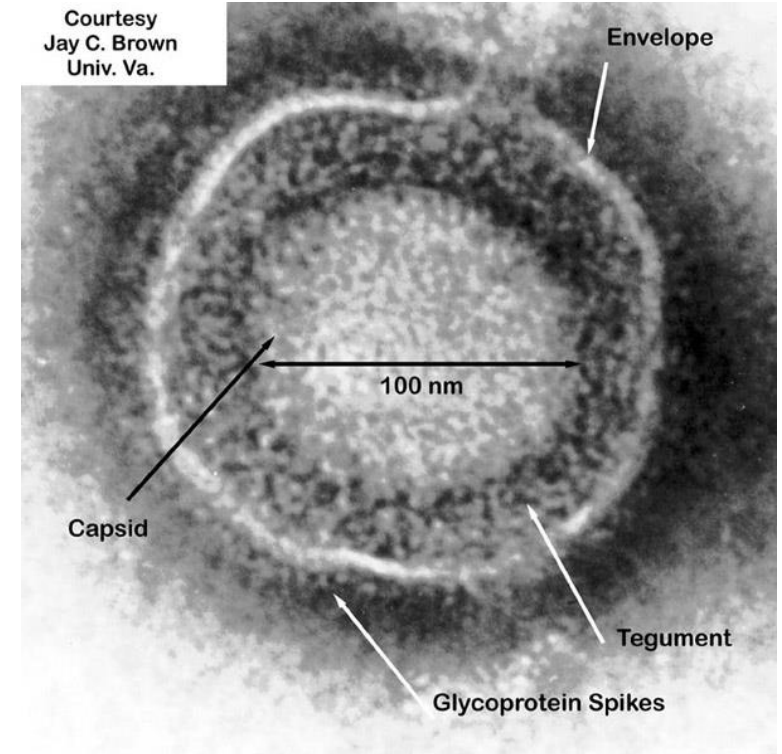


Занятие 21

**Микробиологическая диагностика инфекций
вызываемых герпесвирусами,
пикорнавирусами и рабдовирусами.
Арбовирусы.**

Семейство *Herpesviridae* (герпесвирусы)

- Первый представитель этого семейства – вирус простого герпеса вызывает везикулезные высыпания на коже и слизистых оболочках с последующим их переходом в эрозии.
- Название семейства отражает производимый вирусами патологический эффект (от греч. «герпес» - «ползучий»)

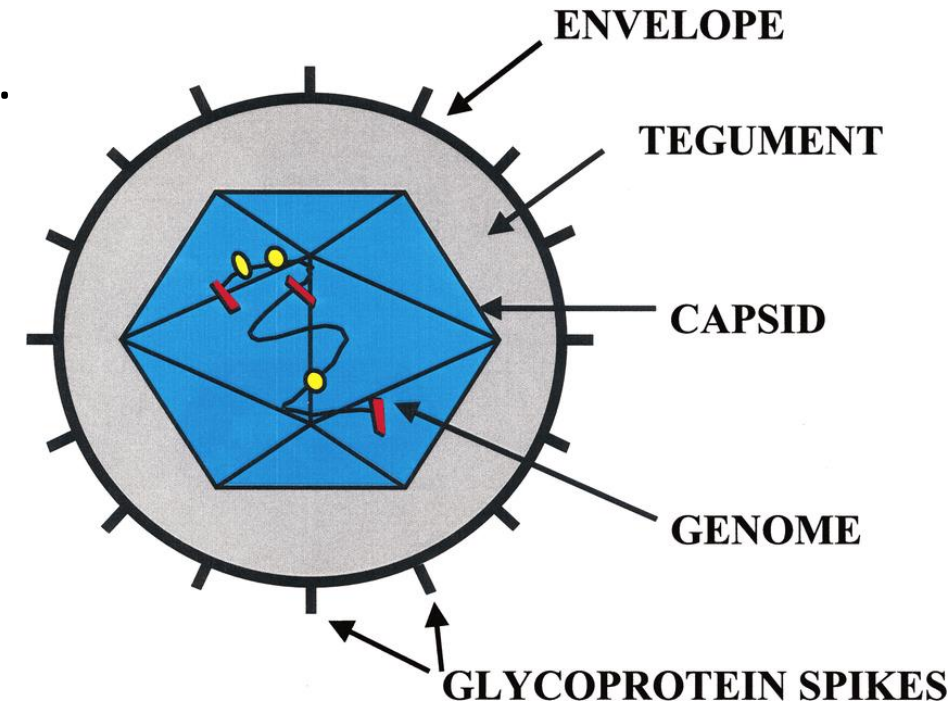


Классификация герпес-вирусов

- Различают 8 типов вирусов герпеса , патогенных для человека :
- 1- вирус простого герпеса – ВПГ тип 1 (Herpes simplex virus 1 - HSV-1);
- 2- вирус простого герпеса – ВПГ тип 2 (Herpes simplex virus 2 - HSV-2);
- 3-Вирус ветряной оспы – опоясывающего герпеса (Varicella-zoster virus - VZV), или герпес-вирус человека ГВЧ-3;
- 4-Вирус Эпштейна – Барр - ВЭБ (Epstein-Barr virus - EBV), или герпес-вирус человека ГВЧ-4;
- 5-Цитомегаловирус - ЦМВ, или герпес-вирус человека ГВЧ-5 ;
- 6-Герпес-вирус человека тип 6 – ГВЧ-6 (Human herpesvirus 6 - HHV-6)
- 7-Герпес-вирус человека тип 7 – ГВЧ-7 (Human herpesvirus 7 - HHV-7)
- 8-Герпес-вирус человека тип 8 – ГВЧ-8 (Human herpesvirus 8 - HHV-8)

Структура герпес-вирусов

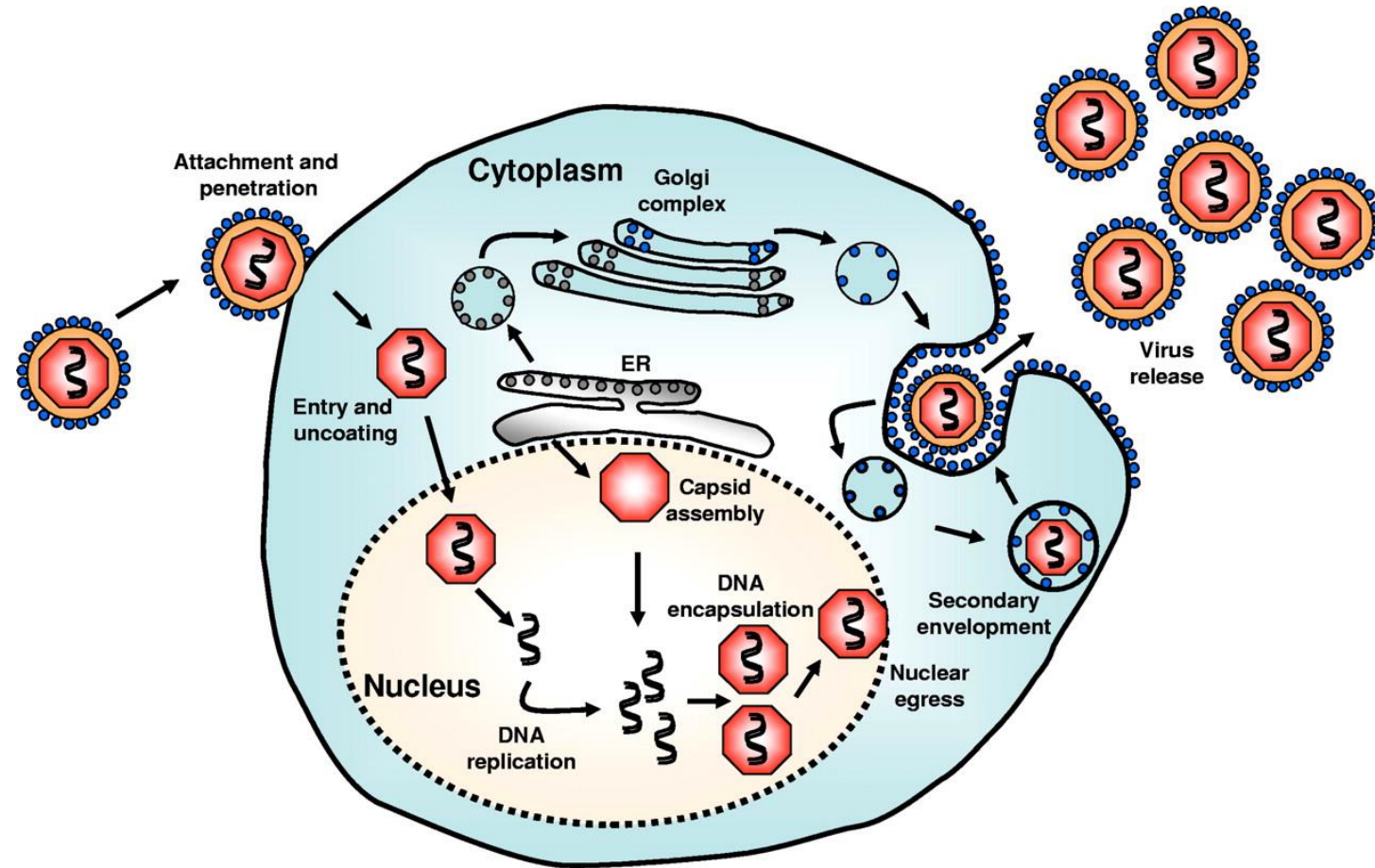
- Герпес-вирусы относятся к крупным оболочечным ДНК-содержащим вирусам , диаметр 150-200 нм .
- Вирион имеет овальную форму. В центральной части вириона находится ДНК , окруженная **икосаэдрическим капсидом** , состоящим из 162 капсомеров.
- Снаружи вирус окружает оболочка с гликопротеиновыми шипами . Пространство между капсидом и оболочкой называется **тегумент** , где содержатся вирусные белки и ферменты , необходимые для инициации репликации вируса .
- **Геном** – **двунитевая линейная ДНК** .



Репликация герпесвирусов

- Поверхностные гликопротеины вириона связываются с рецепторами клетки хозяина .
- Транскрипция вирусного генома (ДНК) происходит в ядре , образовавшиеся иРНК проникают в цитоплазму, где синтезируются не только белки с регулирующей активностью, но и структурные белки , включая капсидные и гликопротеины.
- Формирующийся капсид заполняется вирусной ДНК , синтезированные гликопротеины и нуклеокапсид диффузно прилегают к ядерной оболочке , где формируется суперкапсид.
- Вирионы почкуются через модифицированные мембраны ядерной оболочки и затем, перемещаясь через аппарат Гольджи, выходят из клетки путем экзоцитоза или лизиса клетки.
- Большинство зрелых вирионов покидают клетку, некоторые же сохраняясь внутри клеток, вызывают характерный для некоторых герпесвирусов цитопатический эффект, то есть образование многоядерных клеток – **симпластов**

Схема репродукции герпесвирусов

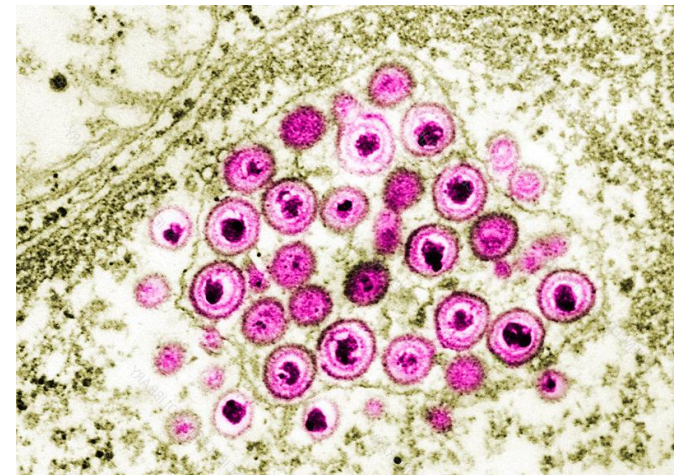
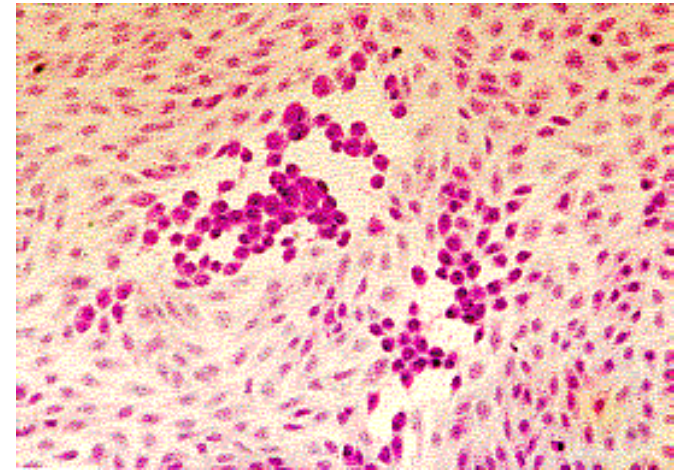


Вирус простого герпеса

- Вирус простого герпеса (*Herpes simplex virus*) относится к семейству *Herpesviridae* роду *Simplexvirus* . Различают два типа вируса простого герпеса:
- 1-ый тип вируса простого герпеса (ВПГ-1) – чаще поражает слизистые оболочки ротовой полости , глаз , ЦНС ;
- 2-ой тип вируса простого герпеса (ВПГ-2) - поражает половые органы.

Культивация вируса простого герпеса

- Для культивирования ВПГ применяют куриный эмбрион (на хорион-аллантоисной оболочке образуются мелкие плотные бляшки) .
- В культуре клеток (HeLa, Нер-2, человеческие эмбриональные фибробласты) вызывают цитопатический эффект в виде появления гигантских многоядерных клеток с внутриядерными включениями – **включения Каудри** .

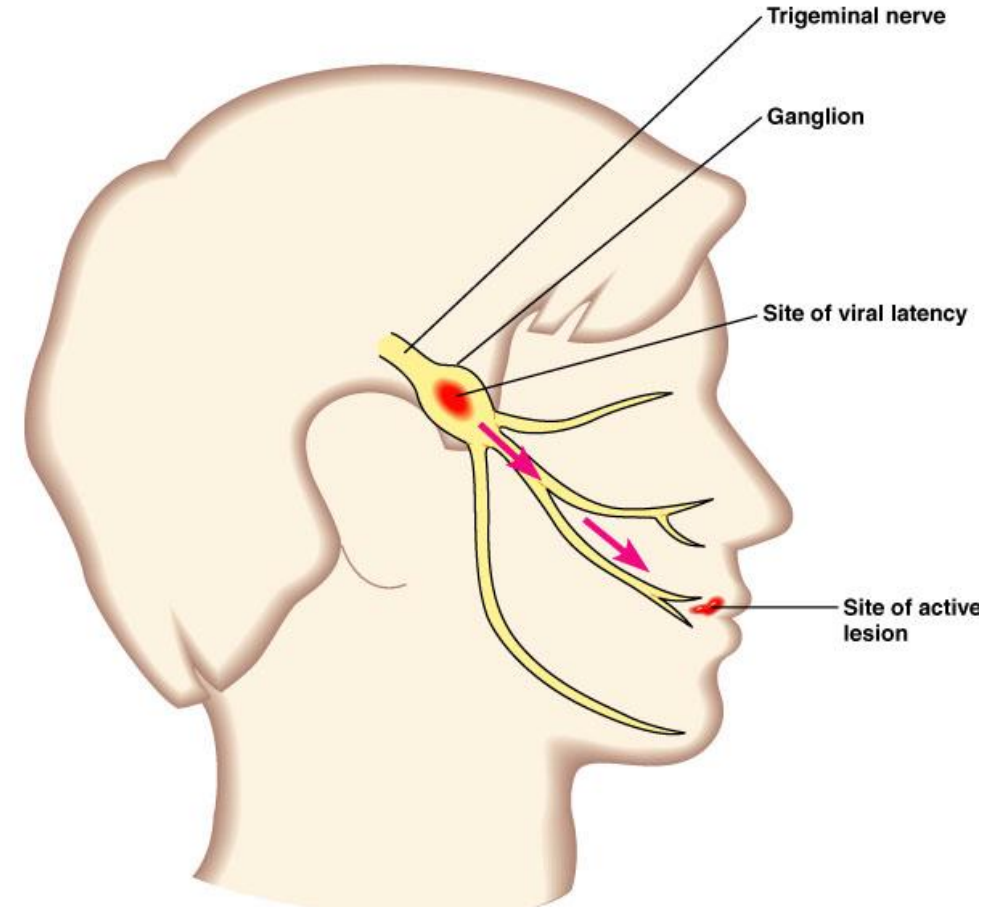


Патогенез

- ВПГ-1 передается преимущественно контактным путем , реже – воздушно-капельным. ВПГ-2 передается контактным путем , при половых контактах . Заражение ВПГ-2 возможно при прохождении плода через родовые пути, реже – трансплацентарно.
- Вирусы проникают через слизистые оболочки и поврежденную кожу . ВПГ-1 реплицируется на слизистых оболочках ротовой полости и глотки , ВПГ-2 - на коже и слизистой оболочке половых путей.
- **Первичная инфекция** протекает умеренно, в основном бессимптомно. Затем вирусы мигрируют в нейроны в результате ретроградного аксонного транспорта и вызывают латентную инфекцию (ВПГ-1 в тройничном ганглии , ВПГ-2 в поясничных и крестцовых ганглиях). В латентно инфицированных нейронах около 1% клеток в пораженном ганглии несет вирусный геном. При этом вирусная ДНК существует в виде свободных циркулярных эписом (около 20 копий в клетке).
- Большинство людей (около 80%) являются пожизненными носителями вируса, который сохраняется в ганглиях , вызывая в нейронах латентную персистирующую инфекцию.

Патогенез

- Вирусы в латентно инфицированных ганглиях сохраняются на протяжении всей жизни. Реактивация герпес-вирусов вызывается различными факторами (переохлаждение, лихорадка, травма, стресс, сопутствующие заболевания, действие УФ и др.) снижающими иммунитет.
- ДНК герпес-вирусов проходит по аксону обратно к нервному окончанию, где и может происходить развитие инфекции с репродукцией вируса в эпителиальных клетках.



Клинические проявления заболеваний , вызываемых вирусами простого герпеса

- Заболевания, вызываемые вирусами, разнообразны. Различают первичный и рецидивирующий простой герпес.
- **Орофарингеальные герпесвирусные инфекции вызывают ВПГ-1.** Первичная инфекция часто протекает бессимптомно, но у детей в возрасте 1-5 лет проявляется везикулярными и язвенными поражениями слизистой оболочки полости рта и десен (гингивостоматит).
- **Рецидив** заболевания проявляется в виде везикул, в основном в области губ - поэтому его называют губным герпесом (*herpes labialis*)



Клинические проявления инфекций, вызванных ВПГ

- **Генитальный герпес** в основном вызывается ВПГ-2. Поражение проявляется образованием везикул, которые в последствии изъязвляются.
- **Неонатальный герпес**, или герпес новорожденных вызывается в основном ВПГ-2. Заражение может происходить трансплацентарно, при родах, и после родов. Нелеченный неонатальный герпес приводит к летальному исходу примерно в 50% случаев.
- У **иммунодефицитных лиц** риск развития ВПГ-инфекций наиболее вероятен.



Микробиологическая диагностика

- Для диагностики используют содержимое герпетических везикул , слюну , соскобы с роговой оболочки глаз , кровь , цереброспинальную жидкость.
- При экспресс диагностике в мазках-отпечатках из высыпаний, окрашенных по Гимзе, выявляются многоядерные клетки с внутриядерными включениями (Тцанк-клетки)
- Для идентификации вируса используют амплификацию генов вирусной ДНК в реакции ПЦР.
- Для выделения вируса исследуемым материалом заражают культуры клеток HeLa, Нер-2, человеческих эмбриональных фибробластов. Вирусы идентифицируют в РИФ и ИФА с использованием моноклональных антител .
- Серодиагностику проводят с помощью ИФА по нарастанию титра специфических антител. В основном специфические антитела определяют на 4-7 день , на 2-4 неделе отмечается значительное повышение титра антител. IgG в крови сохраняются в течение всей жизни.

Лечение и профилактика

- Для лечения герпесвирусных инфекций применяют химиотерапевтические противовирусные препараты (ацикловир, валацикловир, видарабин и др.), ингибирующие синтез вирусной ДНК. Стандартным терапевтическим препаратом является **ацикловир (зовиракс)**.
- Эффективна генно-инженерная вакцина, содержащая гликопротеиновые антигены внешней оболочки вирусов. Вакцина помогает предотвратить первичное заражение.

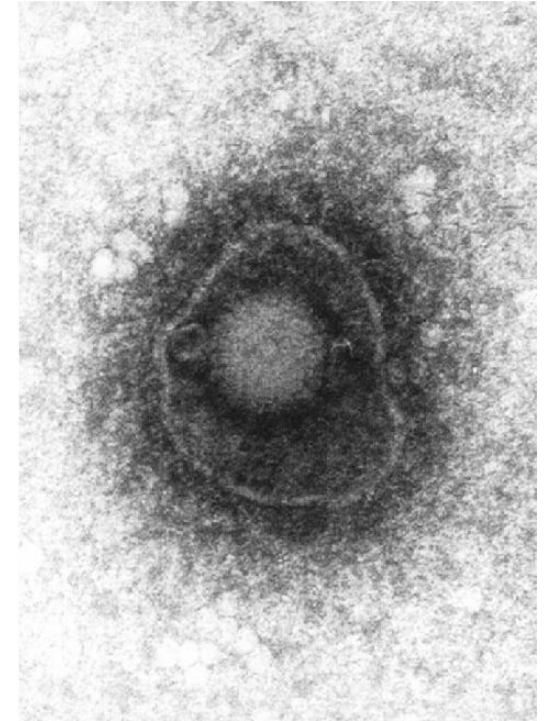


Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (VZV)

- Вирус герпеса человека типа 3 или Varicella-zoster virus (VZV) относится к семейству *Herpesviridae* роду *Varicellovirus* .
- VZV вызывает две болезни . Первичное заражение приводит к развитию **ветряной оспы (*varicella*)** . После первичной инфекции вирусы пожизненно персистируют в ганглиях черепно-мозговых нервов. Последующая активация вирусов ведет **к** развитию **опоясывающего герпеса (*herpes zoster*)**. Поэтому возбудитель получил название вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (*varicella-zoster virus*) .

Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса (VZV)

- Строение VZV сходно со строением других герпесвирусов .
- Вирус размножается в человеческих эмбриональных фибробластах с образованием внутриядерных включений.
- Вирус неустойчив в окружающей среде, при температуре 60⁰С гибнет в течение 30 мин. , чувствителен к жирорастворителям и дезинфицирующим средствам .



