозга
Вирус гепатита В	Хронический гепатит В
Вирус иммунодефицита человека	ВИЧ-инфекция, СПИД
Полиомавирус JC	Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
Т-лимфотропный вирус человека 1 и 2 типов	Т-клеточный лейкоз, Т-клеточная лимфома

II группа — медленные инфекции, вызываемые патогенами чисто белковой природы, не содержащими нуклеиновых кислот, — прионами (от англ. *proteinaceous infectious particles*). За открытие прионов — нового биологического источника инфекции — и объяснение основных принципов его действия (наряду с уже известными инфекционными агентами — бактериями, вирусами, грибами и паразитами) американский врач, профессор неврологии и биохимии Университета Калифорнии в Сан-Франциско Стэнли Прузинер получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине в 1997 г.

Этиологический агент прионных болезней — патологический прион-протеин PrP^{Sc} (англ. *prion protein scrapie*). Представляет собой аномальную изоформу прион-протеина PrP^C (англ. cell — клетка), кодируемого клеткой, и в норме локализующегося преимущественно на поверхности нейронов. Является сиалогликопротеином с молекулярной массой 33–35 кДа (254 аминокислотных остатков). Отличается чрезвычайной устойчивостью к большинству воздействий, традиционно применяемых при дезинфекции и губительных для всех известных вирусов и бактерий: к УФ- и гамма-излучению, обработке формальдегидом, бэта-пропилактоном, растворами сильных кислот и щелочей, нуклеаз, длительно сохраняется при низких температурах и в высушенной мозговой ткани; выдерживает трехчасовое кипячение, имеет пониженную чувствительность к деградации протеазами. После обработки протеиназой К теряет 96 аминокислотных остатков и образует протеазоустойчивую форму с М.м. 27–30 кДа (PrP²⁷⁻³⁰), сохраняющую инфекционность. Отличается способностью к агрегации в амилоидные фибриллы, гидрофобностью и вторичной бета-складчатой структурой (более 40 % по сравнению с 3 % у PrP^C) (рис. 46).

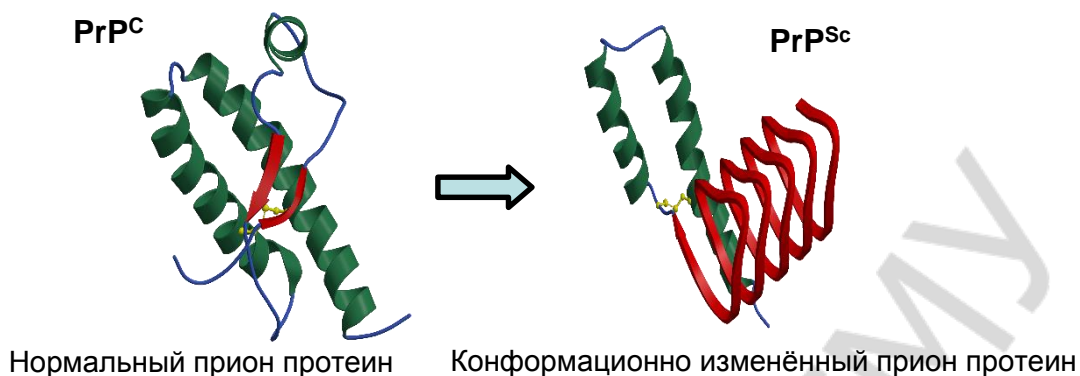


Рис. 46. Конформационные различия прионных белковых форм

Накапливаясь в определенных участках организма (чаще в коре больших полушарий головного мозга, продолговатом мозге, мозжечке, спинном мозге, селезенке и т. д.), они образуют характерные амилоидные бляшки, нарушающие нормальное функционирование ЦНС, и ведут к деструкции и гибели нервных клеток.

Постановка клинического диагноза прионных болезней до сих пор остается весьма сложной, а его верификация осуществляется только на аутопсийном материале, посмертно. Серологическая диагностика болезней ограничена отсутствием воспалительных реакций и иммунного ответа на инфекцию. Прижизненная диагностика также не разработана. Заболевания отличаются длительным инкубационным периодом: от нескольких месяцев до десятков лет. После проявления клинических неврологических симптомов (деменции, миоклонус, развитие парезов и др.) летальный исход, как правило, наступает в течение нескольких месяцев.

Классификация прионных болезней (син. губкообразные трансмиссивные энцефалопатии — ТГЭ) основывается на принципиальном разделении заболеваний у человека и животных, характеризующихся схожими патогенетическими характеристиками, прогрессирующей дегенерацией нейронов, спонгиозом серого вещества мозга на фоне амилоидоза и выраженного астроглиоза, с неизбежным летальным исходом. В настоящее время она включает 6 болезней человека и 6 болезней животных (табл. 25).