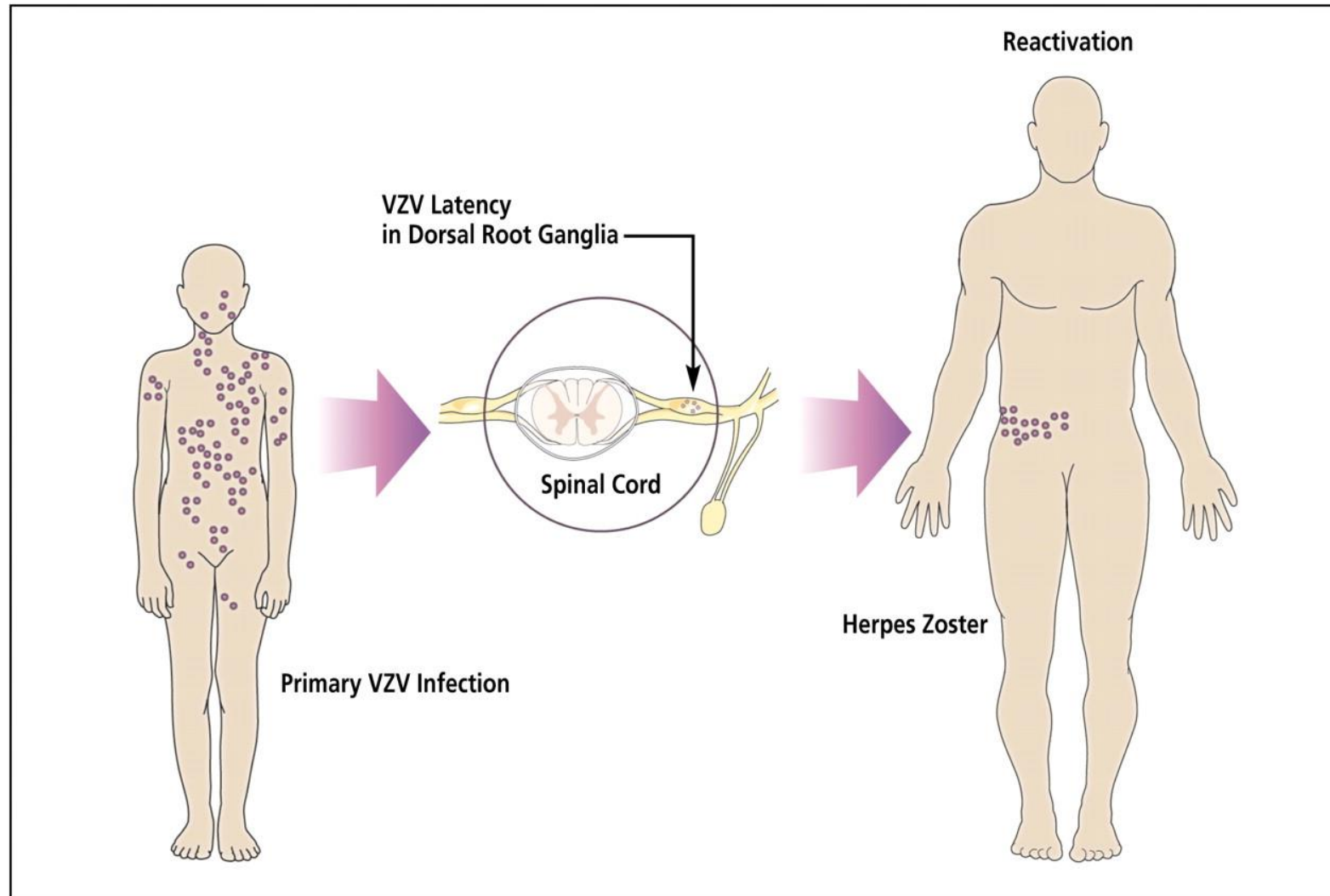
Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса

- **Ветряная оспа** – антропонозное заболевание, которым чаще болеют дети в возрасте до 10 лет. Источник инфекции – больной ветряной оспой или вирусоноситель; больной опоясывающим герпесом иногда бывает заразен. Вирус передается воздушно-капельным и контактным (через отделяемое везикул) путем. Возможна трансплантационная передача.
- После перенесенного заболевания (ветряной оспы) вирус длительно персистирует в ганглиях черепно-мозговых нервов, обуславливая латентную инфекцию. **Опоясывающим герпесом** болеют в основном взрослые, болезнь развивается в результате реактивации вируса, персистирующего в организме, т.е. вируса, сохранившегося в после перенесенной в детстве ветряной оспы.

Патогенез

- Возбудитель проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, возможно – через конъюнктиву.
- После первичной репродукции в регионарных лимфоузлах возбудитель попадает в кровь и разносится по организму, вызывая **первичную вирусемию**.
- После репликации в печени и селезенке вирусы заносятся в различные органы и ткани, но главным образом в эпителий кожи (дерматотропное действие) и слизистых оболочек, вызывая **вторичную вирусемию**. Эпителиальные клетки подвергаются дистрофии, накоплению межтканевой жидкости с образованием пузырьков – **везикул**.
- После первичной инфекции вирус длительно персистирует в заднем корешке спинномозговых нервов или ганглии тройничного нерва. Активированный вирус, находящийся в нервных клетках спинного мозга, по нервным стволам достигает кожи, вызывая **опоясывающий герпес**.

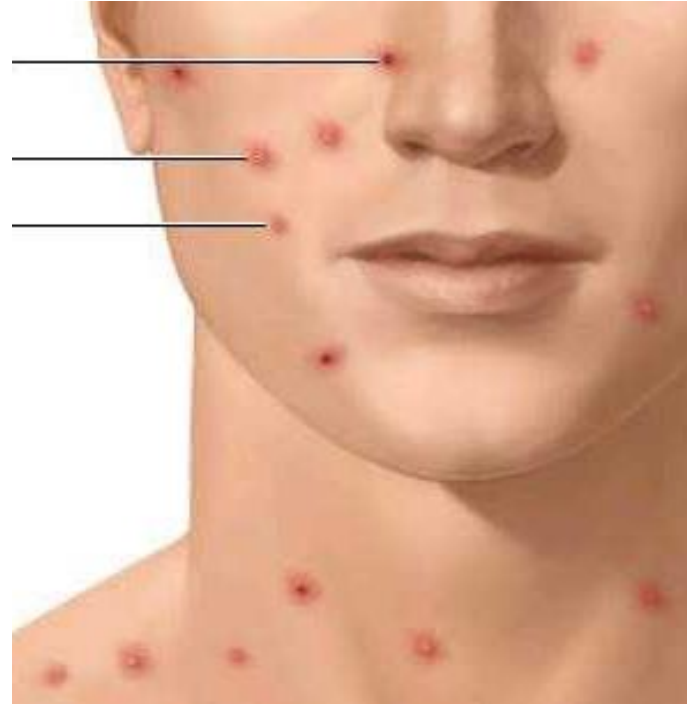
Патогенез



Клинические проявления ветряной оспы

- Инкубационный период при ветряной оспе (*varisella*) составляет 10-21 дня . Болезнь характеризуется лихорадкой , появлением **макулопапуловезикулярной сыпи** на коже туловища, шеи , лица и конечностей. Вначале сыпь появляется в виде макулы, папулы, а затем – в виде везикул с прозрачным содержимым.
- Заболевание у грудных детей, пожилых и лиц с иммунодефицитами протекает тяжело, осложняется пневмонией , гепатитом, энцефалитом, отитом, пиодермией .

Клинические проявления ветряной оспы



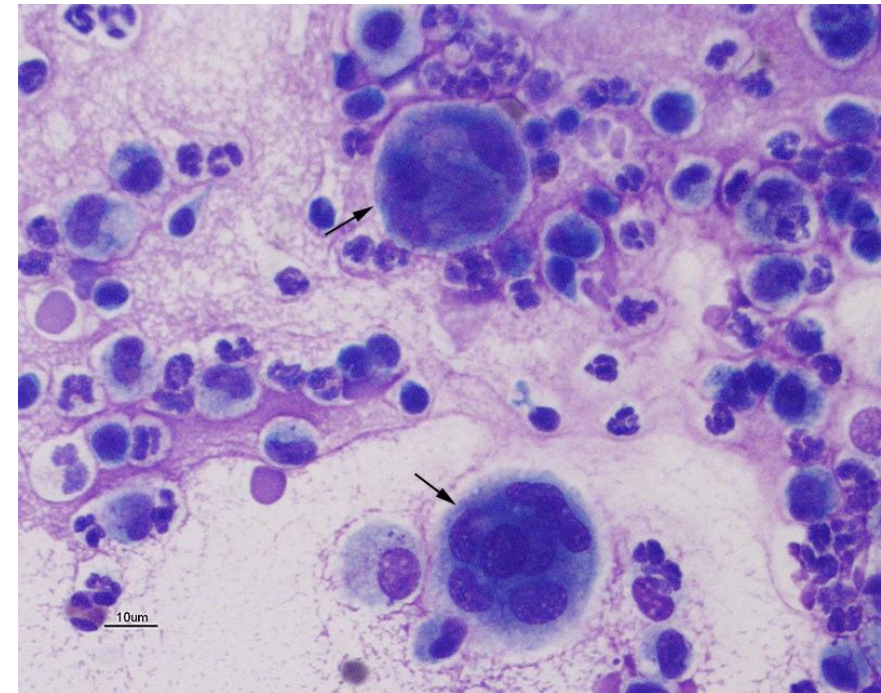
Клинические проявления опоясывающего герпеса

- Опоясывающий герпес (*zoster*) - эндогенная инфекция развивающаяся у лиц, перенесших в детстве ветряную оспу
- Инфекция развивается в результате активации вирусов, персистирующих в ганглиях задних корешков спинномозговых нервов и в ганглиях тройничного нерва. Активации вируса способствуют различные факторы, ослабляющие иммунную систему - болезни, простуды, травмы и т. д. Вирус проникает в кожу по поврежденным нервам (часто межреберным нервам), вызывая высыпания, покрывающие поверхность туловища в виде обруча (отсюда и название болезни).
- Заболевание сопровождается сильными болями. Наиболее частое осложнение опоясывающего герпеса - **постгерпетическая невралгия** может длиться в течение многих месяцев.



Микробиологическая диагностика

- Диагноз выставляется на основании клинических данных .
- Для подтверждения диагноза отбирают содержимое высыпаний , отделяемое носоглотки и кровь. Вирус можно выявить в мазках-отпечатках , окрашенных по Романовскому-Гимзе, по образованию **внутриядерных включений**.
- Вирус плохо реплицируется в культурах клеток , поэтому является маловажным.
- При серодиагностике специфические антитела выявляют РИФ и ИФА .
- **ВПГ-инфекции способствуют синтезу перекрестного иммунитета против VZV**



Лечение

- У детей с нормальным иммунитетом необходимости в противовирусной терапии при ветряной оспе нет.
- Лечение новорожденных и иммунокомпрометированных лиц является необходимым . Эффективным при лечении считается гамма-глобулин , в составе которого имеются высокие титры антител против VZV.
- Для лечения применяют ацикловир, видарабин , препараты интерферона и др. иммуномодуляторы.

Вирус Эпштейна-Барр

- Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ , вирус герпеса человека типа 4) относится к семейству *Herpesviridae* роду *Lymphocryptovirus* .
- Вирус был выделен в 1964 году М.Эпштейном и И.Барр при электронной микроскопии биоптата лимфомы Беркитта .

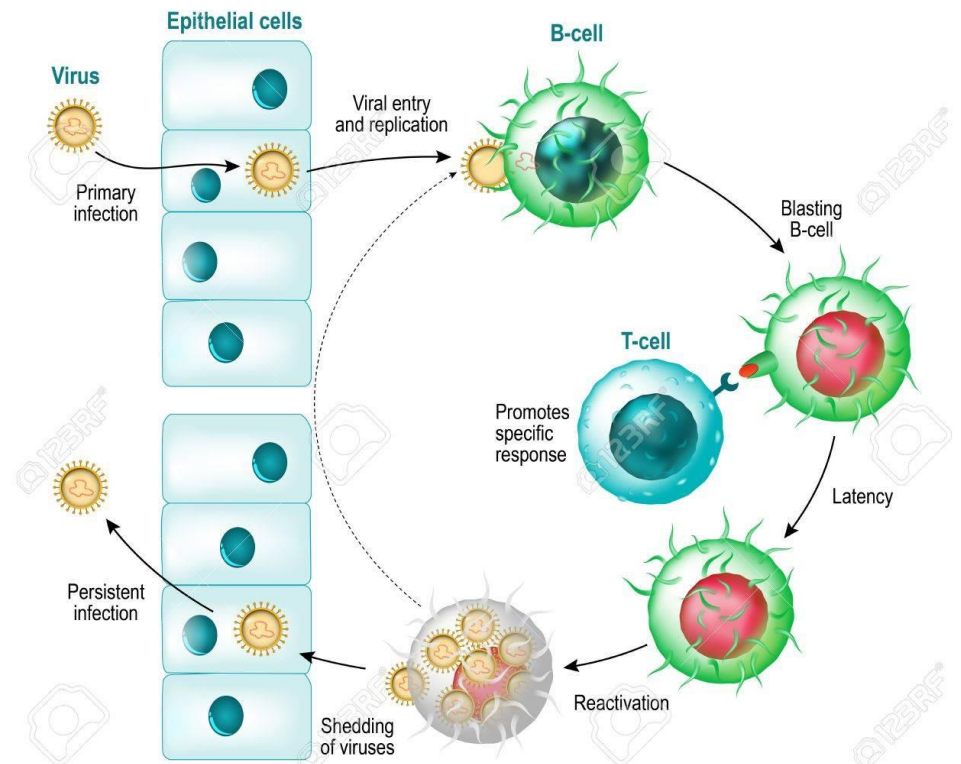
Вирус Эпштейна-Барр

- **Структура и антигены.** ВЭБ структурно и морфологически похож на другие герпесвирусы. По латентным ядерным антигенам (EBNA и EBER) делятся на два типа - ВЭБ-1 и ВЭБ-2 .
- **У ВЭБ-1** имеется EBNA антиген, который делится на шесть типов (EBNA 1, 2, 3А, 3В, 3С, LP) .
- **У EBV-2** имеется EBER антиген .Это маленькие Эпштейн-Барр-кодируемые РНК молекулы - EBER1 и EBER 2.
- Вирус имеет латентные мембранные протеины LMP 1 и LMP 2. Эти антигены экспрессируются инфицированными В-лимфоцитами .

Патогенез инфекций , вызываемых ВЭБ

- Источником инфекции являются больной человек или вирусоноситель. Вирус передается воздушно-капельным путем , при контакте через слюну.
- Первичная репликация ВЭБ происходит в носоглотке или эпителиальных клетках слюнных желез.
- Вирус обладает тропизмом к В-лимфоцитам, взаимодействует с рецепторами к С3 компоненту комплемента, находящимися на поверхности В-лимфоцитов и , проникнув в них, разносится по всему организму .

The EBV replication cycle



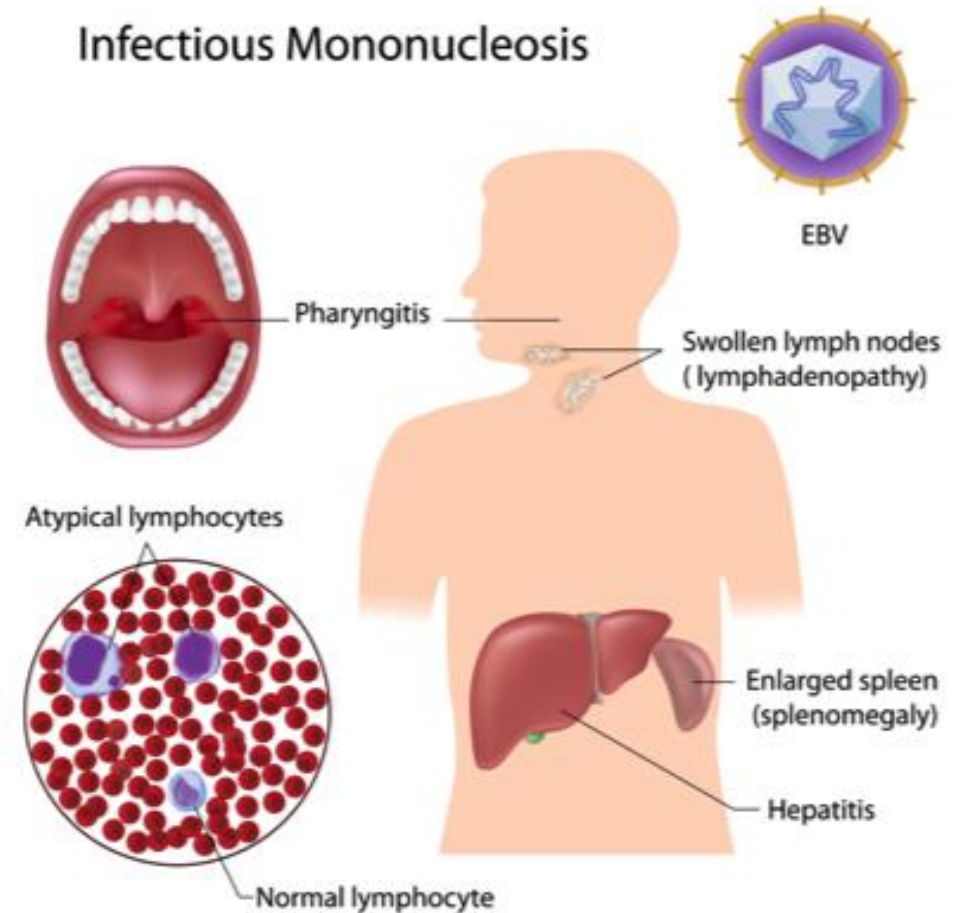
Патогенез инфекций, вызываемых ВЭБ

- Вирусы не реплицируются в В-лимфоцитах, но сохраняются в виде копий внехромосомных ДНК, вызывая латентную инфекцию.
- ВЭБ оказывает трансформирующее действие, **повышает способность В-лимфоцитов к пролиферации**, превращая их тем самым в «бессмертные».
- **Поликлональная стимуляция инфицированных В-лимфоцитов** способствует синтезу различных иммуноглобулинов, в том числе гетерофильных антител (например, к эритроцитам барана). Эти клетки становятся мишенями для цитотоксических Т-лимфоцитов, которые подавляют их пролиферацию.
- Вот почему ослабление клеточного иммунитета по разным причинам (прием иммунодепрессантов, СПИД и т. Д.) увеличивает восприимчивость к **ВЭБ-ассоциированным лимфомам**.

Клинические проявления инфекций , вызываемых ВЭБ

(инфекционный мононуклеоз)

- ВЭБ вызывает инфекционный мононуклеоз и лимфопролиферативные болезни , а также некоторые карциномы.
- **Инфекционный мононуклеоз** характеризуется интоксикацией, повреждением неба и миндалин лимфаденопатией, спленомегалией.



Клинические проявления заболеваний , вызываемых ВЭБ

(лимфопролиферативные заболевания)

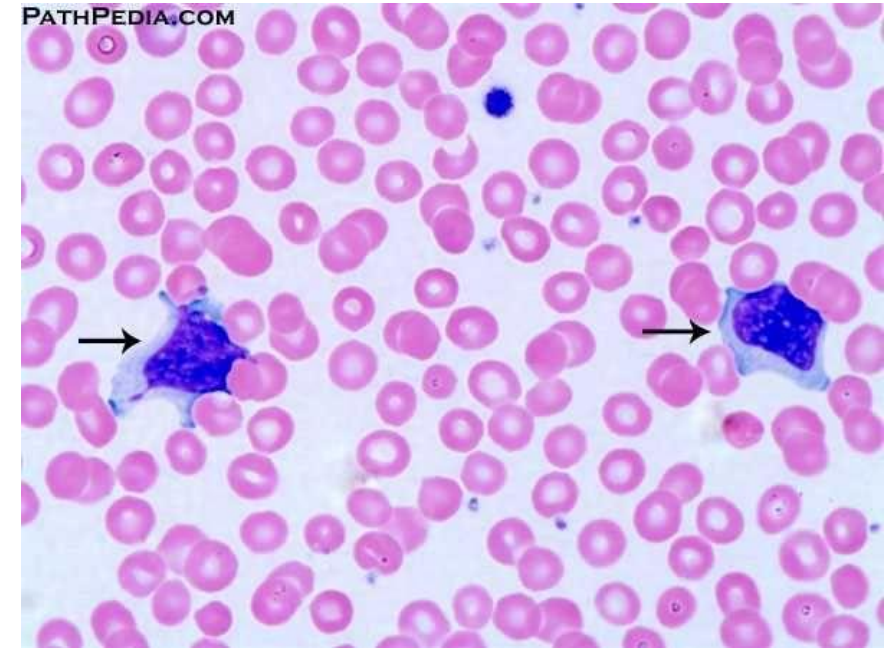
- **Волосистая оральная лейкоплакия** – характерное для СПИДа поражение слизистой оболочки рта.
- **Лимфома Беркитта** ассоциирована с малярией в Африке, относится к злокачественным, быстро прогрессирующим опухолям. Развивается в основном у детей 5-8-летнего возраста, сопровождается деструкцией верхней челюсти. Возможны метастазы в другие органы.
- **Носоглоточная карцинома** эндемичное для Китая заболевание, наиболее встречается среди мужского населения. Опухолевые клетки имеют эпителиальное начало и содержат последовательности ДНК ВЭБ.
- Также у значительного количества больных с **лимфомой Ходжкина** обнаруживаются ДНК ВЭБ.
- **Лимфопролиферативные болезни у лиц с иммунодефицитом** также могут индуцироваться ВЭБ.

Лимфома Беркитта



Микробиологическая диагностика инфекций , вызываемых ВЭБ

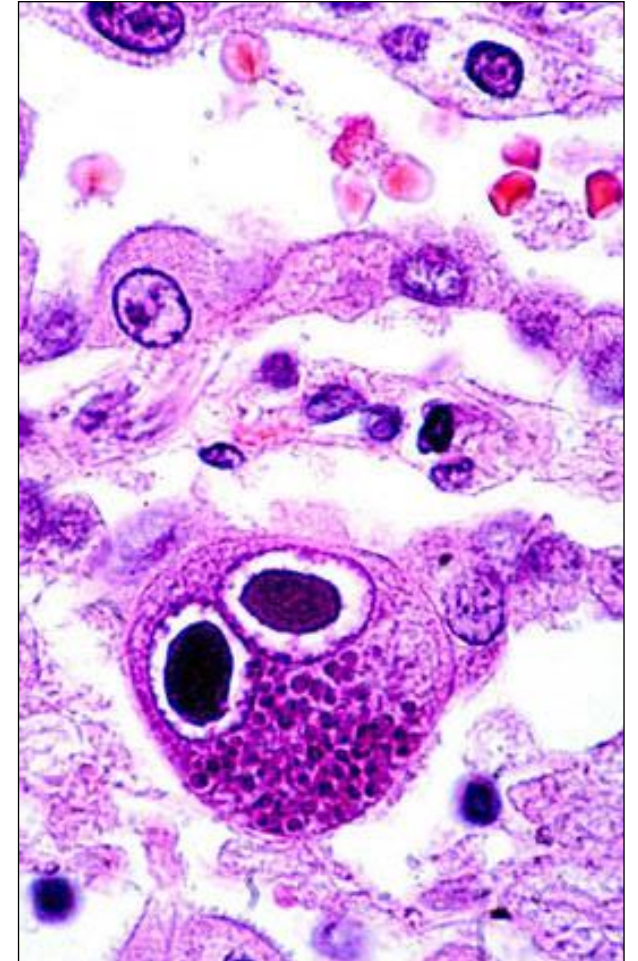
- Инфекционный мононуклеоз документируется обнаружением **атипичных лимфоцитов, лимфоцитозом** (моноциты составляют 60-70% белых кровяных клеток с 30% атипичных лимфоцитов)
- Применяют также вспомогательные реакции для выявления гетерофильных антител (агглютинация эритроцитов барана сывороткой крови больного и др.)
- На ранних стадиях заболевания определяются против капсидного антигена, далее образуются IgG-антитела, которые сохраняются на протяжении всей жизни. Через несколько недель после острой инфекции обнаруживаются антитела к EBNA и мембранным антигенам, которые сохраняются на протяжении всей жизни.