Куру («хохочущая смерть») — прионная инфекция, эндемичная для Новой Гвинеи. Характеризуется прогрессирующей мозжечковой атаксией и тремором с постепенным полным поражением двигательной активности, дизартрией и смертью через год после появления клинических симптомов. Инфекционные свойства болезни доказал американский вирусолог Карлтон Гайдушек, впоследствии получивший Нобелевскую премию по физиологии и медицине 1976 г. «за открытия,

касающиеся новых механизмов происхождения и распространения инфекционных заболеваний».

Таблица 25

Современная классификация прионных болезней

Нозологическая форма	Естественный хозяин
Куру	человек
Болезнь Крейтцфельда–Якоба	- “ -
Новый вариант болезни Крейтцфельда–Якоба	- “ -
Синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера	- “ -
Фатальная семейная бессонница	- “ -
Амиотрофический лейкоспонгиоз	- “ -
Скрепи	овцы и козы
Трансмиссивная энцефалопатия норок	норки
Хроническая изнуряющая болезнь	олени и лоси
Губкообразная энцефалопатия крупного рогатого скота (бычья спонгиозформная энцефалопатия)	коровы, быки
Губкообразная (спонгиозформная) энцефалопатия кошек	кошки, тигры, пумы
Губкообразная энцефалопатия экзотических копытных	антилопы

Болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) характеризуется прогрессирующей деменцией (слабоумием) и симптомами поражения пирамидных и экстрапиримидных путей, протекает в виде деменции, зрительных и мозжечковых нарушений и двигательных расстройств со смертельным исходом через 9–12 месяцев болезни. Инкубационный период — от 1,5 до 20 лет. Инфицирование человека происходит инфекционным (ятрогенным) путем при трансплантации контаминированных PrP^{Sc} тканей, например роговицы глаза, при применении гормонов и других биологически активных веществ животного происхождения, при использовании кетгута, контаминированных или недостаточно простерилизованных хирургических инструментов, при прозекторских манипуляциях, спорадически — при гиперпродукции PrP и других состояниях, стимулирующих процесс преобразования PrP^C в PrP^{Sc}, в результате мутации или вставки в области прионового гена. Передается наследственно — распространен семейный характер болезни в результате генетической предрасположенности к БКЯ.

Новый вариант болезни Крейтцфельда–Якоба (нв-БКЯ) развивается при употреблении недостаточно термически обработанных продуктов животного происхождения, загрязненных PrP^{Sc}, например, мяса и мозга коров, больных губкообразной энцефалопатией крупного рогатого скота. Был впервые идентифицирован в Великобритании в 1996 г. Для него характерны прогрессирующие мозжечковые симптомы, а на поздних стадиях — нарушения памяти, деменция, в меньшей степени

миоклонии и хорея, пирамидные симптомы, акинетический мутизм. Наиболее яркой патоморфологической особенностью нв-БКЯ служат множественные бляшки, имеющие фибриллярную структуру, содержащие PrP^{Sc}, и локализующиеся в коре полушарий большого мозга и мозжечка, часто окруженные ореолом спонгиозных изменений — «цветущие» бляшки. Заболевание чаще отмечается у людей в возрасте 20–40 лет (в среднем 26,3 года)

Синдром Герстманна–Штреусслера–Шейнкера — прионная болезнь, с наследственной патологией, протекающая с деменцией, гипотонией, нарушением глотания, дизартрией, в некоторых случаях — глухотой, слепотой, отсутствием сухожильных рефлексов на ногах при наличии разгибательных патологических знаков. Нередко носит семейный характер. Инкубационный период — от 5 до 30 лет. Летальный исход — через 4–5 лет.

Фатальная семейная бессонница — аутосомно-доминантное заболевание с прогрессирующей бессонницей и нарушением циркадных ритмов, влияющих на кровяное давление, частоту сердечных сокращений, температуру и гормональные ритмы. Характеризуется симпатической гиперреактивностью (гипертензия, гипертермия, гипергидроз, тахикардия), тремором, атаксией, миоклониями, галлюцинациями. Снижается болевая чувствительность и рефлекторная активность, развивается деменция. Смерть наступает при прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности.

Амиотрофический лейкоспонгиоз — своеобразная прогрессирующая спинальная амиотрофия, названная сначала по наименованию населенного пункта в Борисовском районе Минской области, где впервые в 70–80-х годах прошлого столетия было выявлено заболевание — болезнь Миотча. Заболевание носит семейно-групповой характер. Характеризуется постепенным и неуклонным прогрессированием вялых парезов конечностей

и мышц туловища без явной атрофии, избирательностью поражения мотонейронов преимущественно грудных сегментов спинного мозга и неуклонной прогрессивностью с неизбежным летальным исходом в течение

1–3 лет при спинальных расстройствах дыхания, дегенеративном изменении ЦНС и, прежде всего, спонгиозе белого вещества головного мозга.

III группа — медленные дегенеративные инфекции ЦНС неприонной природы.

Включает так называемые «конформационные болезни», в основе которых, как и при заболеваниях прионами, лежит нарушение трехмерной

пространственной укладки определенных белковых молекул, что сопровождается изменением конформации белков, образованием в пораженных клетках нерастворимых белковых агрегатов в виде внутриклеточных включений (фибрилл, агрегатов, амилоида) еще задолго до наступления болезни. Конформационно-измененные белки, объединяясь между собой, образуют в итоге амилоидные бляшки и нейрофибриллярные клубки во вне- и внутри нервных клеток. Как правило, это вызывает дезинтеграцию и коллапс транспортной системы нейрона, приводя сначала к нарушению биохимической передачи сигналов между клетками, а затем и к гибели самих клеток. Процесс протекает медленно, в связи с чем большинство таких болезней также дебютирует в позднем возрасте (60–80 лет).

К данной группе относят заболевания, связанные с нарушением конформации клеточных белков ЦНС: *β-амилоида* (церебральный амилоидоз, например болезнь Альцгеймера, первичная открытоугольная глаукома), *альфа-синуклеина* (синуклеинопатии, например, болезнь Паркинсона, мультисистемная атрофия, деменция с тельцами Леви), *гамма-синуклеина* (болезнь двигательного нейрона), *тау-протеина* (таупатии, например, боковой амиотрофический склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация), *полиглутаминсодержащих белков* (поли-глутаминопатии, например, болезни Гентингтона, Кеннеди и др.) и *белка миелина* (наследственные (демиелинизирующие) моторно-сенсорные поли-нейропатии, передающиеся по аутосомно-доминантному типу). Число конформационных болезней неуклонно растет, но точные причины и механизмы конформационных превращений амилоидных белков до сих пор практически не установлены.

ВАЖНЕЙШИЕ ИМЕНА И ОТКРЫТИЯ В ВИРУСОЛОГИИ

- 1796** — **Эдвард Дженнер** предложил использовать вирус коровьей оспы для профилактики натуральной оспы человека и таким образом модифицировал принцип вариоляции и предопределил перспективы применения вакцинации. Он был первым человеком, предполагавшим применение вакцины против других инфекционных заболеваний.
- 1885** — **Луи Пастер** — французский микробиолог и иммунолог, внес существенный вклад в изучение физиологии микроорганизмов, вопросы вирулентности, выполнил первые эксперименты по аттенуации вируса бешенства и других микроорганизмов, научно обосновал разработку вакцины против бешенства и схемы иммунизации с целью его профилактики. Предположил возможность предупреждения инфекций путем вакцинации. Использовал термин «вирус» в отношении инфекционного агента. Он использовал термины вирус и вакцинация в знак уважения к открытию Э. Дженнера.
- 1886** — **Джон Баист** первым окрасил содержимое (лимфу) кожных поражений при оспе и при микроскопировании выявил элементарные тельца. Ошибочно думал, что это скопления спор микрококков.
- 1888** — **Сергей Петрович Боткин** — русский врач-терапевт, впервые предположил инфекционную природу «катаральной желтухи» — гепатита.
- 1892** — **Дмитрий Иосифович Ивановский** — основоположник вирусологии. Первым открыл новый класс инфекционных агентов, меньших по размерам, чем бактерии (фильтрующихся) — вирусы, в частности, вирус мозаичной болезни табака (ВМБТ). Он впервые смог фильтрованием через бактериальные фильтры отделить бактерии от других, более мелких микроорганизмов (вирусов).
- 1893** — **Джузеппе Гварниери** — итальянский патолог, впервые описавший тельца внутриклеточных включений при натуральной оспе.
- 1895** — **А. П. Бельский** — русский врач, впервые описал характерные энантемные пятна, возникающие на слизистых полости рта при кори. В настоящее время они носят название пятна Бельского–Филатова–Коплика.
- 1898** — **Мартин Бейеринк** — голландский ботаник и микробиолог, подтвердил результаты Д. И. Ивановского в отношении открытия