Цитомегаловирус

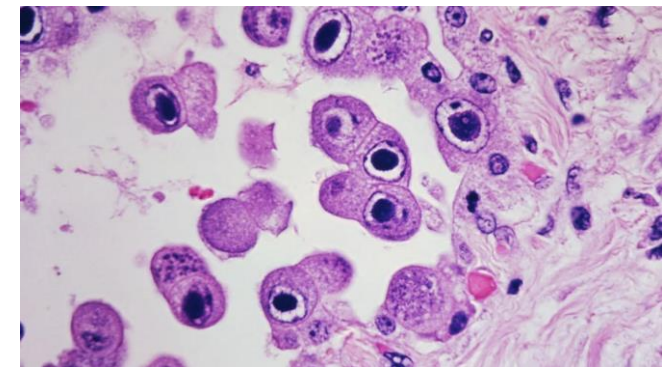
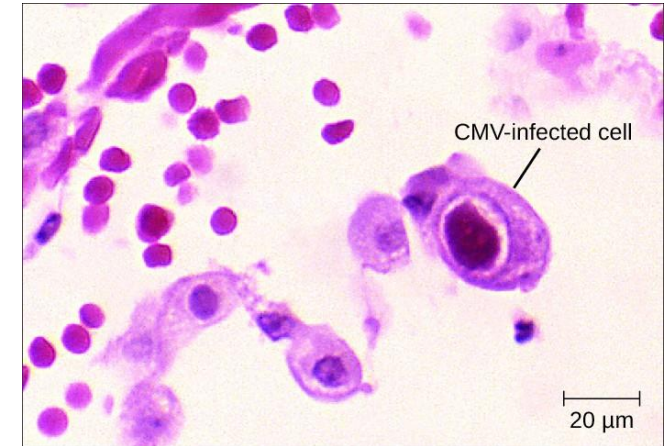
Цитомегаловирус (ЦМВ), или вирус цитомегалии, или вирус герпеса типа 5 относится к семейству *Herpesviridae* роду *Cytomegalovirus*.

- Название вируса указывает на патологические изменения морфологии культуры клеток, возникающие в результате цитопатического действия.
- В пораженных очагах обнаруживаются гигантские клетки размером 25-40 мкм (от греч. *cytos* – клетка, *megas* – большой), содержащие тельца включений. Внутрядерные включения от ядерной мембраны отделены прозрачной неокрашенной зоной и имеют форму в виде **«глаза совы»**.



Цитомегаловирус (особенности)

- ЦМВ имеет самый большой ДНК-геном среди герпес-вирусов. Вирус культивируется в культуре фибробластов человека.
- Вирус вызывает цитопатический эффект с образованием гигантских, или цитомегалических клеток с внутриядерными включениями, который обнаруживается через 30-50 дней после заражения.
- Вирус неустойчив, термолабилен, чувствителен к дезинфектантам и жирорастворителям.



Пути передачи ЦМВ-инфекции

- По некоторым данным, все люди в возрасте до 50 лет инфицированы ЦМВ.
- Источник инфекции – человек, больной острой или латентной формой .
- Заражение происходит через кровь, слюну, мочу, сперму, грудное молоко и др. контактно-бытовым , воздушно-капельным , иногда фекально-оральным путем.
- Инфицирование может быть при половых контактах , переливании крови и трансплантации органов.

Патогенез и клинические проявления ЦМВ-инфекции

- Входными воротами инфекции служат кожа , слизистые оболочки, дыхательные пути и плацента (врожденная цитомегалия).
- Вирус проникает в организм и вызывает системную инфекцию с поражением слюнных желез, легких, печени, почек, моноцитов, Т- и В-лимфоцитов. Инкубационный период 1-2 месяца
- Заболевание сопровождается симптомами, сходными с инфекционным мононуклеозом, но в большинстве случаев протекает субклинически. К основным клиническим симптомам относятся длительная лихорадка, слабость, мышечные боли, нарушение функции печени и лимфоцитоз .
- Точная локализация персистирующего в организме ЦМВ неизвестна, предположительно, что в моноцитах и макрофагах.
- Чаще всего активация вируса наблюдается у беременных и пациентов с иммунодефицитами.

ЦМВ-инфекция у иммунодефицитных лиц

- *У пациентов с иммунодефицитами* ЦМВ-инфекция имеет более тяжелое течение.
- Диссеминированная ЦМВ-инфекция в виде различных осложнений (чаще всего пневмонии) может развиваться после трансплантации органов, у пациентов со злокачественными опухолями и у пациентов со СПИДом.
- Вирус потенциально может вызывать опухоли (аденокарциному предстательной железы и др.)

Врожденная ЦМВ-инфекция

- При первичном инфицировании а также при реактивации вируса у беременных может произойти внутриутробное заражение плода. У новорожденных развивается гепатоспленомегалия, желтуха, кахексия, микроцефалия и другие пороки, приводящие к смерти примерно в 20% случаев.
- У большинства рожденных жизнеспособными детей до 2 лет, наряду с ослаблением зрения и слуха (иногда, глухота) наблюдаются **различные патологии центральной нервной системы**



Микробиологическая диагностика ЦМВ-инфекции

- Антитела(IgM и IgG) к вирусу в сыворотке крови больного определяют посредством **ИФА** . Обнаружение IgG указывает на перенесенную инфекцию и возможность потенциальной активации вируса, тогда как IgM указывает на текущую инфекцию (или активацию инфекции).
- Вирус в крови и моче выявляют с помощью **ПЦР**.
- Вирус-позитивные лейкоциты у пациентов можно определить **РИФ** с использованием моноклональных антител .
- Из за длительных сроков культивирования в клинической лаборатории не проводится культивирование вируса в культуре клеток.



Лечение цитомегаловирусной инфекции

- Для лечения используют аналоги нуклеозидов - **ганцикловир**
- Назначение **ацикловира** и **валацикловира** облегчает течение ЦМВ-инфекции, развившейся после пересадки костного мозга и почек
- Из-за полученных противоречивых результатов ограничено применение **цитомегаловирусного иммуноглобулина**, содержащего высокие титры антител против ЦМВ, применяемого для облегчения течения ЦМВ-инфекций после трансплантации органов



Другие герпесвирусы человека

- **ГВЧ 6 типа** лимфотропный вирус, поражающий Т-лимфоциты. Заражение ГВЧ-6 происходит в раннем детстве. Вызывает **внезапную экзантему** (*roseola infantum*) или **«шестую болезнь»**, сопровождаемую внезапным повышением температуры на фоне экзантемы.
- **ГВЧ- 7 типа** заражает в раннем детстве, персистирует в слюнных железах и выделяется со слюной. Предположительно ГВЧ-7 вызывает **синдром хронической усталости** с субфебрильной температурой, потливостью, артралгией и слабостью.
- **ГВЧ-8 типа** выделен при изучении ткани больных саркомой Капоши у ВИЧ-инфицированных и получил название **герпес-вирус, ассоциированный с саркомой Капоши**

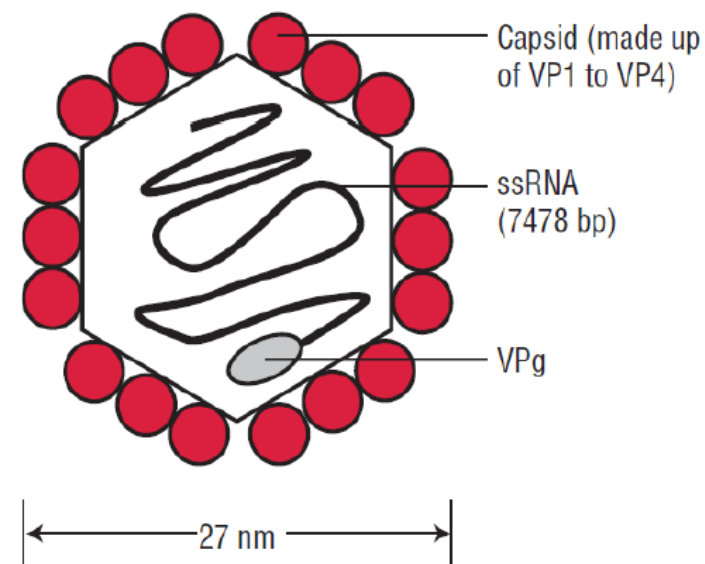
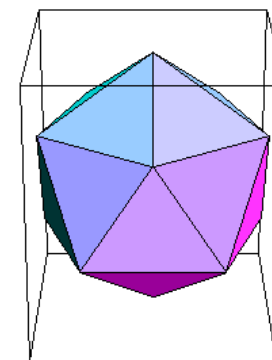


Род *Enterovirus* (энтеровирусы)

- Энтеровирусы (от греч. *enteron* – кишка) вызывают разнообразные по клиническим проявлениям заболевания преимущественно в кишечнике человека.
- Энтеровирусы относятся к семейству *Picornaviridae* рода *Enterovirus* . Род включает вирусы полиомиелита , Коксаки А и В (по названию населенного пункта в США , где они были впервые выделены), ЕСНО (аббревиатура от англ. Enteric cytopathogenic human orphans – кишечные цитопатогенные человеческие вирусы сироты), энтеровирусы типов 69-71 и 73-78 .
- В настоящее время 72-ой тип энтеровирусов (вирус гепатита А) отдельно включен в род *Hepatovirus*

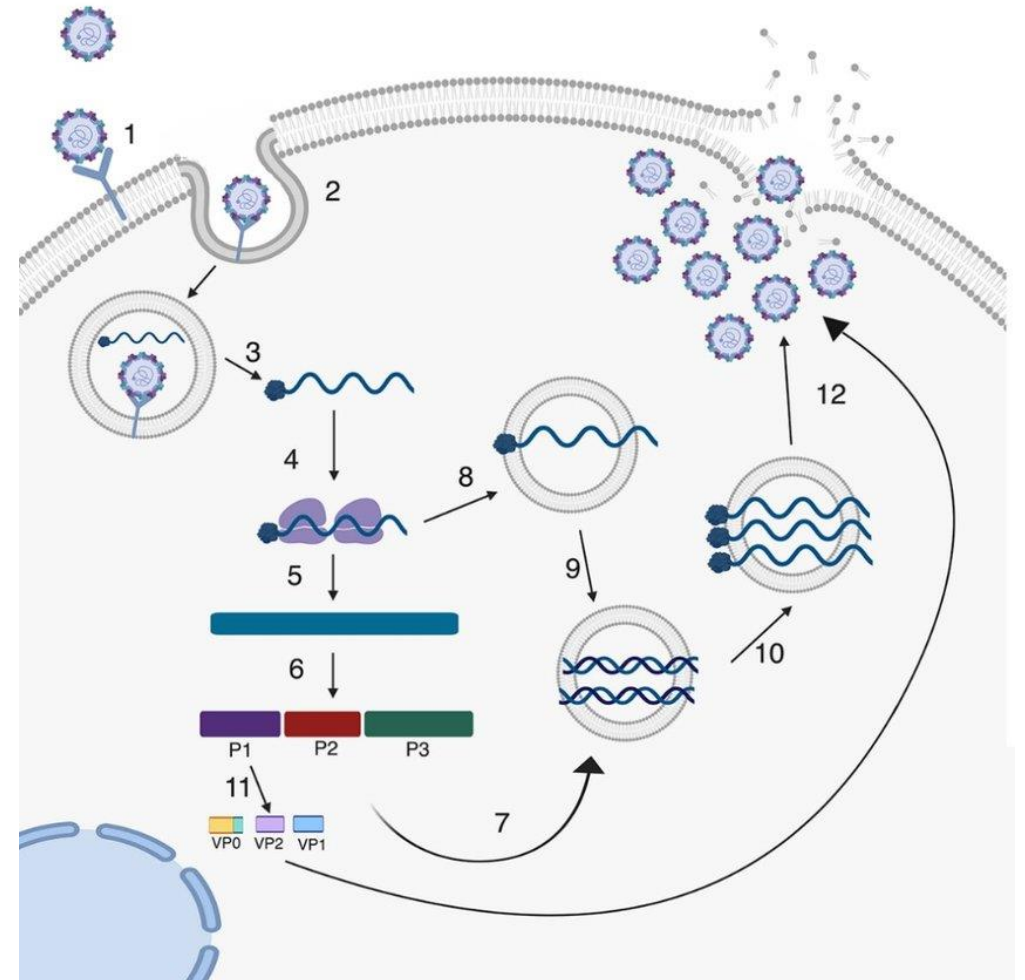
Энтеровирусы (особенности)

- Просто организованные (безоболочечные) вирусы, размером 28-30 нм.
- Капсид с икосаэдрическим (кубическим) типом симметрии, состоит из 12 пентамеров. Углубления (каньоны) на поверхности каждого пентамера являются областью соединения с рецепторами клетки хозяина, а также Fab-фрагментом антител.
- Геном вируса - инфекционная однонитевая плюс РНК, связанная с белком VPg.



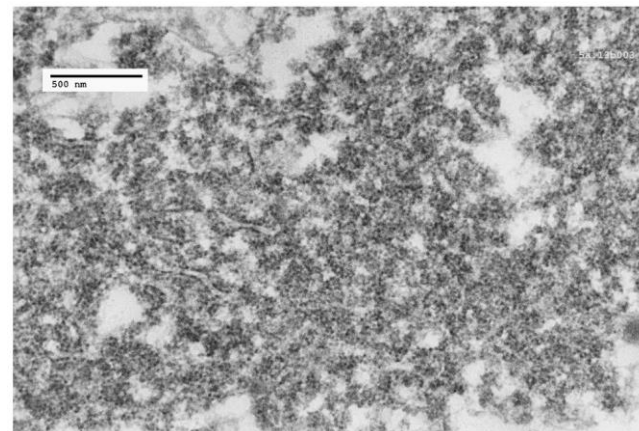
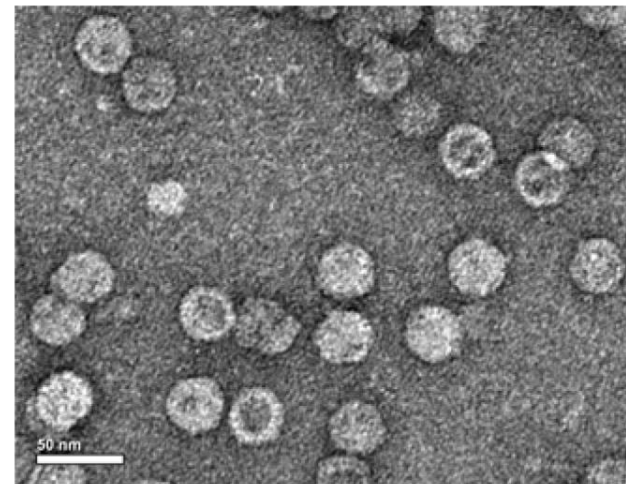
Репродукция энтеровирусов

- Репродукция энтеровирусов происходит в цитоплазме клетки хозяина.
- Вирус поступает в клетку путем эндоцитоза.
- Геномная РНК функционирует как иРНК для синтеза белка, включая РНК-зависимую полимеразу.
- Полимераза синтезирует минус-нить матрицы с поверхности плюс-нити и реплицирует геном.
- Структурные белки собираются в капсид, в него включается геном, образуется вирион.
- Вирионы освобождаются из клетки посредством ее лизиса.



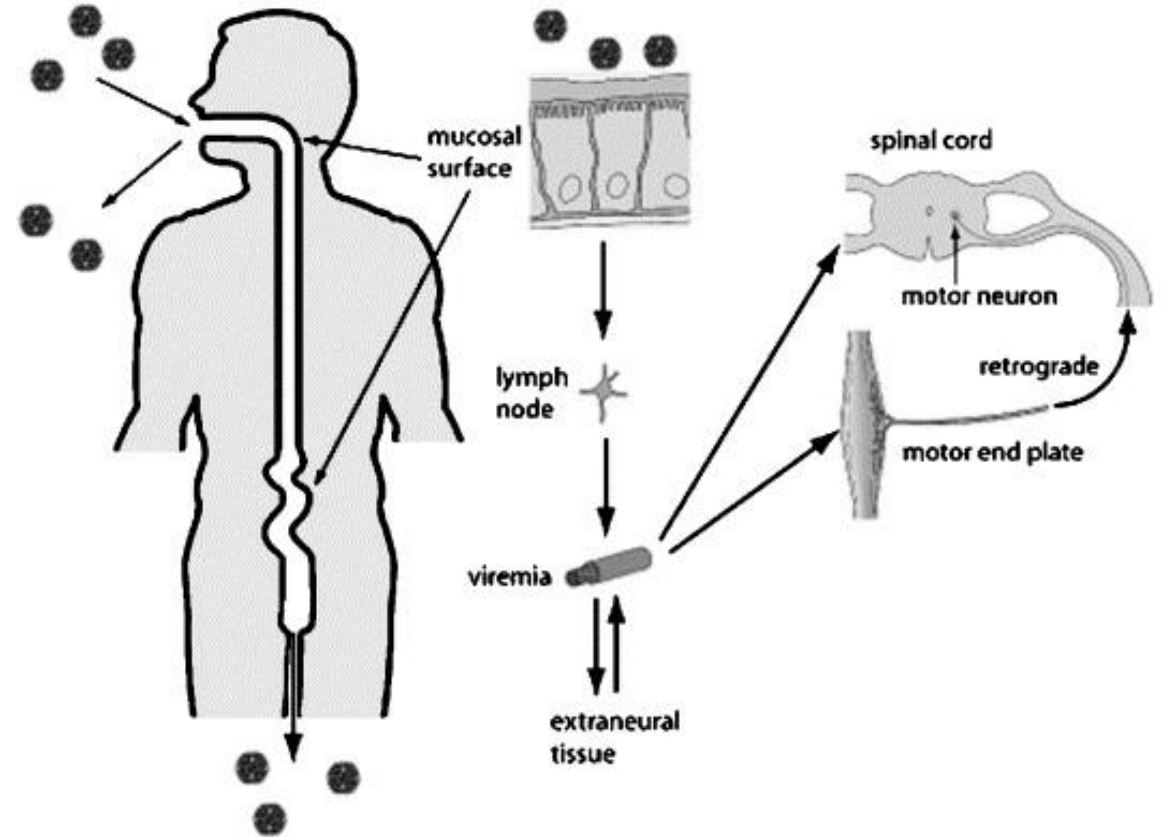
Вирусы полиомиелита(полиовирусы)

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



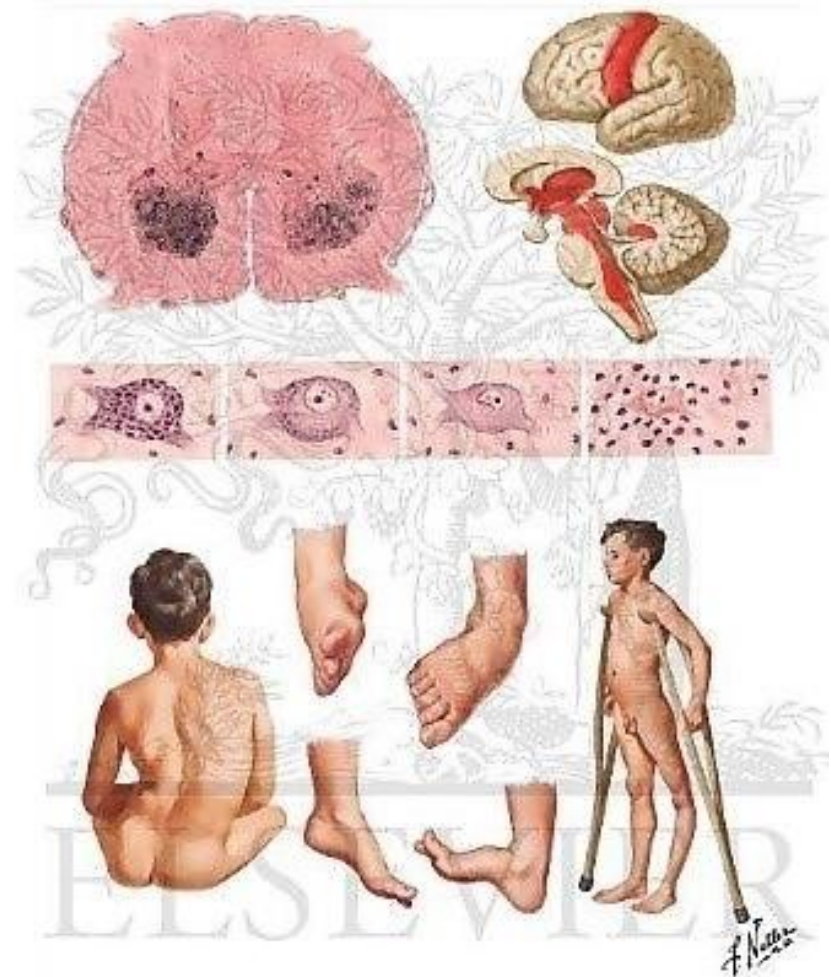
Патогенез полиомиелита

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



Клинические проявления полиомиелита

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

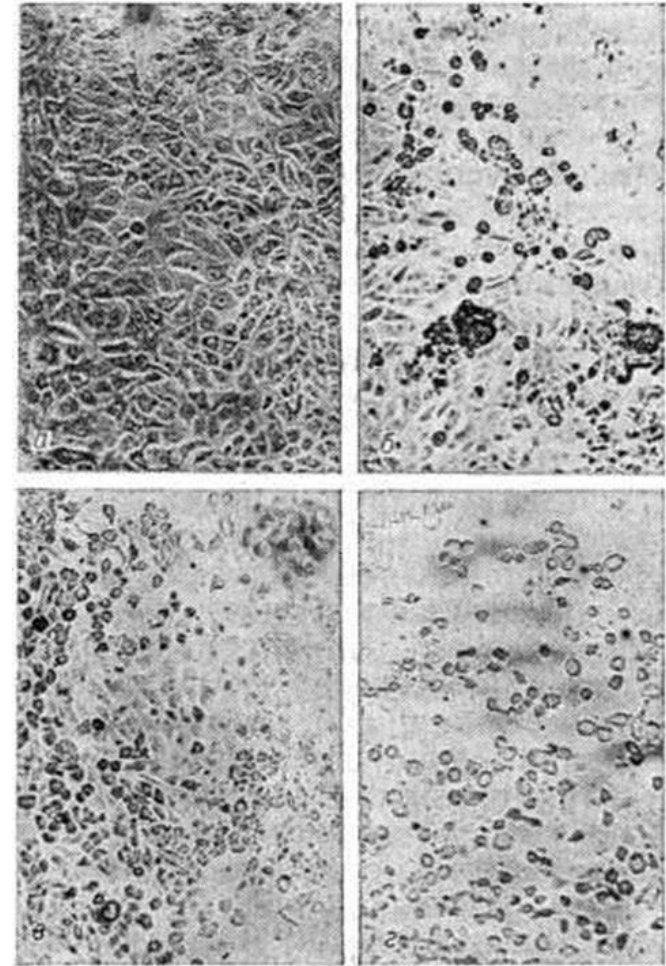


Иммунитет

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

Микробиологическая диагностика

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



Лечение полиомиелита

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

Профилактика полиомиелита

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



Вирусы Коксаки

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

Патогенез и клинические проявления заболеваний , вызываемых вирусами Коксаки

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

Микробиологическая диагностика

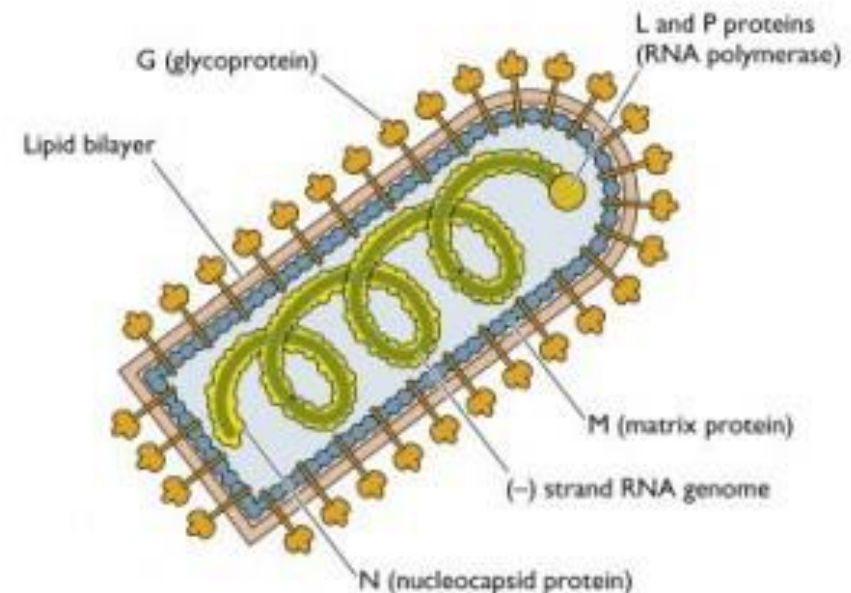
- Вирусы выделяют из отделяемого носоглотки в первые дни заболевания , из испражнений – в первые недели.
- При асептическом менингите возбудитель возможно выделить из спинномозговой жидкости и испражнений . Заражают культуры клеток *Hela* , тканевые культуры почек обезьян (через 5-14 дней становится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

Вирусы группы ЕСНО

- Вирусы группы ЕСНО (от англ. *Enteric cytopathogenic human orfans* – **кишечные цитопатогенные человеческие вирусы сироты**) относятся роду *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*. Вызывают ОРВИ, асептический менингит, полиомиелитоподобные заболевания
- Наиболее часто встречаемые в детском возрасте заболевания обычно сопровождаются появлением сыпи

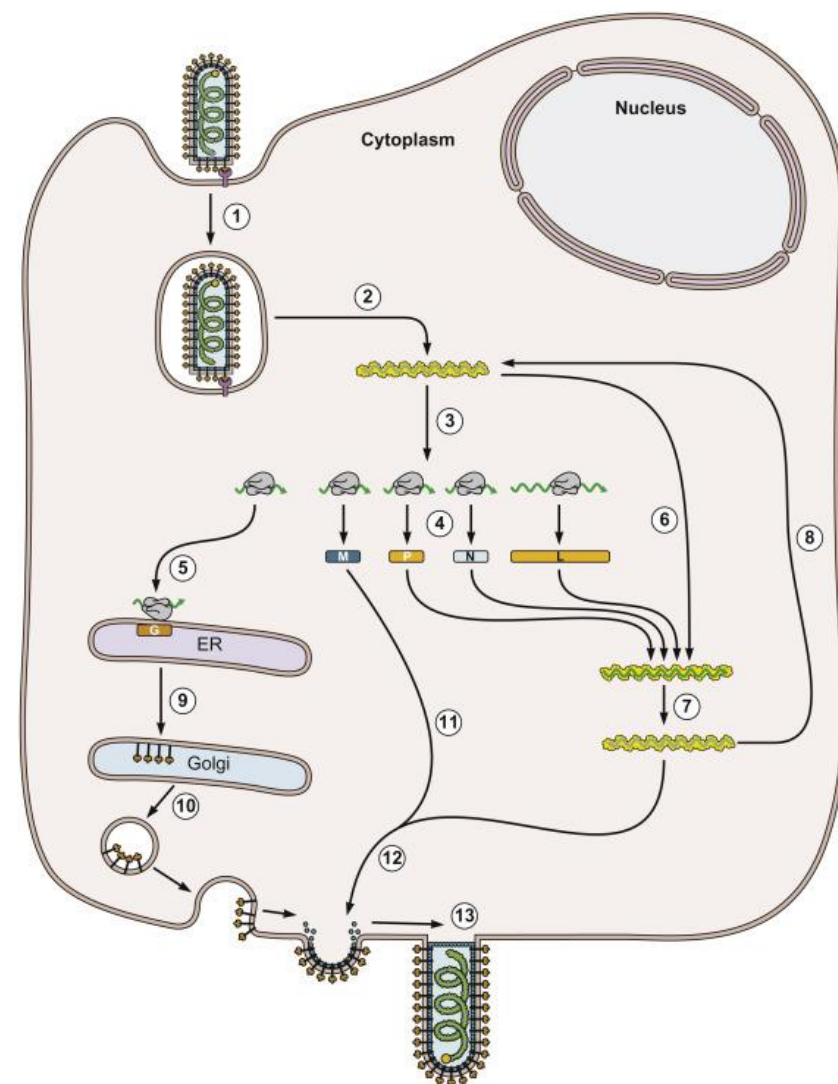
Семейство *Rhabdoviridae*

- Вирионы имеют палочковидную или пулевидную форму размером 75x180 нм (отсюда и название семейства, от греч. *rhabdos* – прут, палка). Вирионы покрыты липопротеиновой оболочкой, снаружи от нее отходят шипы гликопротеина (гликопротеин G) длиной 10 нм.
- Рибонуклеокапсид рабдовирусов спиральной симметрии. Рибонуклеокапсид состоит из геномной однонитевой нефрагментированной линейной минус-РНК и белков: N-белок (от англ. *nukleokapsid*), укрывающий, как чехол, геномную РНК; L-белок (от англ. *large*) и NS-белок, являющиеся полимеразой вируса.



Семейство *Rhabdoviridae*

- **Репродукция** . Рабдовирусы связываются гликопротеинами оболочки с рецепторами клетки и проникают в нее путем эндоцитоза .
- Рибонуклеокапсид попадает в цитоплазму клетки . Нуклеокапсид образуется путем взаимодействия геномной минус-РНК с вирусными белками .
- Матриксные (М) белки вириона, прикрепляясь к внутренней поверхности мембраны клетки хозяина ,выходят из нее почкованием.

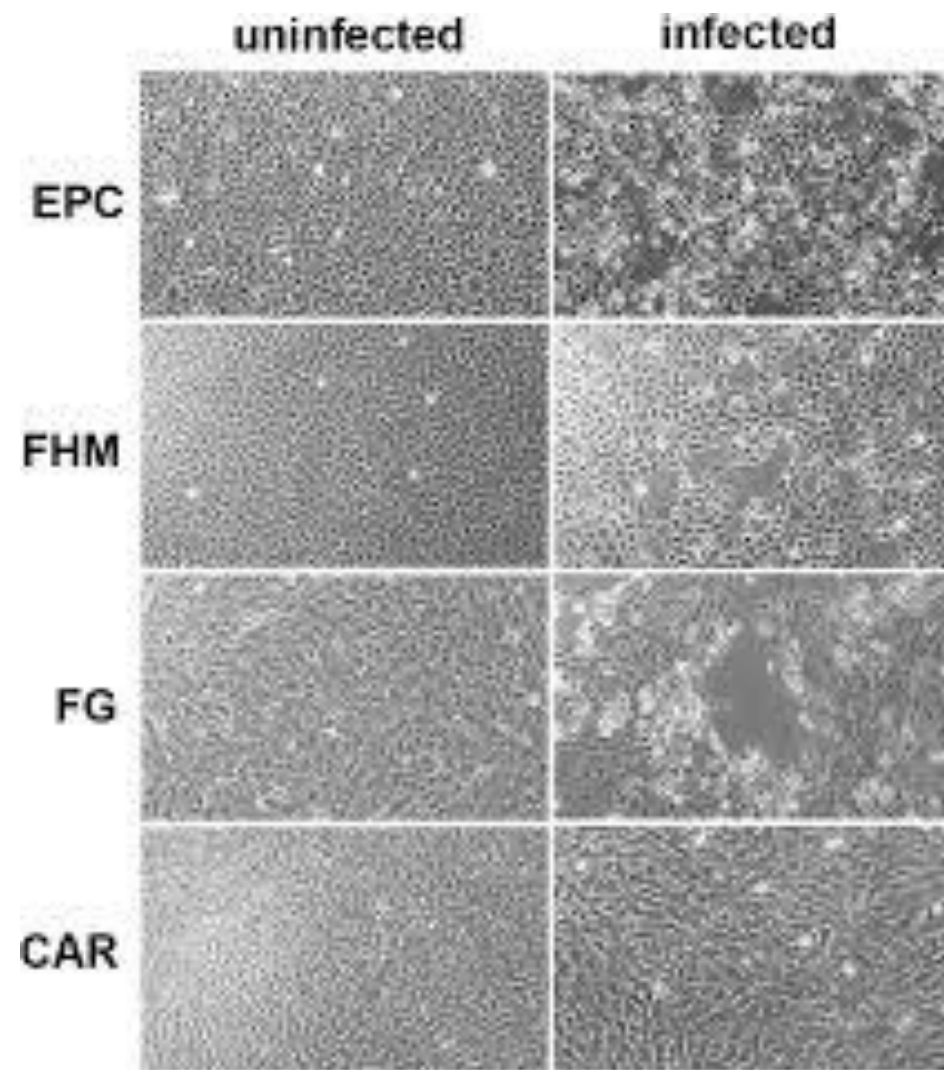


Вирус бешенства

- Вирус бешенства – типичный представитель рабдовирусов .
Различают два идентичных по антигенам вируса бешенства:
- **Дикий (уличный) вирус** – циркулирует среди животных ,
патогенный для человека.
- **Фиксированный вирус (*virus-fixe*)** – получен Л.Пастером в
качестве антирабической вакцины многократным пассированием
дикого вируса через мозг кроликов , утративший патогенность
для человека , не образующий включений , не выделяющийся со
слюной . Используется в качестве вакцины .

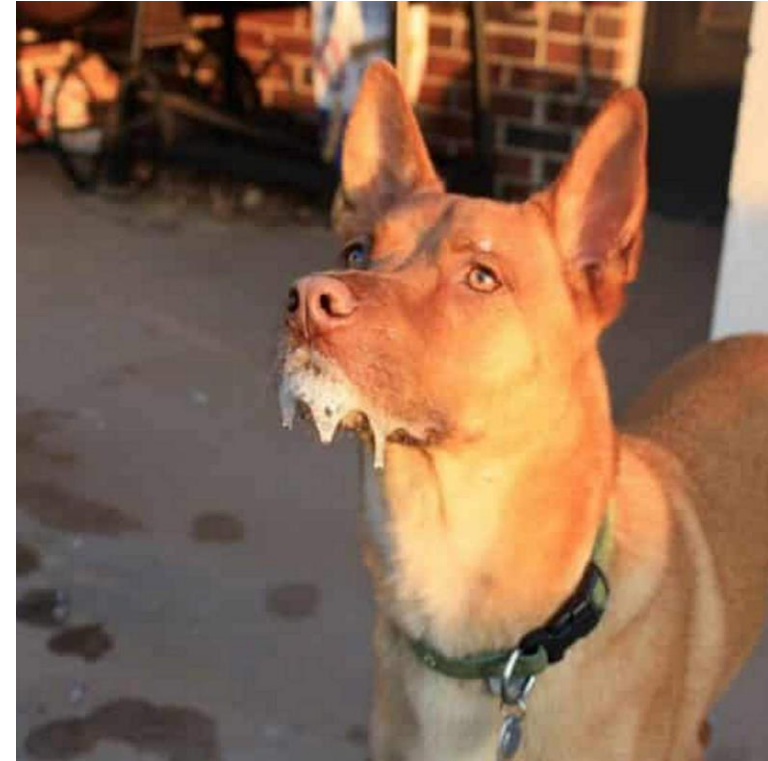
Культивирование вируса бешенства

- Вирус бешенства культивируют путем внутримозгового заражения лабораторных животных (кроликов белых мышей , хомячков , морских свинок и др.) и в культуре клеток почек обезьян *Vero* , фибробластов человека , куриного эмбриона .



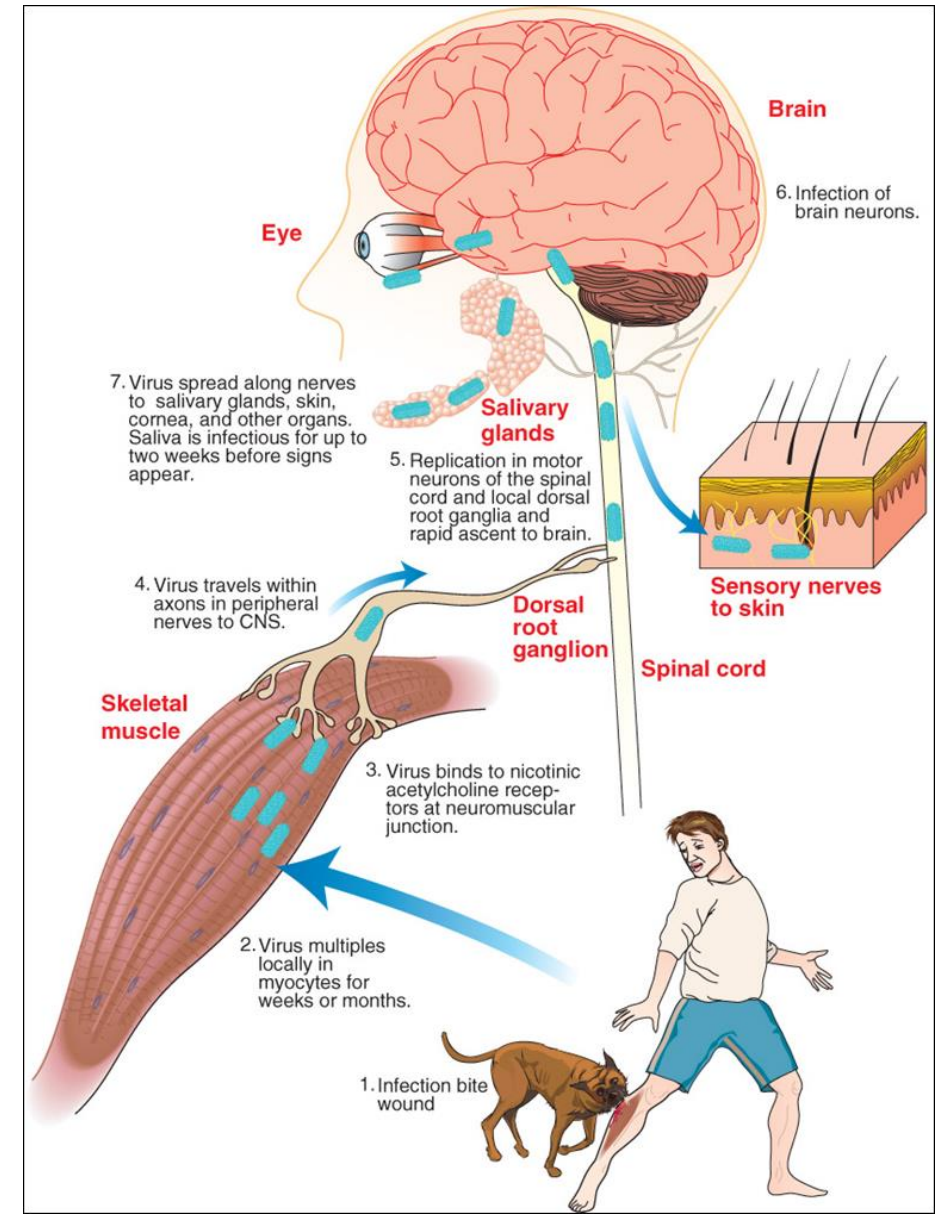
Патогенность для животных

- Вирус бешенства обладает широким спектром хозяев, резервуаром возбудителя могут быть практически все теплокровные животные . В отличие от летучих мышей (мыши-вампиры) , у животных заболевание заканчивается смертью . Вирус , адаптируясь в слюнных железах летучих мышей , не вызывает у них заболевание и выделяется длительно слюной .
- Длительность инкубационного периода заболевания варьирует от 3 до 8 недель , но она может сокращаться до 10 дней . Затем появляются слюноотделение , рвота , водобоязнь. Больная собака начинает грызть место укуса , несъедобные предметы, нападает на людей и собак. Через несколько дней умирают от параличей .



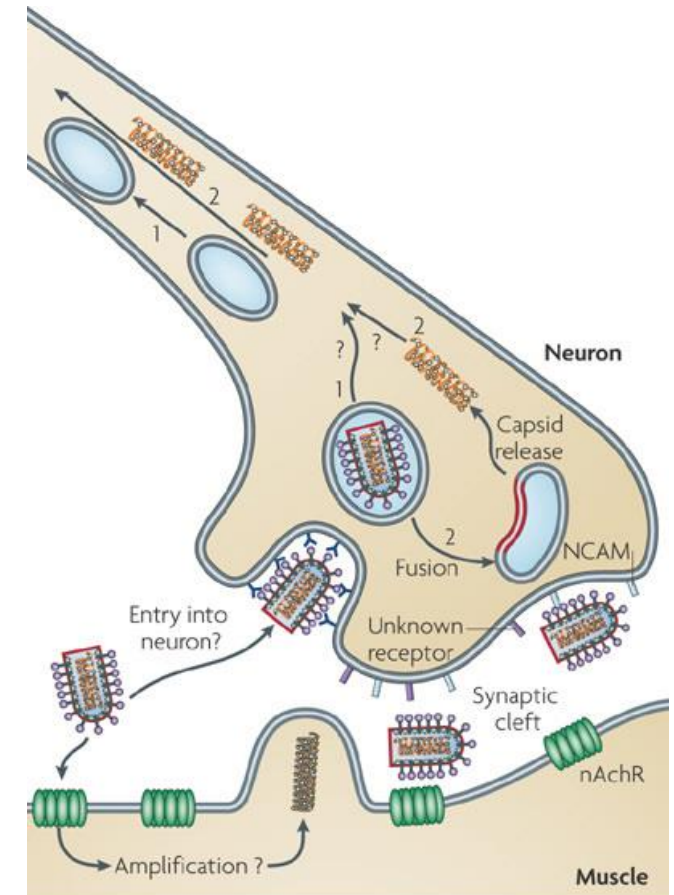
Источник инфекции и пути передачи

- Источником инфекции в природных очагах являются лисы , волки , шакалы , грызуны, а также плотоядные и кровососущие летучие мыши ; в антропургических очагах (городское бешенство) – собаки и кошки.
- Вирус бешенства накапливается в слюнных железах больного животного и выделяется со слюной . Животное заразно в последние дни инкубационного периода (за 2-10 дней до клинических проявлений болезни) .
- Механизм передачи возбудителя – контактный при укусах , реже – при обильном ослюнении поврежденных наружных покровов .



Патогенез бешенства

- Вирус в месте внедрения размножается в мышечной и соединительных тканях , затем мигрирует по аксонам периферических нервов и достигает центральной нервной системы.
- Вирус , размножаясь в клетках головного мозга , приводит к энцефалитам . В цитоплазме нейронов мозга обнаруживаются **тельца Негри** . Затем вирус диссеминирует по периферическим нервам в различные ткани , включая слюнные железы (подчелюстная железа).



Клинические проявления бешенства

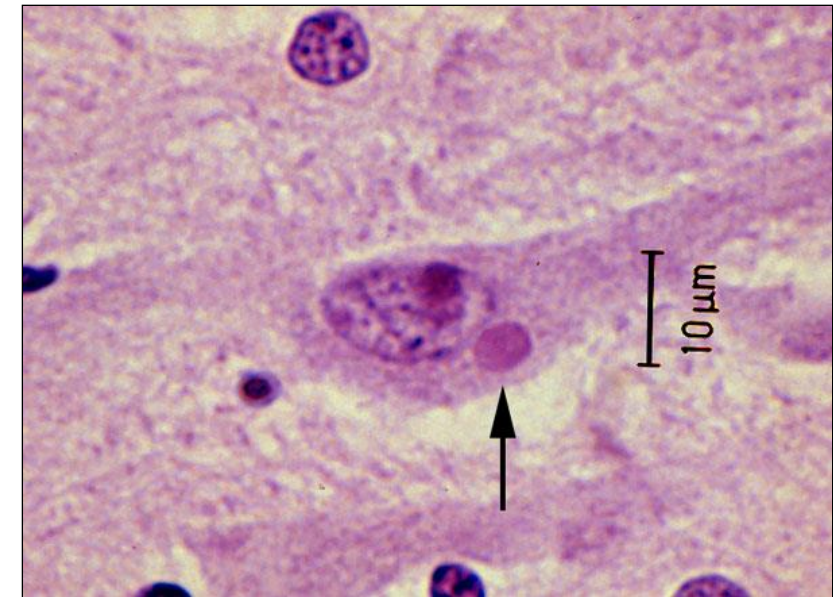
- Инкубационный период у человека при бешенстве составляет 1-2 мес. , иногда может сокращаться до 1 недели или затянуться до года и более. Длительность инкубационного периода зависит от возраста пациента , иммунной системы , количества и вирулентности вируса , характера и локализации (ближе к ЦНС) поврежденной ткани.
- В начале заболевания – первые 2-10 дней появляются неспецифические **продромальные симптомы** – недомогание , головная боль, фотофобия , тошнота , рвота , боль в горле и лихорадка .
- Затем наступает **период неврологических симптомов продолжительностью 2-7 дней**: страх , бессонница , развиваются галлюцинации . Наиболее характерный симптом - болезненный спазм мышц глотки при глотании . Это приводит к гидрофобии (водобоязнь) , отвращению к процессу глотания в связи с его болезненностью .
- В конце болезни наступает **паралитический период** - кома ,параличи мышц конечностей и дыхания , приводящие к смерти.