- им ВМБТ и сформулировал первую более ясную концепцию понимания сущности термина «*virus*», как *contagium vivum fluidum* — живой растворимый агент. Активно разрабатывал вопросы физиологии и генетики почвенных микроорганизмов.
- 1898** — **Фредерик Леффлер и Пуль Фрош** продемонстрировали, что заболевания конечностей и слизистой полости рта животных вызываются фильтрующимися агентами. То есть они первыми установили, что вирусы могут инфицировать не только растения, но и животных.
- 1900** — **Уолтер Рид** установил, что желтая лихорадка передается москитами. Хотя он не установил природу этого заболевания, но ясно показал, что вирусы могут передаваться через переносчиков — москитов.
- 1906** — **Энрике Пашен** — немецкий бактериолог, открыл внутриклеточные тельца (включения вирусов) в клетках кожи при коровьей и натуральной оспе.
- 1908** — **Карл Ландштейнер и Эрвин Поппер** показали, что полиомиелит также вызывается вирусом. То есть они первыми показали, что вирусы способны вызывать инфекционные заболевания у человека.
- 1911** — **Францис Пейтон Раус** — американский вирусолог, экспериментально установивший, что вирусы являются биологическими канцерогенами и вызывают развитие рака. *Rous sarcoma virus* вызывает у кур развитие опухоли — саркомы. В 1966 г. удостоен Нобелевской премии за открытие онковирусов, т. е. он первым указал на вирусную природу определенных типов злокачественных новообразований.
- 1915** — **Фредерик Туорт** — английский бактериолог, открыл новый тип вирусов — вирусы, инфицирующие бактерии. Наблюдал явление бактериофагии у стафилококков.
- 1916** — **Феликс Д' Эррель** — канадский бактериолог, независимо от Туорта открыл вирусы бактерий и назвал их бактериофагами. Открытие бактериофагов предоставило огромные возможности для исследования процессов и механизмов репликации вирусов *in vivo*. Успешно применял бактериофаги в клинике с лечебными целями.
- 1920** — **Ханс Герхард Крейтцфельд** — немецкий невропатолог и психиатр, первым описавший заболевание прогрессирующей деменции, сочетающейся с нарушением функции мышц. А. Якоб в последствии углубил клиническую характеристику данного заболевания. В настоящее время данное прионовое заболевание

называется болезнью Крейтцфельда–Якоба.

- 1924** — **Теодор Сведберг** — шведский физикохимик. Впервые разработал методы ультрацентрифугирования для определения молекулярной массы высокополимерных веществ. В 1926 г. удостоен Нобелевской премии.
- 1925** — **Е. И. Туревич** предложил гистохимический метод окраски (гематоксилином, кислым фуксином и пикриновой кислотой) внутриклеточных включений с целью диагностики вирусных инфекций.
- 1925** — **Михаил Акимович Морозов** — русский вирусолог, впервые описал элементарные тельца вируса натуральной оспы — тельца Пашена–Липшница–Морозова. Предложил метод импрегнации препаратов вирусов серебром, разработал сухую противооспенную вакцину.
- 1933** — **Шлессинджер** первым установил структуру вирусов. Он показал, что бактериофаг содержит только белок и ДНК. Через несколько лет Стэнли получил ВМБТ в кристаллическом виде.
- 1935** — **Вендель Стэнли** получил кристаллическую форму ВМБТ и показал, что вирус при этом остается инфекционным. Это послужило основой развития физико-химических исследований по выяснению молекулярной структуры вирусов и помогло установлению их природы. В 1946 г. он удостоен Нобелевской премии.
- 1938** — **Макс Тейлер** разработал живую аттенуированную вакцину против желтой лихорадки. Удостоен Нобелевской премии в 1951 г. Создание данной вакцины позволило наладить специфическую иммунопрофилактику заболевания и, более того, дало толчок к разработке новых противовирусных вакцин.
- 1939** — **Эмори Эллис** и **Макс Дельбрук** предложили концепцию одноступенчатого цикла репродукции вируса, положившего начало пониманию механизмов репликации вирусов. В 1969 г. они удостоены Нобелевской премии. Теперь ясно, что вирусы не растут, а собираются из преформированных биологических компонентов (белков, нуклеиновых кислот, глико- и липопротеидов).
- 1940** — **Хельмут Раска** с помощью электронного микроскопа впервые получил картину вирусной частицы. В совокупности с другими физическими исследованиями визуализация вирусов было важным достижением по применению новых технологий в научных исследованиях с целью лучшего понимания их структуры и функции.