Микробиологическая диагностика бешенства

- Прижизненная диагностика основана на исследовании отпечатков роговицы , биоптатов кожи в затылочной области с помощью РИФ ; выделении вируса из слюны , цереброспинальной и слезной жидкости путем интрацеребрального инфицирования мышей-сосунков.
- Инфицированных животных необходимо наблюдать в течение 10 дней . В случае появления симптоматики заболевания подвергнуть животное эвтаназии , после чего исследовать ткани мозга с использованием определенных методов.
- Возможно определение антител в крови у больных с помощью реакции нейтрализации и РИФ .

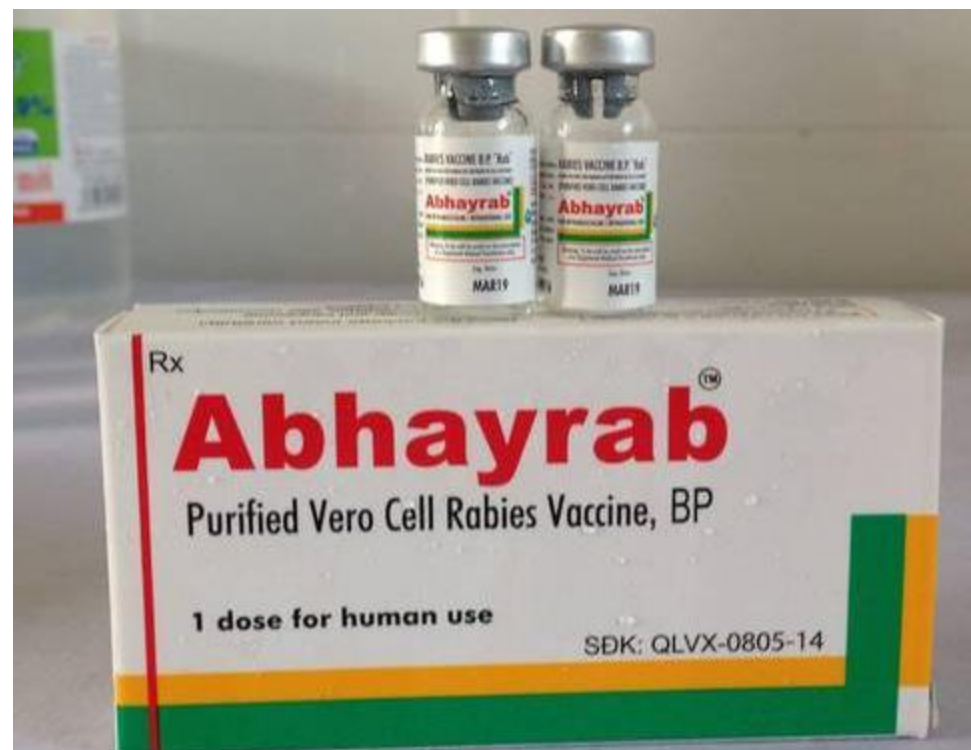
Микробиологическая диагностика бешенства

- Постмортальная диагностика включает обнаружение телец Бабеша-Негри в мазках-отпечатках или срезах из ткани мозга (чаще из гиппокампа, пирамидальных клеток коры большого мозга, а также спинного мозга).
- Тельца Негри размером 2-10 мкм гранулярной структуры, являются внутриклеточными включениями. Тельца выявляют методами окраски по Романовскому-Гимзе.
- Тельца включений используют для обнаружения вирусных антигенов с помощью РИФ с использованием моноклональных антител.



Профилактика бешенства

- **Специфическую профилактику** проводят антирабической вакциной и антирабической сывороткой или иммуноглобулином .
- Своевременное применение антирабической вакцины или антирабической сыворотки предотвращает проникновение вируса в центральную нервную систему .
- В настоящее время известно множество вакцин против бешенства. Человеку применяют только инактивированную вакцину.
- При множественных укусах для ускоренной защиты создают пассивный иммунитет введением **антирабической сыворотки или иммуноглобулина** .



АРБОВИРУСЫ

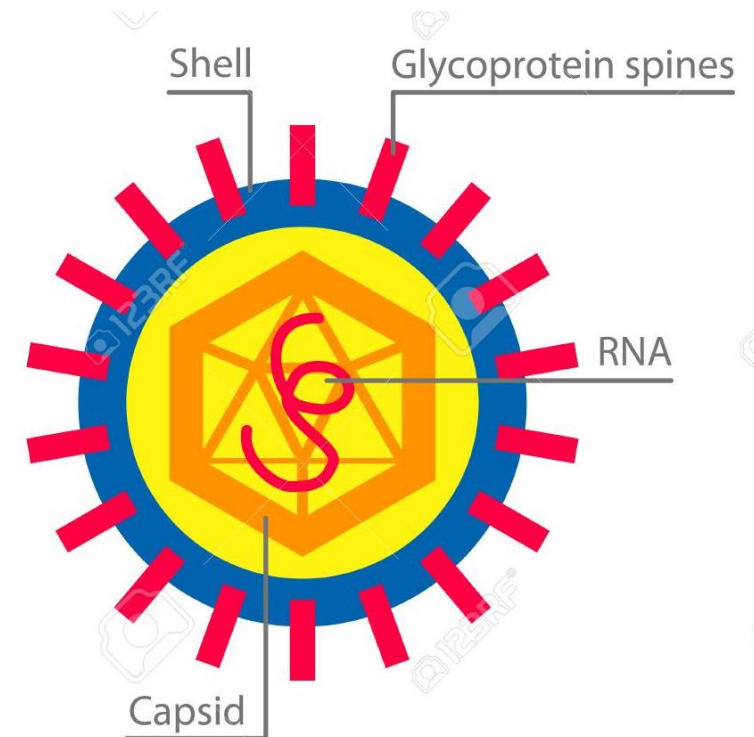
- **Арбовирусы** (от англ., *arthropod born viruses* – переносимый членистоногими вирус) вызывают инфекции , передающиеся через укусы кровососущих членистоногих-переносчиков (в основном, комарами и клещами).
- К арбовирусам относятся представители семейства *Reoviridae* родов *Orbivirus* и *Coltivirus* , семейства *Togaviridae* рода *Alfavirus* (альфавирусы), семейства *Flaviviridae* рода *Flavivirus* , семейства *Bunyaviridae* родов *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus* и *Nairovirus*.
- Источником инфекции при арбовирусных заболеваниях являются грызуны , которые передаются кровососущими членистоногими .

РОБОВИРУСЫ

- **Робовирусы** (от англ., *rodent born viruses* – передаются через грызунов) – основными хозяевами являются грызуны , нетрансмиссивный путь передачи – через биологические экскременты грызунов .
- К робовирусам относятся представители семейства *Bunyaviridae* рода *Hantavirus* , а также семейства *Arenoviridae* и *Filoviridae*.

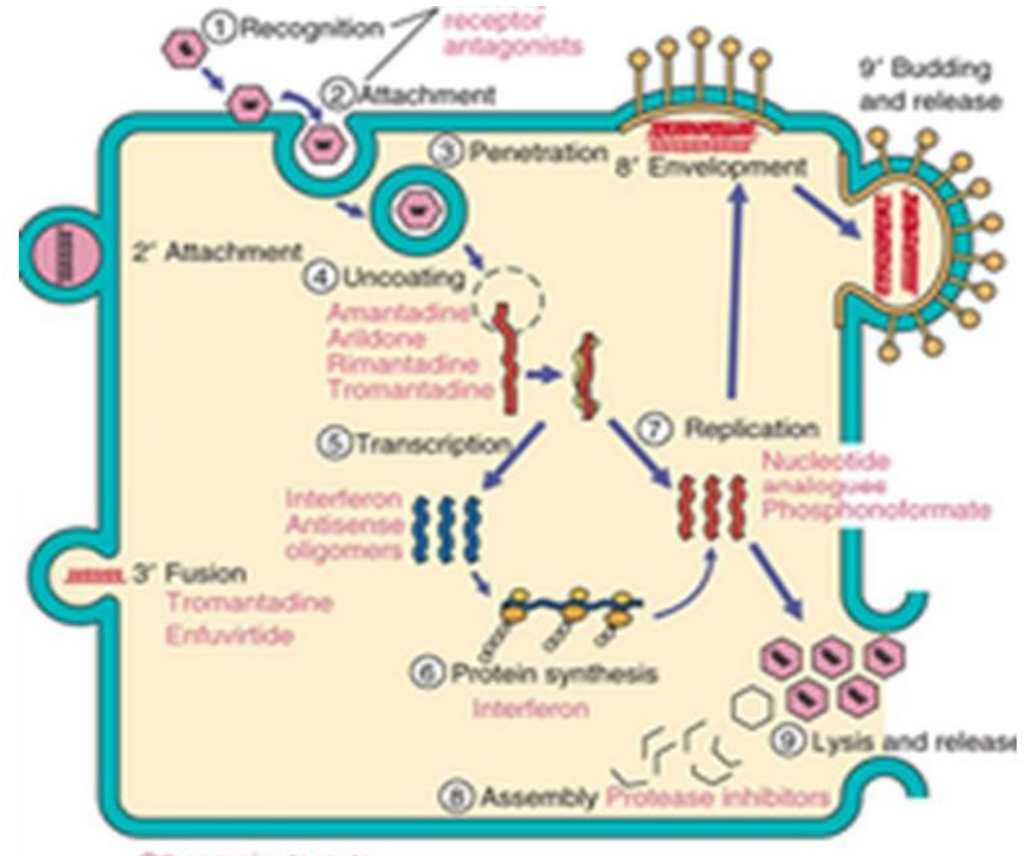
Семейство *Togaviridae* (тогавирусы)

- Семейство *Togaviridae* (от лат., *toga* – плащ, накидка) включает РНК-содержащие оболочечные вирусы (название семейства связано с этим).
- Тогавирусы – сложноустроенные вирусы размером 70 нм. Геном их состоит из линейной однонитчатой плюс-РНК, окруженной капсидом (С-белок) с кубическим типом симметрии. Нуклеокапсид окружен липопротеиновой оболочкой Е (от англ., *envelope* - оболочка), на которой располагаются гликопротеины Е1, Е2 и Е3.



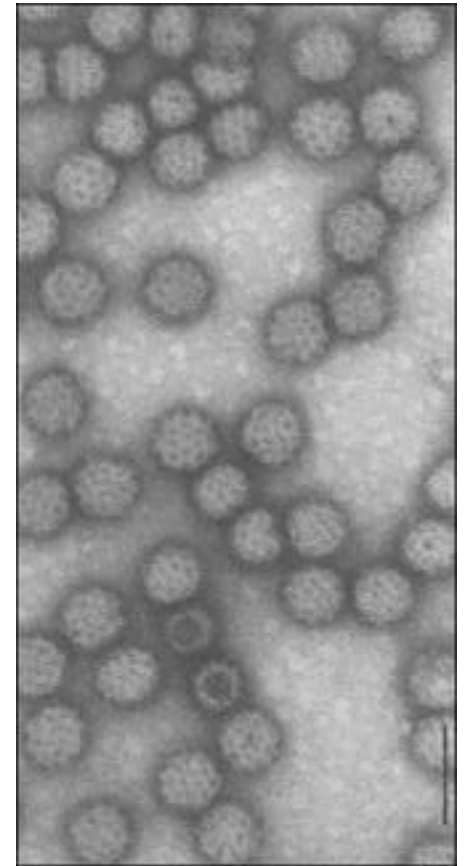
Репродукция

- Репродукция вирусов происходит в цитоплазме клетки хозяина, куда они проникают путем рецепторного эндоцитоза.
- Все процессы синтеза вирусспецифических компонентов и нуклеокапсида происходят на рибосомах, связанных с мембранами эндоплазматической сети.
- Сборка вириона путем экзоцитоза происходит на плазматической мембране инфицированной клетки.
- Почкование зрелых вирионов происходит на мембране клеток хозяина.



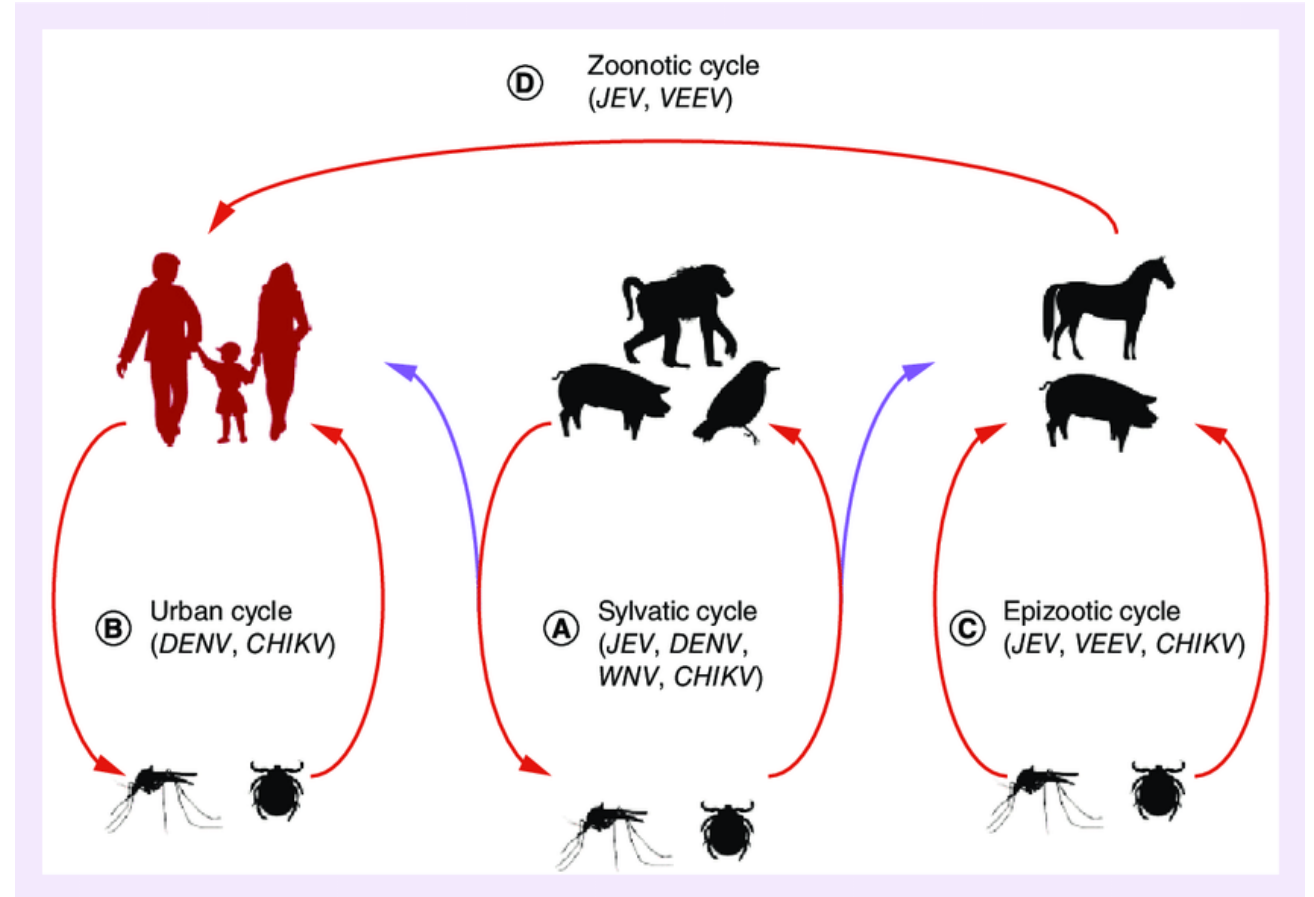
Классификация тогавирусов

- Семейство включает два рода – *Alfavirus* и *Rubivirus* , играющих роль в патологии человека.
- **Представители рода *Alfavirus*** относятся к экологической группе арбовирусов , вызывают заболевания , передающиеся через укусы членистоногих-переносчиков .
- **Род *Rubivirus*** включает вирус краснухи , который передается воздушно-капельным путем и не относится к арбовирусам .



Источник инфекции и пути передачи

- Альфа-вирусы вызывают природно-очаговые зоонозные инфекции .
- Резервуаром вирусов в природных очагах служат позвоночные: птицы , грызуны , приматы и др . животные .
- Человек , попадая в природный очаг заболевания , заражается при укусах инфицированными членистоногими.
- Вирус размножается в тканях и органах членистоногих , в том числе в слюнных железах .



Патогенез альфа-вирусных инфекций

- При кровососании инфицированными членистоногими вирусы попадают в организм человека , где вначале размножаются в подкожных тканях и регионарных лимфатических узлах .
- Затем вирусы проникают в кровь и разносятся по всему организму; в зависимости от особенностей возбудителя последующее размножение может происходить в моноцитах и макрофагах , в эндотелии капилляров , легких , печени , мышцах и др.
- Нейротропные вирусы проникают в ЦНС и вызывают гибель клеток, в итоге развивается энцефалит .

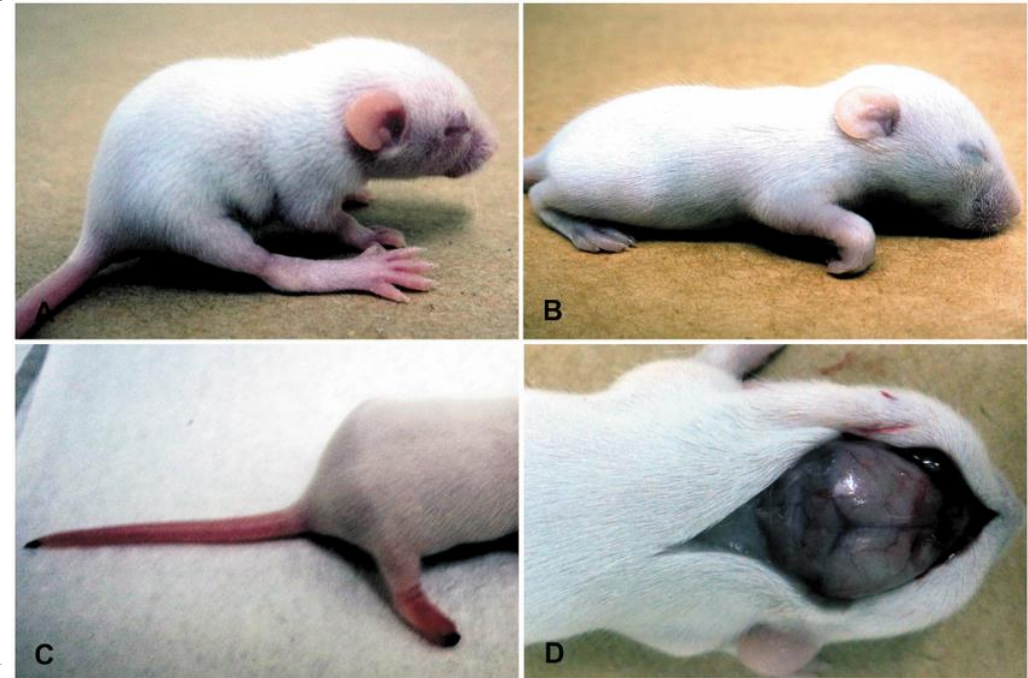
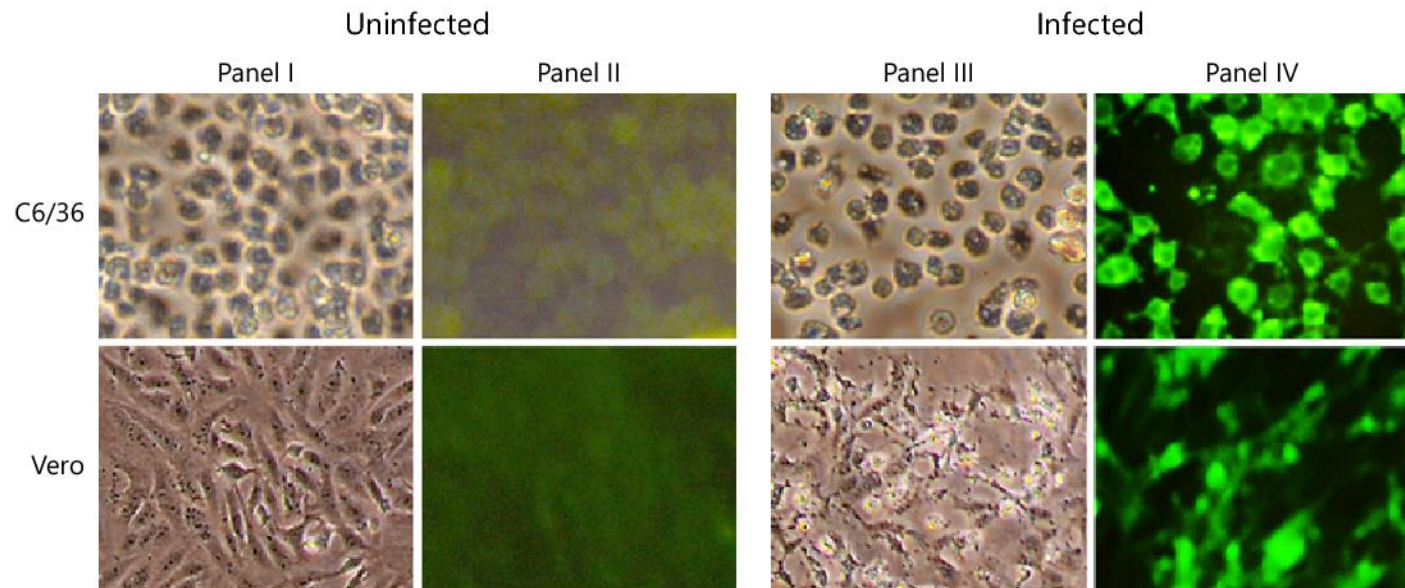
Клинические формы альфа-вирусных инфекций

- **Лихорадка Синдбис** . Вирус выделен из комаров в деревне Синдбис в окрестностях Каира (Египет). Заболевание проявляется лихорадкой , головной болью , артралгиями , сыпью на коже и длится 5-8 дней .Исход благоприятный , но возможен переход в хроническое течение с развитием артрозов и потерей трудоспособности .
- **Лихорадка леса Семлики**. Вирус выделен из комаров леса Семлики в Уганде . Заболевание у людей носят спорадический характер и проявляются лихорадкой , в ряде случаев – развитием энцефалита и асептического менингита .
- **Лихорадка Чикунгунья** . Заболевания распространены в странах с тропическим и субтропическим климатом .Заболевания характеризуются двуволновой лихорадкой , интоксикацией , миалгиями , сильными болями в суставах , лимфаденопатией , макуло-папулезной сыпью , иногда – менингеальными и геморрагическими явлениями.
- **Энцефаломиелит лошадей**. Заболевания среди людей встречаются во многих странах Северной и Южной Америки (Бразилия , Аргентина ,Мексика , США , Канада и др.) , характерны симптомы энцефалита : спутанность сознания , головная боль , лихорадка, параличи.

Микробиологическая диагностика альфа-вирусных инфекций

- Выделение вирусов из крови и цереброспинальной жидкости проводят путем интрацеребрального заражения новорожденных белых мышей.
- Также возможно выделение вирусов при заражении культур патологическим материалом . Идентификацию альфа-вирусов проводят в РН на мышах или культурах клеток , в РТГА с эритроцитами гусей , РСК , РИФ и ИФА.
- При диагностике некоторых заболеваний используют метод ПЦР.
- Серодиагностика основана на обнаружении в крови больного вируснейтрализующих антител (появляются через несколько дней после заражения и сохраняются длительно) и антигеммагглютининов с помощью РТГА . Выявление вирусспецифических IgM-антител в цереброспинальной жидкости считается самым чувствительным тестом .
- Диагностическое значение имеет четырехкратное и более увеличение титров антител в парных сыворотках больного , взятых вначале заболевания и спустя 2-3 недели .

Микробиологическая диагностика альфа-вирусных инфекций



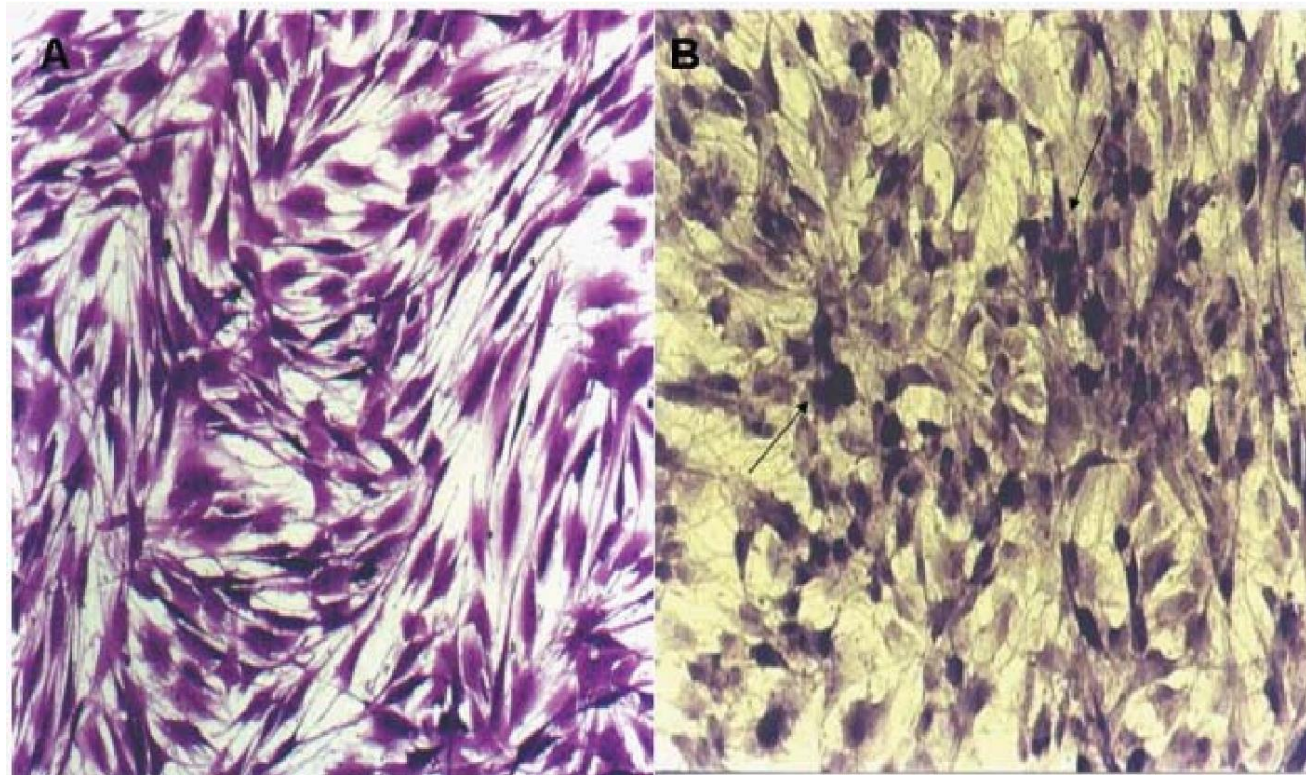
Род *Rubivirus* (вирус краснухи)

- Краснуха (*rubella*) – острая инфекция , проявляющаяся кратковременной лихорадкой , мелкопятнистой сыпью и лимфаденопатией .
- Вирус краснухи относится к семейству *Togaviridae* роду *Rubivirus* . Надо отметить , что вирус краснухи , включенный в семейство *Togaviridae* , не является арбовирусом .
- По структуре и физико-химическим свойствам вирус краснухи относится к семейству *Togaviridae* .
- Название происходит от лат. *rubrum* – красный , что связано с покраснением кожи у больных в результате появления на ней пятнисто-папулезной сыпи .

Род Rubivirus (вирус краснухи)

- Вирус краснухи не отличается от прочих вирусов семейства *Togaviridae*
- Вирус краснухи способен культивироваться в различных культурах клеток , где он чаще всего **не вызывает развития цитопатогенного действия(ЦПД)** .
- В первичных культурах клеток вирус можно обнаружить по феномену интерференции , при этом в качестве индуктора используют вирус везикулярного стоматита , размножение которого в культуре клеток сопровождается развитием ЦПД
- ***В отличие от других тогавирусов вирус краснухи не культивируется в культурах клеток членистоногих и обладает нейраминидазной активностью.***

Цитопатический эффект вируса краснухи в культуре клеток «*Rabbit cornea cell line*»



Источник инфекции и пути передачи

- Вирус краснухи вызывает ***постнатальную краснуху , врожденную краснуху , а также прогрессирующий краснушный панэнцефалит.***
- Источником инфекции являются больной клинически выраженной или бессимптомной формой краснухи . Вирус передается воздушно-капельным путем .
- Возможен трансплацентарный путь передачи - от матери к плоду , приводящий к гибели плода или развивается врожденная краснуха .

Патогенез краснухи

- **Постнатальная краснуха** . Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей . Вирус , размножаясь в эпителии респираторного тракта , в шейных и затылочных лимфатических узлах , поступает в кровь. Вирусемия (13-15 дней) длится до появления антител в крови больного.
- Инкубационный период колеблется в пределах 2-3-х недель . Заболевание начинается с незначительного повышения температуры и легких катаральных симптомов , а также увеличения заднешейных и затылочных лимфатических узлов («краснушные рожки») . В последующем появляется **пятнисто-папулезная сыпь**, расположенная по всему телу . В начале сыпь появляется на лице , затем распространяется по всему туловищу и конечностям . Высыпания продолжительностью до 3 дней («трехдневная корь» название заболевания связано с этим) бесследно исчезают.



Патогенез краснухи

- **Врожденная краснуха** развивается в результате трансплацентарного заражения плода .
- Особую опасность представляет заражение краснухой в первом триместре беременности, так как в этот период происходит формирование всех основных тканей и органов плода. У 85% детей регистрируются различные патологии развития .
- Заражение краснухой во втором триместре беременности приблизительно 16% детей рождаются симптомами врожденной краснухи . Краснуха может привести к гибели плода и спонтанным абортам .
- Трансплацентарное инфицирование плода после 20-й недели беременности в основном не приводит к формированию пороков развития .

Тератогенное действие вируса краснухи

- Вирус персистирует в тканях плода ,оказывая **тератогенное действие** . Тератогенное действие вируса обусловлено торможением митотической активности клеток , ишемией плода в результате поражения сосудов плаценты , а также прямым цитопатогенным действием вируса на клетки плода . Вирус поражает моноциты и лимфоциты ,и длительно персистирует в них.
- Вирус , персистирующий в организме больного с врожденной краснухой , обладает повышенной вирулентностью .

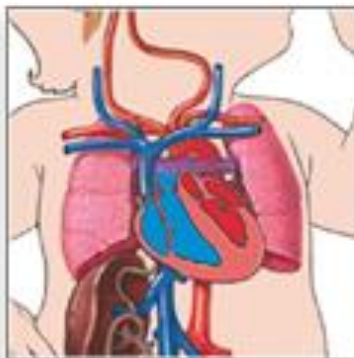
Врожденная краснуха

- Врожденная краснуха характеризуется **классической триадой симптомов** – развитием **катаракты, глухоты и пороков сердца**, а также возможны другие аномалии развития(сыпь, гепатоспленомегалия, желтуха, менингоэнцефалит).
- Слепота в сочетании с глухотой и поражением ЦНС приводит к умственной отсталости. Внутриутробные пороки развития могут вызываться вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов, вирусом цитомегалии, вирусом гриппа и вирусом кори, но первое место в этом ряду занимает вирус краснухи.

Rubella syndrome



Microcephaly



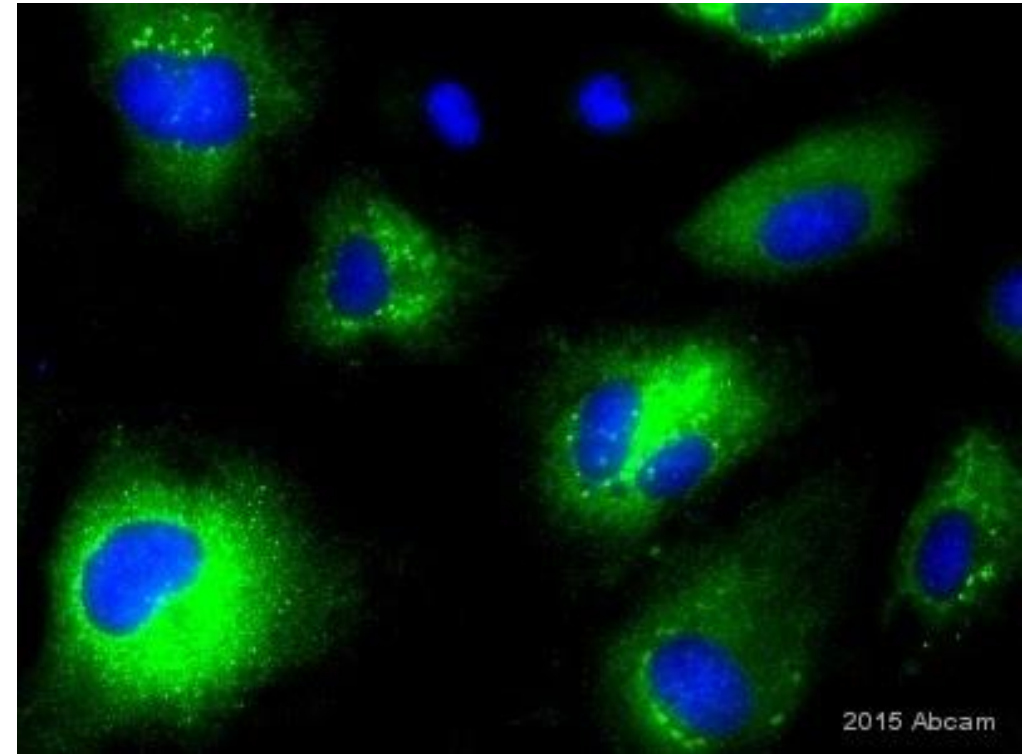
PDA



Cataracts

Микробиологическая диагностика краснухи

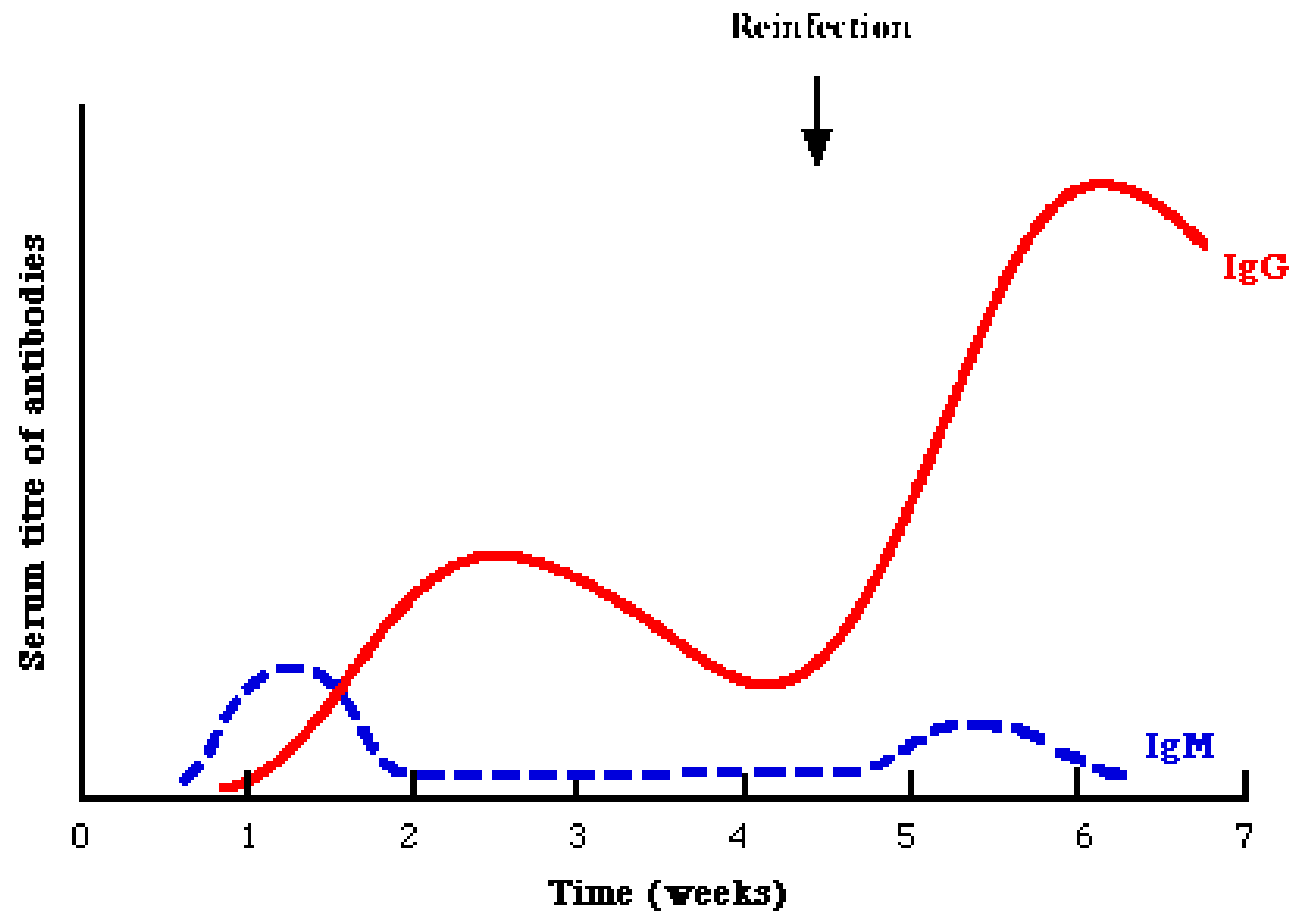
- **Вирусологический метод** основан на выделении вируса из смывов со слизистой оболочки носа и зева.
- Выделение вируса осуществляют методом РИФ путем заражения чувствительных культур клеток и Поскольку он не вызывает заметного цитопатогенного действия , вирус краснухи можно обнаружить в инфицированных культурах клеток методом РИФ через 3-4 дня.



Микробиологическая диагностика краснухи

- **Серологическая диагностика** основана на обнаружении специфических антител (IgG и IgM) в крови больного посредством ИФА . Особенно важное значение имеет обнаружение антител у беременных.
- Если через 2 недели после общения беременной с источником инфекции у женщины регистрируется нарастание титров IgG в парных сыворотках , а также определяются IgM, то это подтверждает первичное инфицирование и необходимость решения вопроса о прерывании беременности.
- Четырехкратное и более увеличение титров антител в динамике заболевания , а также определение специфических IgM , свидетельствующих о недавно перенесенном заболевании или болезни в момент обследования.
- Обнаружение у новорожденных специфических IgM свидетельствует о перенесенной внутриутробной инфекции .

Динамика антител в сыворотке крови при краснухе



Профилактика краснухи

- К настоящему времени вакцинация против краснухи **живой вакциной**, изготовленной на основе аттенуированных штаммов вируса, применяется во многих странах мира. Для этого используют моновакцины или ассоциированные вакцины (паротитно-коревая –краснушная вакцина) .
- Ассоциированные вакцины назначают детям на 12 месяце жизни.
- Моновакцины применяют для селективной вакцинации в подростковом возрасте .
Приблизительно у 95% вакцинированных лиц развивается иммунитет и сохраняется в течение 20 лет .

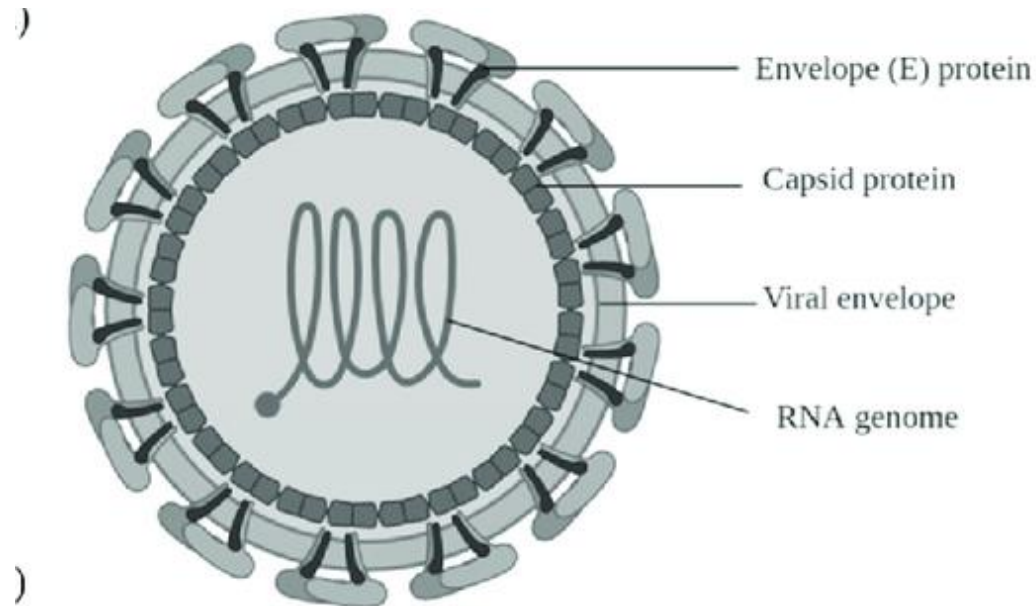


Семейство *Flaviviridae* (флавивирусы)

- Типовым представителем семейства *Flaviviridae* является вирус желтой лихорадки (название семейства происходит от лат. *flavus* – «желтый»).
- Патогенные для человека вирусы этого семейства сгруппированы в двух родах : *Flavivirus* , в состав которого входят возбудители арбовирусных инфекций , и *Hepacivirus* , включающий вирус гепатита С (ВГС) и вирус гепатита G .

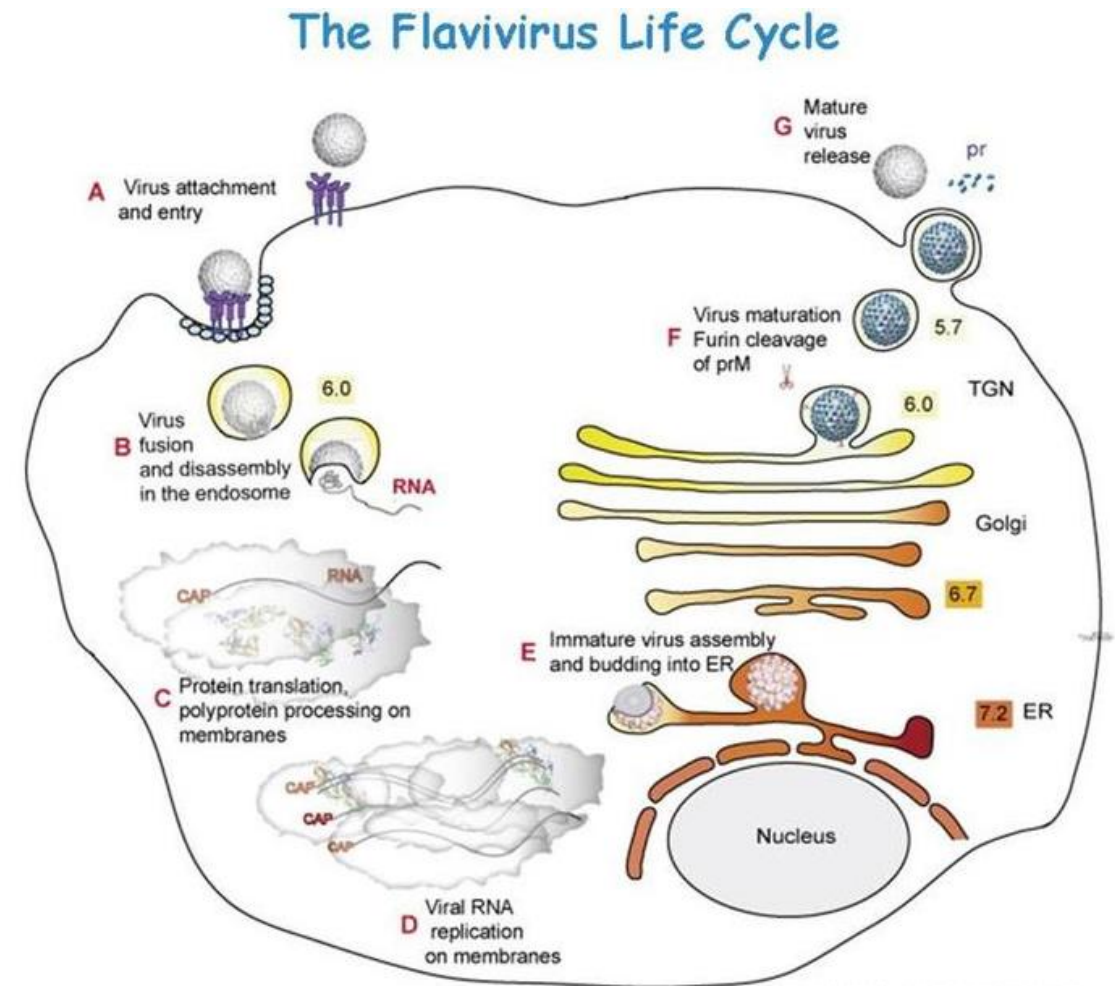
Род Flavivirus

- Флавивирусы – сложноустроенные вирусы сферической формы диаметром 40-60 nm . Геном вирусов состоит из линейной однонитчатой плюс-РНК , окруженной капсидом с кубическим типом симметрии . В состав нуклеокапсида входит белок V2 . Капсид окружен липопротеиновой оболочкой .
- На внешней стороне липопротеиновой оболочки расположен гликопротеин V3, на внутренней - белок V1 .