- 1941** — **Георг Хирст** впервые обнаружил, что вирус гриппа агглютинирует эритроциты. На этой основе им был разработан первый ускоренный метод полуколичественного определения вирусов эукариотических клеток. В настоящее время разработаны достаточно точные методы количественного исследования (подсчета) вирусных частиц в биологическом материале
- 1945** — **Сальвадор Луриа** и **Альфред Херши** впервые предоставили данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о наличии мутаций у бактериофагов. В 1969 г. за эти исследования они удостоены Нобелевской премии. Эти исследования показали, что и у вирусов имеется такой же генетический механизм, как и у клеточных организмов. Это открытие было весьма важным для понимания их антигенной изменчивости.
- 1949** — **Джон Эндрю**, **Томас Уиллер** и **Фредерик Роббинс** разработали метод культивирования полиовирусов *in vitro* в культуре тканей человека. В 1954 г. они были удостоены Нобелевской премии. Следствием этого важного достижения явилось выделение многих новых вирусов на культуре тканей и способствовало разработке противовирусных вакцин.
- 1950** — **Андре Львов**, **Луис Симинович** и **Нильс Кьелдгаард** открыли явление лизогении у *Bacillus megaterium* облучаемых ультрафиолетовым светом и ввели новый термин — профаг. В 1965 г. за открытие генетического контроля синтеза ферментов и вирусных частиц Львов был удостоен Нобелевской премии. Следствием этих исследований явилось начало исследований по генетическому контролю экспрессии генов в эукариотических клетках и предшествовало формированию гипотезы оперона, предложенной Жакобом и Моно.
- 1950** — **Лев Александрович Зильбер** — русский вирусолог и иммунолог, открыл вирус клещевого энцефалита, разработал метод профилактики этого заболевания, сформулировал вирусогенетическую теорию онкозаболеваний.
- 1952** — **Ренато Дулбеко** впервые показал, что вирусы животных могут образовывать бляшки в культуре клеток подобно тому, как это имеет место у бактериофагов на культуре бактерий. За эти исследования в 1975 г. был удостоен Нобелевской премии. Открытие Р. Дулбеко позволило разработать быстрый метод количественного определения содержания вирусов животных в

биологическом материале.

- 1951** — **Альфред Херши** — американский генетик и вирусолог и **Марта Чейз** впервые показали, что ДНК является генетическим материалом бактериофагов. Альфред Херши в 1969 г. удостоен Нобелевской премии за открытие репликации и генетического контроля структуры вирусов.
- 1953** — **Джонас Солк** — американский вирусолог, предложил инактивированную вакцину против полиомиелита, содержащую I, II и III серотипы полиовирусов.
- 1956** — **Альберт Сэйбин** — американский вирусолог. Разработал формализированную пероральную вакцину против полиомиелита.
- 1956** — **Михаил Петрович Чумаков** — русский вирусолог и микробиолог. Разработал и внедрил вакцины против полиомиелита, клещевого энцефалита и омской геморрагической лихорадки. Один из авторов открытия вируса КЭ.
- 1957** — **Хейнц Френкел-Конрат** и **Р. С. Вилльямс** впервые установили, что при смешивании очищенной РНК вируса МБТ с козьим белком и инкубации данной смеси спонтанно образуются вирусные частицы. Значение этого явления заключается в том, что вирусные частицы могут образовываться спонтанно из свободных готовых субъединиц без участия дополнительной информации.
- 1957** — **Алекс Айзекс** и **Джон Линдерман** открыли новое противовирусное вещество — интерферон. Следствием этого открытия явился поиск широкого спектра ингибиторов вирусной активности. Интерфероны были первыми из открытых цитокинов.
- 1957** — **Карлтон Гайдусек** — американский вирусолог и иммунолог выдвинул гипотезу, согласно которой медленные вирусы являются причиной прионного заболевания «куру». В 1976 г. за открытие новых патогенетических механизмов инфекционных заболеваний он удостоен Нобелевской премии. Им показано, что клиническое течение куру очень подобно заболеванию овец — скрепи, а также то, что куру может быть передано шимпанзе, а его этиологическим агентом является атипичный вирус (инфекционный белок).
- 1961** — **Сидней Бреннер**, **Францис Жакоб** и **Матье Мезелсон** впервые установили, что бактериофаг Т4 использует рибосомы клетки хозяина для прямого синтеза собственного белка. Данное открытие относится к наиболее важным фундаментальным молекулярным механизмам трансляции белка вообще.
- 1962** — **Барух Блумберг** открыл вирус гепатита В. В 1976 г. он был

удостоен Нобелевской премии. Он первым предложил вакцину против гепатита В, одновременно считая ее первой вакциной против рака. Имеется очень тесная связь между частотой гепатита В

и раком печени в популяции.