Репродукция флавивирусов

- Вирусы проникают в клетку путем рецепторного эндоцитоза . Затем происходит слияние вирусной оболочки со стенкой вакуоли .
- Репродукция флавивирусов происходит в цитоплазме клетки хозяина .
- Созревание происходит путем почкования не через плазматическую мембрану , а через мембраны эндоплазматической сети . Сборка зрелых вирионов происходит в внутриклеточных вакуолях .

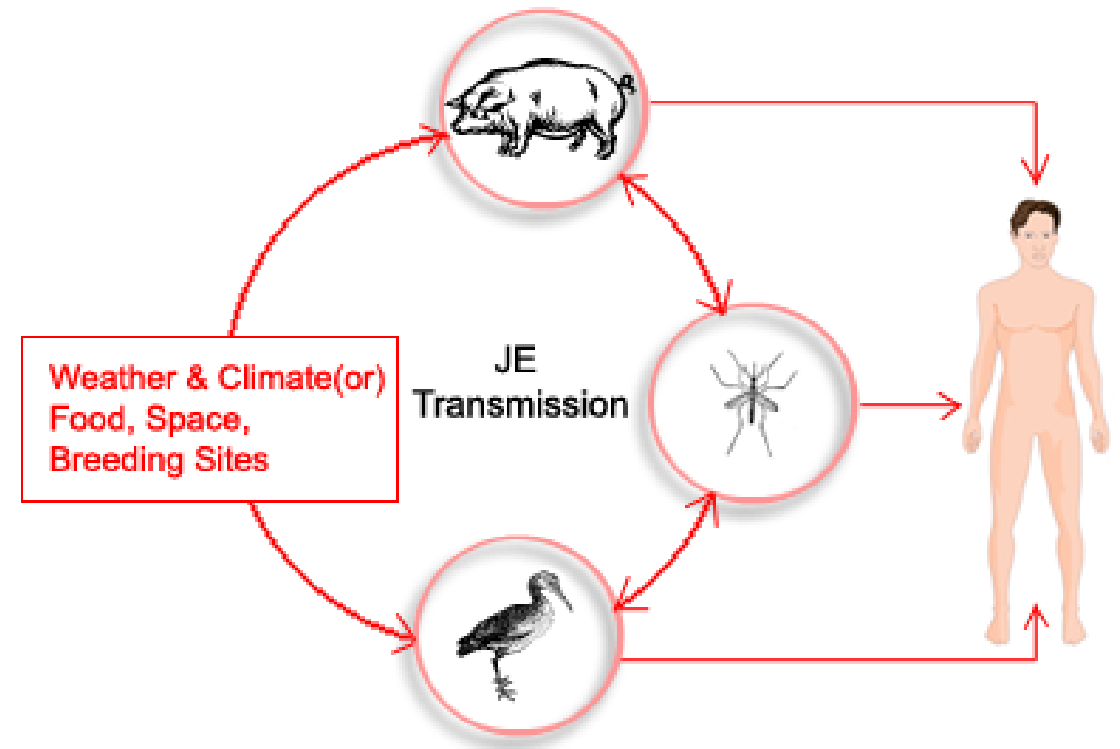


Культивирование флавивирусов

- Вирусы культивируют во многих первичных и перевиваемых культурах клеток человека и теплокровных животных , где они вызывают слабовыраженное ЦПД . В культурах клеток членистоногих вирусы развития ЦПД не вызывают.
- Вирусы культивируют также путем заражения куриных эмбрионов на хорионаллантоисную оболочку и в желточный мешок .
- Универсальной моделью для выделения флавивирусов является интрацеребральное заражение новорожденных белых мышей , у которых отмечается развитие параличей .

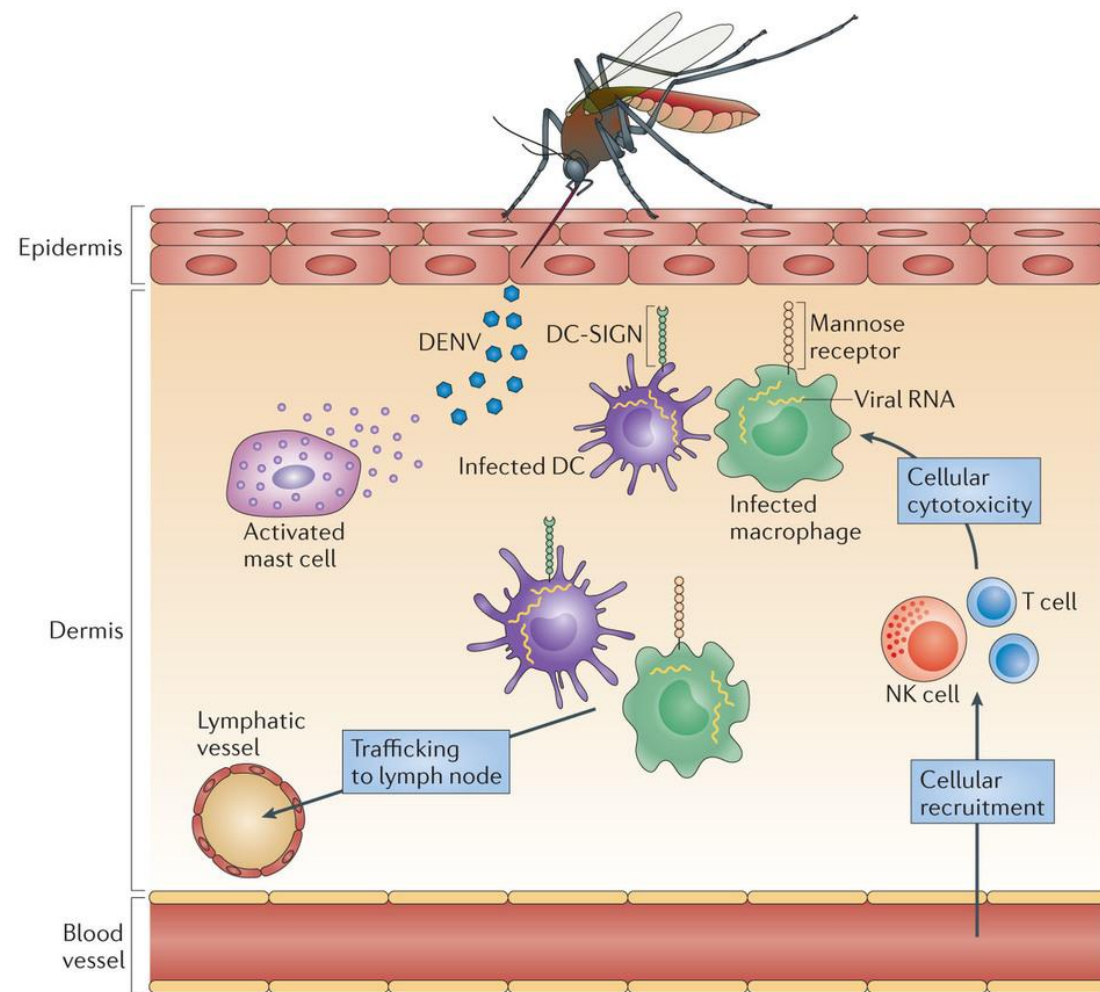
Источник инфекции и пути передачи

- Флавивирусы как и другие арбовирусы вызывают **природно-очаговые заболевания**. Источником инфекции являются грызуны, птицы, летучие мыши, приматы и т.д. Заражение человека и прочих животных происходит кровососущими членистоногими.
- Большая часть флавивирусов распространяется **комарами** (вирус желтой лихорадки, японского энцефалита, вирусы лихорадки денге, вирус лихорадки Западного Нила) и **клещами** (вирусы клещевого энцефалита, вирус омской геморрагической лихорадки, вирус болезни леса Киассанур и т.д.)



Патогенез флавивирусной инфекции

- Вирус , попавший в организм человека при укусе членистоногими и после кровососания , размножаются вначале в подкожной клетчатке и регионарных лимфатических узлах . Затем вирус , попадая в кровь , распространяется по всему организму.
- В зависимости от особенностей возбудителей последующее их размножение происходит в моноцитах и макрофагах , эндотелии сосудов , легких печени , мышцах и др.
- Нейротропный вирус проникает в ЦНС, вызывает деструктивные изменения в клетках ; в итоге развивается энцефалит .

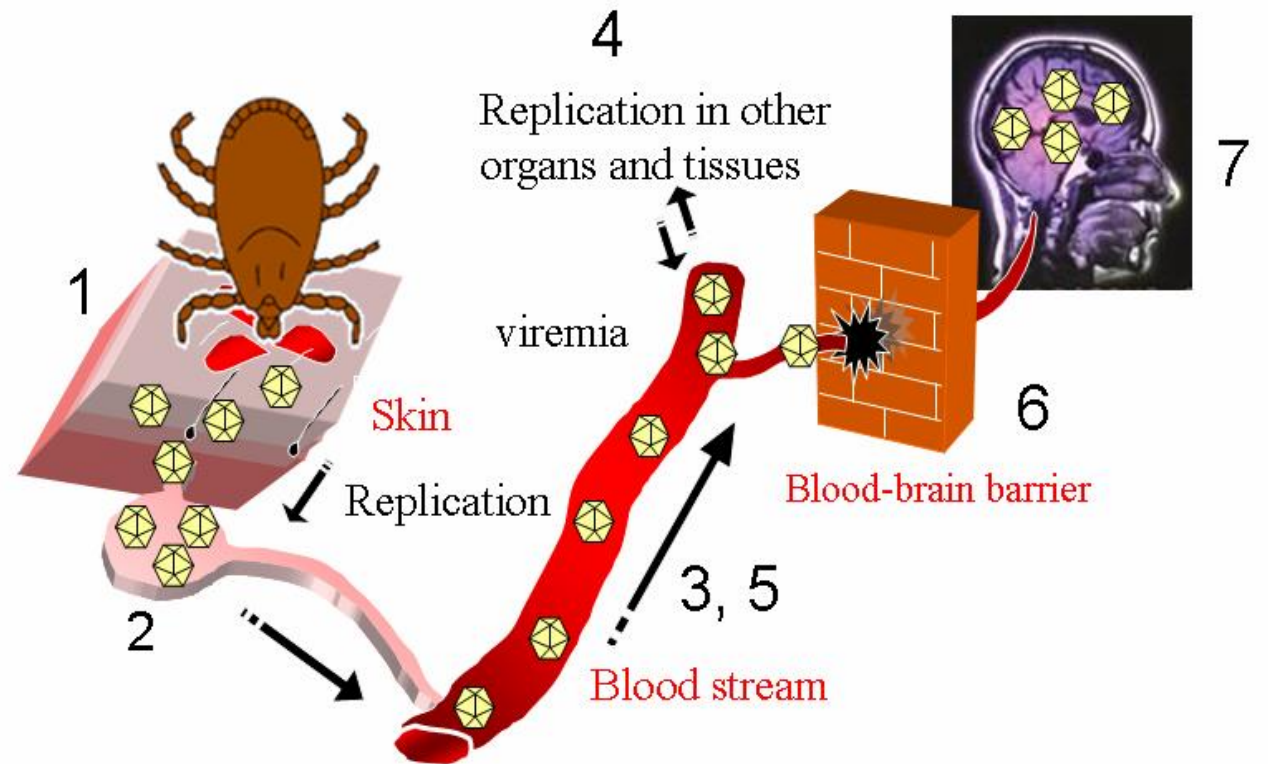


Клинические формы флавивирусных инфекций

- **Желтая лихорадка** проявляется лихорадкой , интоксикацией, геморрагическим синдромом , поражением печени и почек. Летальность достигает 20-50% .
- **Лихорадка денге** . *Классическая форма* проявляется лихорадкой, болями в мышцах и суставах , особенно коленных , что ведет к изменению походки больного, наличием пятнисто-папулезной сыпи , увеличением лимфатических узлов . *Геморрагическая форма* характеризуется появлением выраженных геморрагий и тенденций к развитию шокового синдрома денге , который может привести к летальному исходу более половины больных .

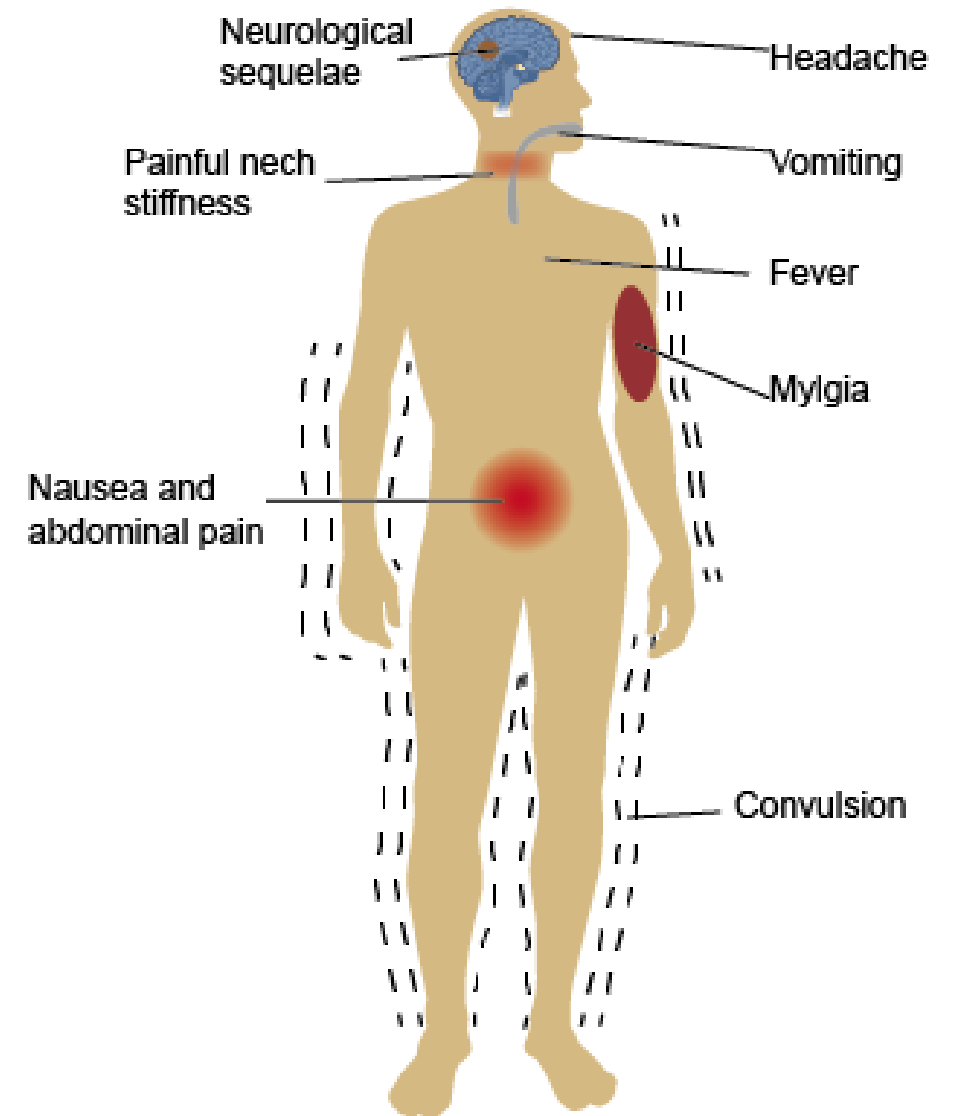
Клинические формы флавивирусных инфекций

- **Клещевой энцефалит.** Различают лихорадочную, менингеальную и очаговую клинические формы. Последняя протекает наиболее тяжело и сопровождается развитием параличей шеи и верхних конечностей. У лиц, перенесших клещевой энцефалит с длительной вирусемией, отмечается стойкая цереброгенная астенция.



Клиническая форма флавивирусных инфекций

- **Японский энцефалит (комариный энцефалит)** у человека может протекать от легких случаев заболевания с признаками общетоксического синдрома до картины тяжело протекающего энцефалита и менингоэнцефалита .
Случаи летальности составляют 30%.
У одной трети реконвалесцентов отмечаются остаточные неврологические и паралитические явления .



Клинические формы флавивирусных инфекций

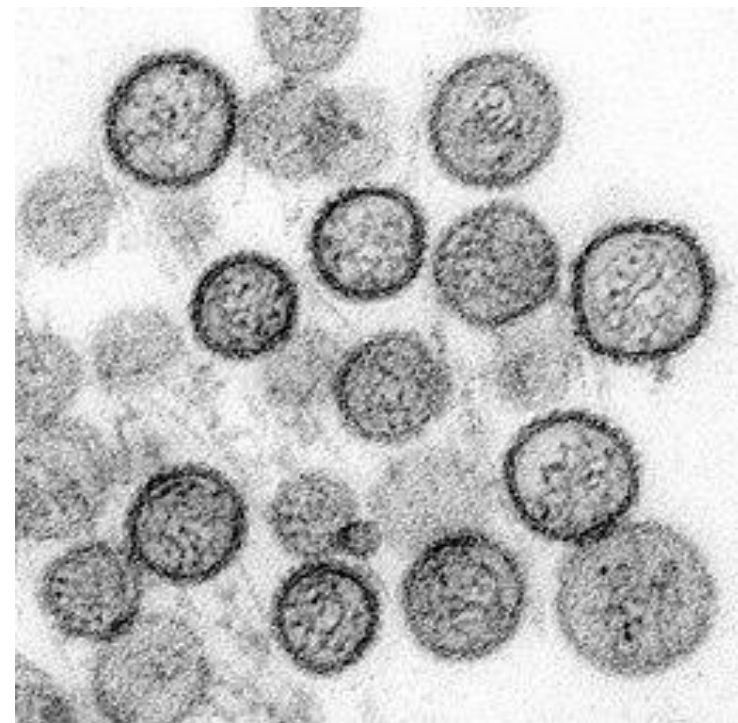
- ***Лихорадка Западного Нила*** развивается остро с высокой температуры, головной болью , скарлатиноподобной сыпью и полиаденизмом . В большинстве случаев (80%) заболевание протекает бессимптомно , только у 20% случаев отмечается лихорадка . Тяжелые случаи (около 1%) заболевания сопровождаются развитием менингита , а также менингоэнцефалита с парезами , параличами и летальным исходом .
- ***Омская геморрагическая лихорадка***. Природные очаги зарегистрированы на территории Западной Сибири. Заболевание у людей характеризуется поражением эндотелия кровеносных капилляров , нервной системы и надпочечников . Заболевание начинается остро и проявляется лихорадкой , интоксикацией , геморрагическим синдромом и выраженными изменениями нервной системы (явления менингоэнцефалита). Летальность не превышает 1%.

Микробиологическая диагностика флавивирусных инфекций

- **Микробиологическая диагностика флавивирусных инфекций** основана на выделении возбудителя , а также обнаружения антител сыворотке крови больного.
- Выделение вируса из крови , взятой в первые дни заболевания, и цереброспинальной жидкости проводят путем интрацеребрального заражения новорожденных белых мышей , а также заражения культур клеток , куриных эмбрионов .
- Индикация вирусов проводится на основании гибели мышей и куриных эмбрионов , по обнаружению ЦПД в культурах клеток .
- Идентификация проводится с помощью РН , РСК и РТГА с использованием моноклональных антител .
- При диагностике некоторых заболеваний используется метод ПЦР.

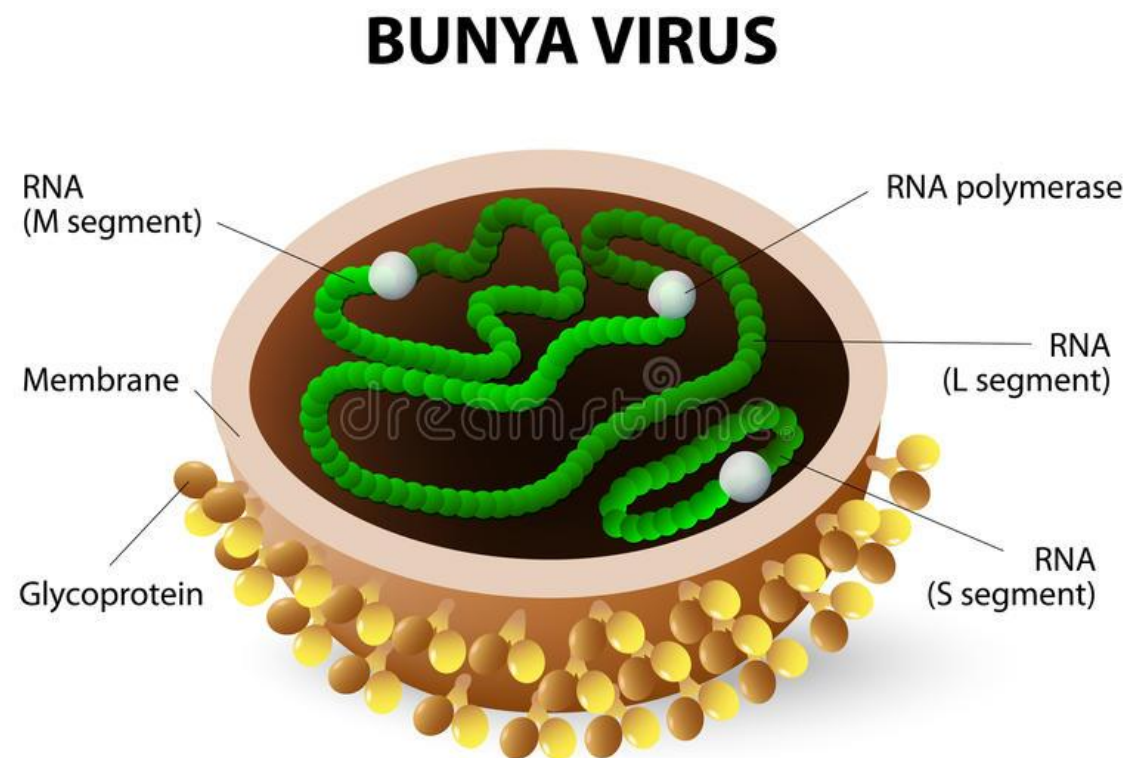
Семейство *Bunyaviridae* (буньявирусы)

- Первый представитель (вирус Буньямвер) семейства *Bunyaviridae* был выделен в Центральной Африке , названный по местности Буньямвера в Уганде.
- Семейство насчитывает около 300 серотипов арбовирусов , входящих в состав пяти родов : *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus*, *Nairovirus*, *Hantavirus*, *Tospovirus* .