- 1964** — **Майкл Эпштейн** — американский вирусолог, совместно с канадским вирусологом Ивонной Барр выделил вирус, принадлежащий к семейству герпесвирусов и вызывающий лимфому Беркетта. Вирус Эпштейна–Барр является этиологическим агентом инфекционного мононуклеоза и назофарингеальной карциномы.
- 1967** — **Марк Пташне** впервые изолировал и изучил репрессор белка — лямбда. Наличие белков репрессоров, как регуляторных молекул впервые постулировалась Жакобом и Моно. Совместно с Уолтером Джильбером они показали, что белки-репрессоры являются ключевыми элементами регуляции генов и контролируют ответ генов на сигналы окружающей среды.
- 1967** — **Теодор Динер** первым открыл вириды — новый тип инфекционных агентов, вызывающих заболевания у растений и не имеющих белков капсида. Вириды являются инфекционными агентами, представленными только РНК с низкой молекулярной массой.
- 1969** — **Анатолий Александрович Смородинцев** — русский вирусолог, иммунолог и эпидемиолог. Изучал механизмы противовирусного иммунитета, разработал вакцины против клещевого энцефалита, эпидемического паротита, кори, полиомиелита, гриппа.
- 1970** — **Дэвид Дэй** — английский вирусолог, впервые выявивший циркулирующие в крови больных гепатитом В частицы, названные позднее (в 1974 г.) его именем.
- 1970** — **Антонина Константиновна Шубладзе** — русский вирусолог. Изучала эпидемиологию и вирусологию арбовирусных инфекций и вирусов герпеса. Автор пособия по практической вирусологии.
- 1970** — **Говард Темин** и **Дэвид Балтимор** независимо друг от друга открыли фермент — обратную транскриптазу ретровирусов. В 1975 г. были удостоены Нобелевской премии. Это открытие существенно поколебало господствующую в то время центральную догму молекулярной биологии — передачу генетической информации в направлении ДНК → РНК → белок. Сущностью функции фермента обратной транскриптазы является обеспечение возможности передачи информации в обратном направлении, т. е. с РНК на ДНК.
- 1972** — **Пауль Берг** впервые получил молекулу рекомбинантной ДНК.

Циркулярный геном вируса SV-40, содержащий гены фага лямбда и галактозный оперон кишечной палочки. В 1980 г. ему была присуждена Нобелевская премия. Следствием этих исследований явилась разработка технологии получения рекомбинантных вакцин (антигенов) и антител.

- 1975** — **Питер Дохерти (австралийский иммунолог)** и **Ральф Цинкернагель (австрийский иммунолог)** в эксперименте показали наличие механизма разграничения распознавания антигенов и клеток мишеней (инфицированные вирусом клетки) субпопуляциями Т-лимфоцитов. В 1996 г. им была присуждена Нобелевская премия. Ими установлено, что антиген распознается в комплексе с молекулами I или II класса распознавания. CD8+ Т-лимфоциты распознают вируспецифический антиген на инфицированных вирусом клетках в комплексе с молекулами I класса и убивают их. CD4+ Т-лимфоциты распознают антигены, прошедшие переработку в антигенпрезентирующих клетках (АПК) в комплексе с молекулами II класса, экспонированных на АПК.
- 1975** — **Бернард Мосс** и **Арон Шаткин** с сотрудниками на модели реовирусов и вируса вакцины установили, что РНК мессенджеры содержат специфическую нуклеотидную шапочку в его 5' конце, которая отвечает за механизм процессинга в течение трансляции. Данное открытие имело фундаментальное значение для биологии и медицины.
- 1976** — **Майкл Бишоп** и **Гарольд Вармус** установили, что онкоген вируса саркомы кур обнаруживается в геноме нормальных клеток животных, включая человека. В 1989 г. за это открытие они удостоены Нобелевской премии. Протоонкогены необходимы для нормального роста и развития клеток, но при повреждении генов-регуляторов или их модификации могут участвовать и быть причиной злокачественной трансформации (рака).
- 1977** — **Ричард Робертс** и **Филипп Шарп** независимо друг от друга показали, что гены аденовирусов разделены некодирующими сегментами, которые не определяют структуру белков вируса. Эти сегменты были названы интронами. В 1993 г. за данное открытие оба получили Нобелевскую премию.
- 1976** — **Фредерик Сенгер** с коллегами впервые определили сиквенс (порядок) всех 5375 нуклеотидов генома бактериофага фХ174. В 1980 г. он удостоен Нобелевской премии. То есть ими был сделан первый в мире полный сиквенс организма.
- 1977** — **Виктор Михайлович Жданов** — русский вирусолог, автор

- обширных исследований по систематике и эволюции вирусов.
- 1980** — **Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)** впервые за всю историю развития человечества декларировала об эрадикации на земном шаре натуральной оспы. Последний случай заболевания натуральной оспой был зарегистрирован в 1977 г. в Сомали. Это первый пример ликвидации инфекционного заболевания в результате организации глобальной иммунизации и системы эпидемиологического надзора за инфекциями.
- 1981** — **Ерио Хинума** с сотрудниками выделили от взрослого больного с Т-клеточной лейкемией вирус Т-клеточной лейкемии человека (*Human T-cell leukemia virus- HTLV*). Хотя с Т-клеточной лейкемией ассоциируется несколько вирусов, HTLV был первым изолированным вирусом — этиологическим агентом рака.
- 1982** — **Стенли Прузинер** — американский вирусолог, впервые выделил возбудителя болезни Крейтцфельда–Якоба. Установил, что инфекционные белки (прионы) вызывают скрепи — фатальное нейродегенеративное заболевание овец. В 1977 г. за открытие прионов как нового способа инфицирования он удостоен Нобелевской премии. Это открытие было наиболее значимым в понимании того, что ранее означало заболевание, вызываемые медленными вирусами. В настоящее время известно, что они вызывают трансмиссивную спонгиозную энцефалопатию.
- 1983**– **Люк Монтанье и Роберт Галло** открыли вирус иммунодефицита человека (*Human Immunodeficiency Virus — HIV*). С клиническим синдромом приобретенного иммунодефицитного состояния (СПИД, AIDS) ассоциировано несколько вирусов. Этиологический агент СПИДа был идентифицирован только через три года после начала пандемии этого заболевания.
- 1984** — человек
- 1985** — **Первый генетически модифицированный организм (ГМО)** — вакцина против вируса герпеса свиней — был рекомендован к вакцинации и коммерческой реализации.
- 1986** — **Роджер Вичи и Роб Фрейли** установили, что растение табака с трансфицированными им генами капсидного белка ВМБТ являются устойчивыми к инфицированию к данному вирусу. Эти исследования позволили лучше понять механизмы устойчивости растений к вирусам и предопределили главную цель — создание резистентных к вирусам растений.
- 1989** — **Вирус гепатита С (*Hepatitis C virus — HCV*)** открыт как основной этиологический фактор гепатитов ни А ни В. Это был первый инфекционный агент, открытый путем молекулярного клонирования генома.
- 1990** — **Впервые разработан метод и проведен первый случай генной**

терапии ребенку с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ТКИД) с использованием ретровирусного вектора. Это была первая попытка генной терапии (оказалась не успешной).

В настоящее время генная терапия — реальный метод терапии генетических дефектов иммунной системы.

- 1993** — **Впервые завершен полный сиквенс вируса натуральной оспы (185578).** Ранее предполагалось, что после секвенирования генома вирус натуральной оспы будет уничтожен (вирус сохраняется в двух лабораториях — центре по контролю за заболеваниями (СДС в США) и в России — ГНЦ «Вектор»).
- 1994** — **Юань Чанг и Патрик Мур** впервые идентифицировали вирус герпеса человека 8 (*Human herpesvirus 8*, HV-8) — этиологический агент саркомы Капоши. Этот вирус был идентифицирован с использованием техники ПЦР и соответствующего дифференциального анализа генома с другими вирусами семейства герпесвирусов.
- 2001** — **Завершено секвенирование и аннотация полного генома человека.** Около 11 % генома человека представлено фрагментами, подобными ретровирусам, и только около 2,5 % генома кодирует белки.
- 2003** — **В. Ла Скола, С. Одик и Ц. Роберт** открыли «гигантские» ДНК вирусы, имеющие геном 1,2 Мб, диаметр вириона 400 нм, паразитирующие у амёб рода *Acanthamoeba* и ассоциирующиеся с рядом заболеваний человека.
- 2008** — **Харальд Хаузен** — Нобелевская премия за открытие роли вируса папилломы человека в этиологии рака шейки матки.
Франсуаза Баре-Синуси — за открытия в области ВИЧ.
- 2015** — Исследователи из шведской Национальной ускорительной лаборатории SLAC получили с помощью уникального рентгеновского лазера трехмерное изображение, демонстрирующее часть внутренней структуры инфекционного вируса — мимивирус, размеры которого в тысячи раз больше обычных, а геном обладает почти тысячей крупных генов, что гораздо больше, чем у ВИЧ. Технология открывает новую эру в вирусологии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Букринская, А. Г. Вирусология / А. Г. Букринская. Москва : Медицина, 1986. 336 с.

2. *Медицинская* микробиология, вирусология и иммунология : учеб. : в 2 т. / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 1. 448 с.
3. *Медицинская* микробиология, вирусология и иммунология : учеб. : в 2 т. / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. Т. 2. 480 с.
4. *Медицинская* микробиология, вирусология и иммунология : учеб. для студ. мед. вузов / под ред. А. А. Воробьева. 2-е изд., испр. и доп. Москва : Медицинское информационное агентство, 2012. 704 с.
5. *Поздеев, О. К.* Медицинская микробиология : учеб. пособие / О. К. Поздеев ; под ред. В. И. Покровского. 4-е изд., стереотип. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 768 с.
6. *Общая* и частная вирусология : в 2 т. / под ред. В. М. Жданова, С. Я. Гайдамовича. Москва : Медицина, 1982. Т. 1. 496 с. ; Т. 2. 520 с.
7. *Борисов, Л. Б.* Медицинская микробиология, вирусология, иммунология : учеб.-метод. пособие / Л. Б. Борисов. Москва : Медицинское информационное агентство, 2016. 736 с.
8. *Львов, Д. К.* Медицинская вирусология. Руководство / Д. К. Львов. Москва : МИА, 2008. 655 с.
9. *Титов, Л. П.* Вирусология : терминологический словарь / Л. П. Титов. Минск : Минсктиппроект, 2009. 445 с.
10. *Титов, Л. П.* Иммунология : терминологический словарь / Л. П. Титов. Москва : Медицинское информационное агентство, 2008. 252 с.
11. *International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)* [Электронный ресурс]. Режим доступа : <http://ictvonline.org>. Дата доступа : 02.02.2017.
12. *ViralZone* [Электронный ресурс]. Режим доступа : <http://viralzone.expasy.org>. Дата доступа : 05.04.2017.
13. *Viruses* — Open Access Virology Journal [Электронный ресурс]. Режим доступа : <http://www.mdpi.com/journal/viruses>. Дата доступа : 17.03.2017.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
История вирусологии	8
Таксономия и классификация вирусов.....	9
Морфология и ультраструктура вирусов	16
Взаимодействие вируса с клеткой. Репродукция (размножение) вирусов	17
Вирусные заболевания. Классификация вирусных инфекций	20
Методы культивирования вирусов	22
Механизмы противовирусного иммунитета.....	25
Принципы лабораторной диагностики вирусных инфекций.....	34
Принципы терапии и профилактики вирусных инфекций	39

Бактериофаги (вирусы бактерий)	41
Этиология острых респираторных вирусных инфекций.	
Вирусы гриппа (сем. Orthomyxoviridae).....	48
Парамиксовирусы (семейства Paramyxoviridae) и пневмовирусы (семейство Pneumoviridae)	52
Вирус краснухи (семейство Togaviridae)	55
Коронавирусы (семейство Coronaviridae).....	57
Энтеровирусы (семейство Picornaviridae).....	65
Вирусы, вызывающие гастроэнтериты (Astroviruses, Caliciviruses, Enteric Adenoviruses, Rotaviruses)	75
Норовирусы (семейство Caliciviridae).....	81
ВИЧ-инфекция (семейство Retroviridae).....	87
Поксвирусы (семейство Poxviridae)	95
Вирусы герпеса человека (семейство Herpesviridae)	10
2	
Аденовирусы (семейство Adenoviridae)	10
7	
Новые гигантские ДНК-вирусы	11
2	
Вирусы гепатитов с энтеральным механизмом передачи (семейства Picornaviridae, Herpesviridae)	11
4	
Вирусы гепатитов с парентеральным механизмом передачи (семейства Hepadnaviridae, Flaviviridae, Circoviridae)	11
8	
Онкогенные вирусы и механизмы вирусного канцерогенеза	12
7	
Папилломавирусы (семейство Papillomaviridae)	13
2	

Возбудители природно-очаговых инфекций (арбо- и рбовирусы)	13
4	
Бешенство (Семейство Rhabdoviridae)	14
6	
Медленные инфекции	14
7	
Важнейшие имена и открытия в вирусологии	15
3	
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	16
1	

Учебное издание

Казак Надежда Фёдоровна
Титов Леонид Петрович
Канашкова Татьяна Александровна и др.

ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ВИРУСОЛОГИИ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. А. Канашкова
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 14.03.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 9,53. Уч.-изд. л. 9,16. Тираж 500 экз. Заказ 148.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ОЗИТОРИЙ БГМУ

ISBN 978-985-21-0256-8



9 789852 102568