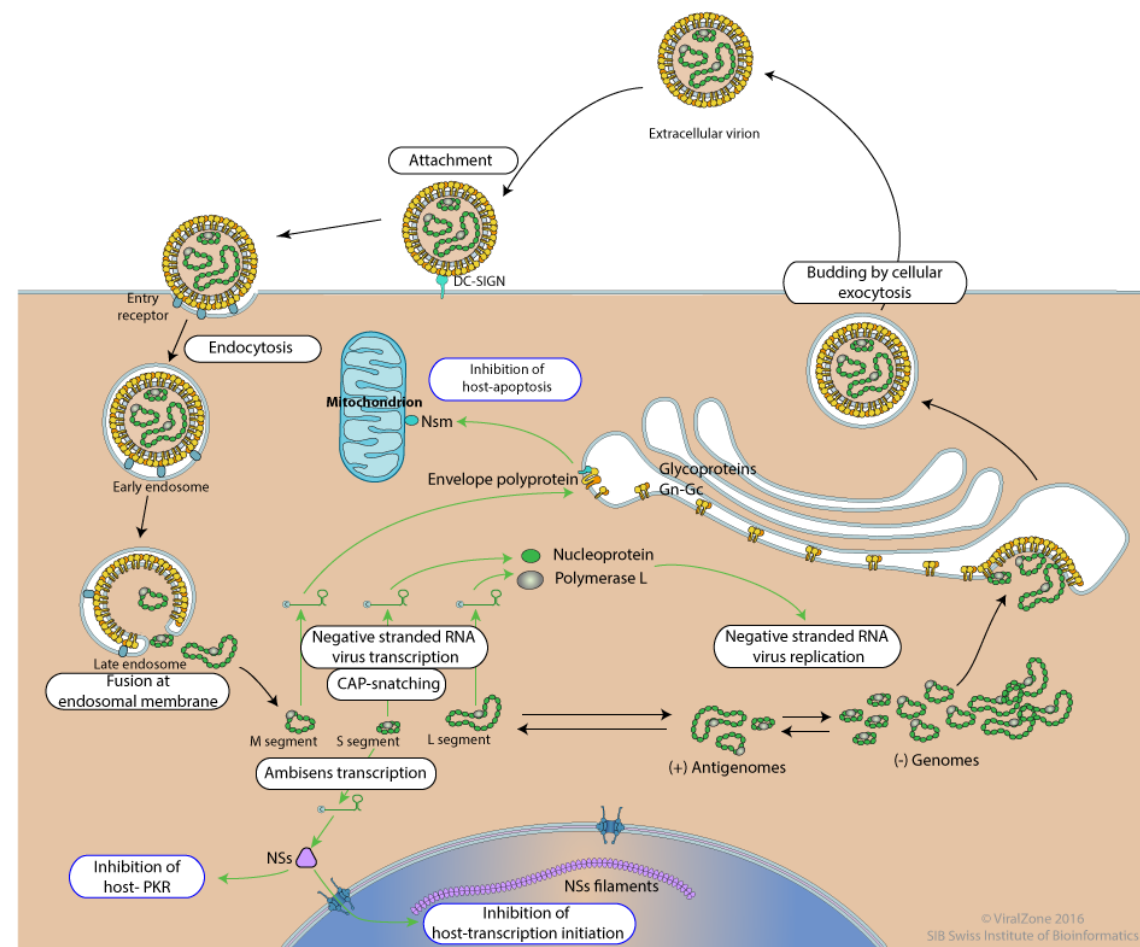
Буньявирусы

- Вирионы имеют сферическую форму , диаметр 80-120 нм .
- Сердцевина содержит три различных по размеру нуклеокапсида (L, M и S) со спиральным типом симметрии .
- Сердцевина вириона окружена липопротеидной оболочкой , на поверхности которой находятся шипы - гликопротеины G1 и G2 .



Буньявирусы

- **Репродукция** . Репродукция буньявирусов происходит в цитоплазме. РНК-зависимая РНК-полимераза синтезирует с геномной РНК иРНК, которые кодируют вирусные белки .
- Созревание вирусов происходит в результате почкования рибонуклеопротеина через аппарат Гольджи с последующей транспортировкой к клеточной мембране
- Выход вириона происходит путем экзоцитоза , иногда - лизиса клетки .



Буньявирусы

- **Культивирование** . Для культивирования вирусов применяют куриные эмбрионы , почки эмбрионов человека , фибробласты куриного эмбриона , а также культуры клеток из переносчиков (комары и москиты).
- К буньявирусам восприимчивы белые мыши ,белые крысы и хомячки при заражении в головной мозг . При заражении новорожденных белых мышей в головной мозг развивается энцефалит , заканчивающийся летально.

Источник инфекции и пути передачи

- Буньявирусы вызывают природно-очаговые инфекции . Большая часть вирусов данного семейства относится к арбовирусам , так как они передаются кровососущими членистоногими насекомыми (в основном комарами , реже москитами и клещами) .Позвоночными хозяевами буньявирусов являются грызуны , птицы ,приматы , плотоядные животные .
- Заражение человека происходит трансмиссивно через укусы кровососущих членистоногих насекомых .
- *Вирусы рода Hantavirus составляют в данном семействе исключение (нетрансмиссивный путь передачи) , относятся к рбовирусам .*

Патогенез и клинические формы буньявирусных инфекций

- Большинство буньявирусов вызывают лихорадочные заболевания , некоторые геморрагические лихорадки(Крым-Конго и с почечным синдромом) и энцефалиты(калифорнийский энцефалит) . Часто буньявирусы приводят к развитию бессимптомной инфекции , которая диагностируется при проведении серологических исследований .

Патогенез и клинические формы буньявирусных инфекций

- **Калифорнийский энцефалит.** Сопровождается высокой температурой, головной болью, иногда сонливостью, менингеальными явлениями – рвота, судороги. В некоторых случаях возможны энцефалиты и асептический менингит.
- **Москитная лихорадка (флеботомная лихорадка).** В природе резервуаром и переносчиком вируса являются самки москита *Phlebotomus papatasi*. Трансмиссивный механизм передачи. Заболевание сопровождается повышением температуры тела, головной болью, боли в глазных яблоках и в области живота, жжением в глазах, фотофобией, лейкопенией. Характерен симптом Пика – ограниченная инъекция сосудов наружного угла склер в виде треугольника, обращенного вершиной к зрачку. Москитная лихорадка заканчивается выздоровлением.

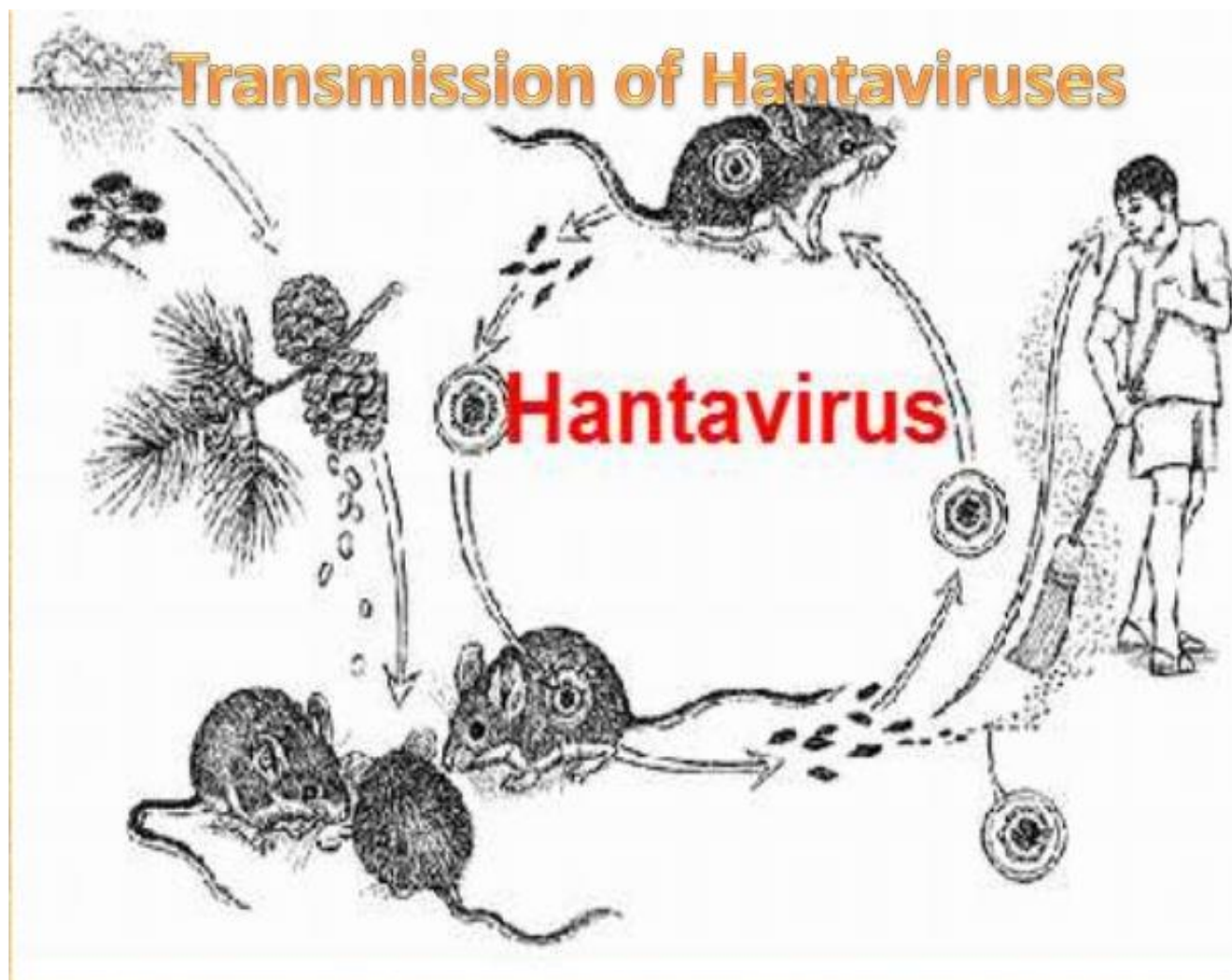
Патогенез и клинические формы буньявирусных инфекций

- **Лихорадка Рифт-валли** в основном встречается в Африке. Резервуаром и источником вируса в природе являются комары рода *Culex* и *Aedes*, а также прокормители кровососущих членистоногих насекомых – домашние животные. Заболевание начинается остро, характеризуется лихорадкой, головной болью, миалгией, рвотой, диареей, возможны осложнения: ретиниты, энцефалиты и геморрагический синдром. Ретиниты 1-10% случаев приводят к потере зрения.
- **Геморрагическая лихорадка Крым-Конго.** Заболевание вируса в природе в России (Краснодар, Астрахань, Ростов, Дагестан) и в некоторых странах Африки. Заболевание впервые выявлено в Крыму из крови больного и от иксодовых клещей. В Африке при сходном заболевании был выделен вирус Конго, который по биологическим свойствам оказался идентичен вирусу крымской геморрагической лихорадки, поэтому возбудителя болезни называют вирусом геморрагической лихорадки Крым-Конго. Основным резервуаром в природе и источником инфекции являются пастбищные клещи. Вирус обладает вазотропностью, что ведет к развитию генерализованного капилляротоксикоза. Различают две формы заболевания: с геморрагическим проявлением и без них.

Хантавирусные инфекции

- *Возбудители этих заболеваний относятся к вирусам семейства Bunyaviridae* роду *Hantavirus* . Типовой представитель данного рода – вирус Хантаан - был выделен из легочной ткани и экскрементов корейской полевки в 1978 г. и названный по реке Хантаан , протекающей по Корейскому полуострову .
- Возбудители хантавирусных инфекций относятся к робовирусам. Резервуаром и источником инфекции являются мышевидные грызуны . Они выделяют вирус в окружающую среду с калом , мочой и слюной. Заражение происходит при вдыхании содержащей биологические выделения грызунов пыли , иногда при употреблении продуктов , инфицированных выделениями зараженных грызунов или контактным путем.
- Эти вирусы вызывают ***хантавирусный легочный синдром и геморрагическую лихорадку с почечным синдромом*** .

Пути передачи хантавирусных инфекций



Хантавирусные инфекции

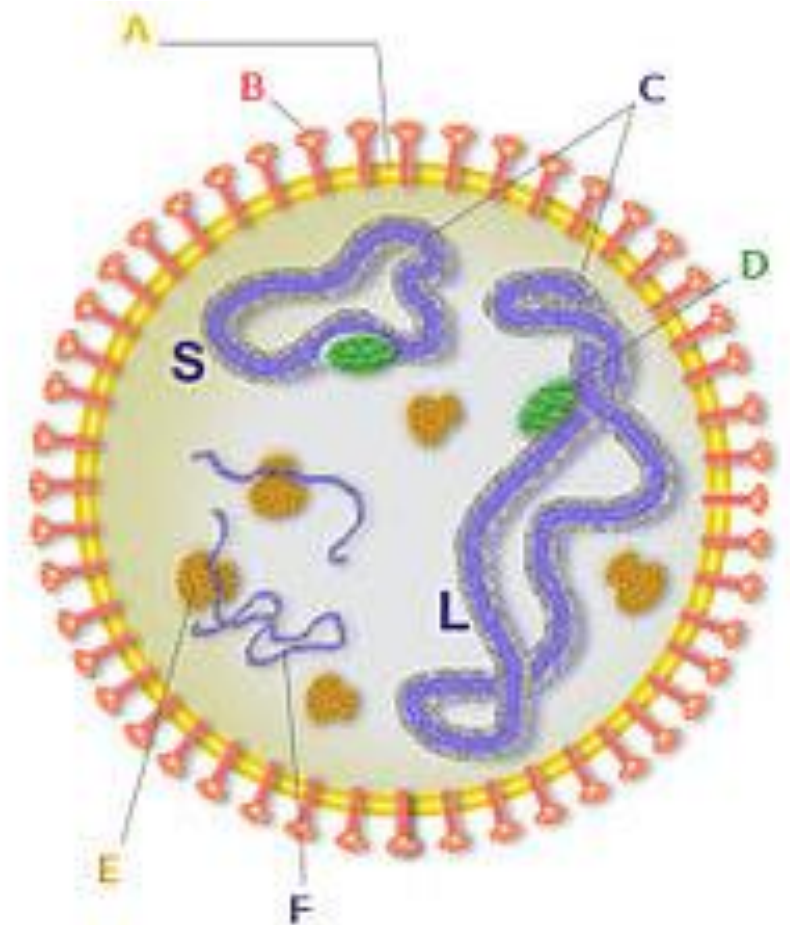
- **Синдром хантавирусной пневмонии.** Вирус ,попав в организм человека , вызывает деструктивные изменения стенок мелких сосудов, приводящие к нарушениям микроциркуляции. Заболевание проявляется лихорадкой , головной болью , миалгией с последующим развитием отека легких . Летальность достигает 30% .
- **Почечная лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС).** Возбудитель поражает стенки мелких сосудов и приводит к нарушениям микроциркуляции . Заболевание начинается остро с явлениями интоксикации; сопровождается интерстициальным нефритом , при тяжелых состояниях приводит к почечной недостаточности. Летальность составляет 1-10%.

Микробиологическая диагностика буньявирусных инфекций

- Лабораторная диагностика буньявирусных инфекций основана на выделении вируса и обнаружении антител к ним в парных сыворотках .
- Кровь забирают в остром периоде заболевания.
- Для выделения буньявирусов в основном прибегают к внутримозговому заражению мышат-сосунков . Индикация вирусов проводится на основании клинических симптомов и гибели животных.
- Проводят также заражение культур клеток с последующей индикацией в РИФ , так как для буньявирусов не характерно развитие выраженного цитопатогенного действия .
- Идентификация вирусов проводится с помощью РН , РСК ,РТГА ,РИФ и ИФА.
- Из молекулярно-генетических методов диагностики и идентификации применяют молекулярную гибридизацию нуклеиновых кислот и ПЦР .

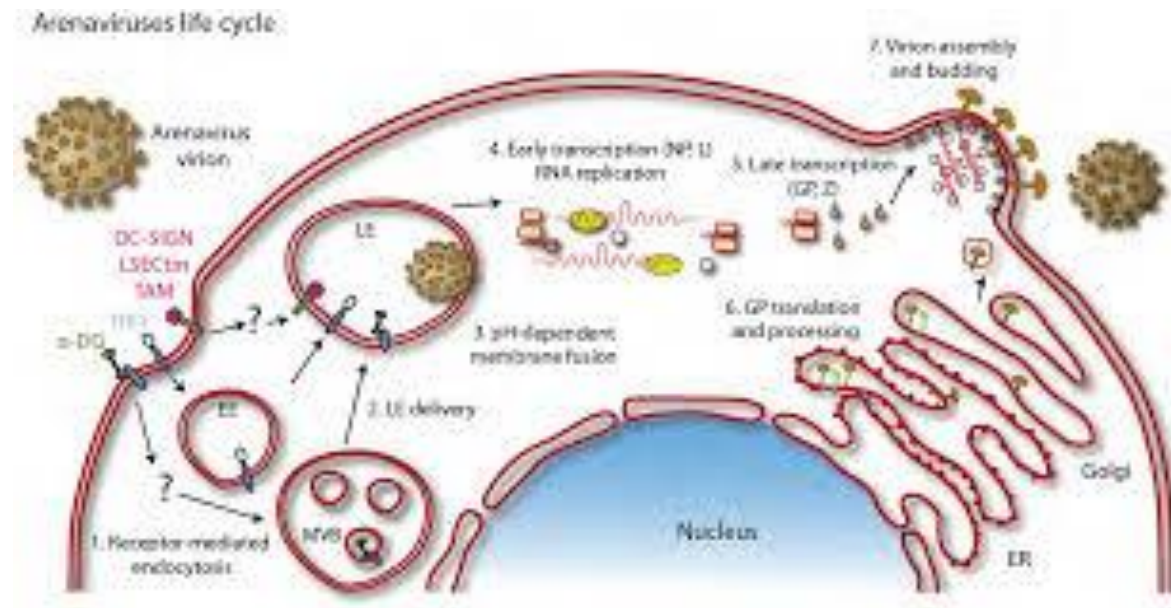
Семейство *Arenaviridae* (аренавирусы)

- **Структура** . Ареновирусы сложно устроенные вирусы . Вирионы плеоморфны, сферической или овальной формы диаметром около 130 нм.
- На поверхности суперкапсида расположены гликопротеиновые булавовидные шипы G1 и G2 . Под оболочкой расположены 12-15 клеточных рибосом , похожих на песчинки , что отражено в названии семейства (от греч. *arena* – песок). Капсид спиральной симметрии .
- Геном представлен двумя сегментами – большой (L) и маленькой (S) , однонитевой минус-РНК .



Семейство *Arenaviridae* (аренавирусы)

- **Репродукция и культивирование.** Проникновение вириона в клетку происходит путем эндоцитоза после его адсорбции с клеточной оболочкой.
- Репродукция аренавирусов происходит в цитоплазме клетки хозяина. Формирование рибонуклеопротеина происходит в конце процессов транскрипции и трансляции. После депротенинизации Deproteinasiyadan sonra virus RNT-nin transkripsiyası və translyasiyası prosesləri nəticəsində ribonukleoprotein formalaşır.
- После сборки и включения в вирион рибосомоподобных частиц происходит его почкование через плазматическую мембрану клетки.

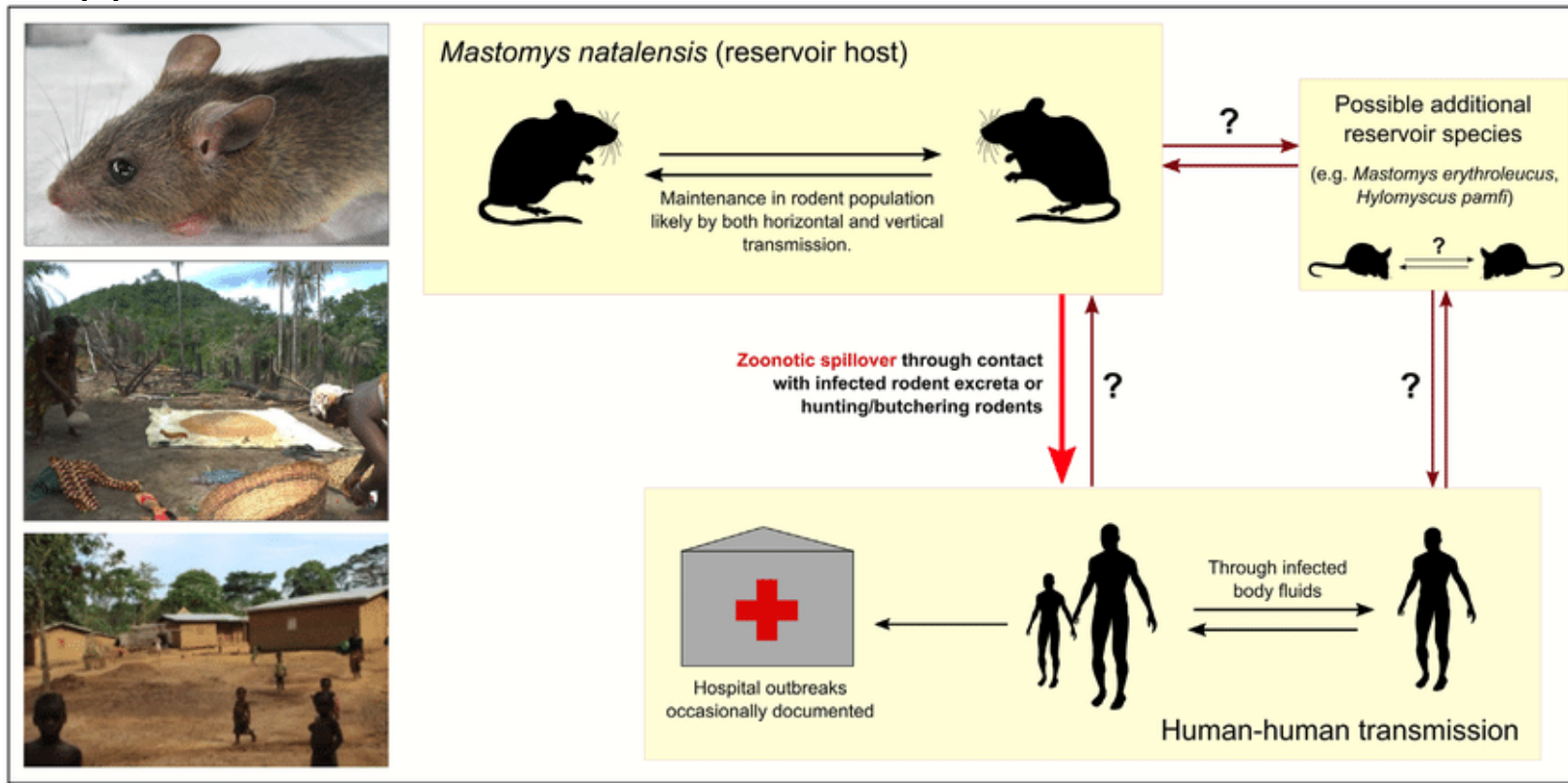


Патогенез аренавирусных инфекций

- Аренавирусы относятся к ретровирусам . Источником инфекции являются грызуны и их биологические выделения (моча , кал, слюна), загрязняющих продукты питания , воду и воздух .Люди заражаются алиментарным путем или аэрогенным механизмом , реже контактным путем .
- Вирусы в организм попадают через респираторный тракт и слизистые кишечника . Размножаясь в регионарных лимфатических узлах , диссеминирует по кровотоку и вызывает вирусемию .
- В результате взаимодействия цитотоксических Т-лимфоцитов с вирусинфицированными клетками происходит разрушение ткани. При **геморрагическом синдроме** образуются иммунные комплексы антиген-антитело , оседающие на базальные мембранные клетки , вызывают поражения капилляров с нарушением их проницаемости .

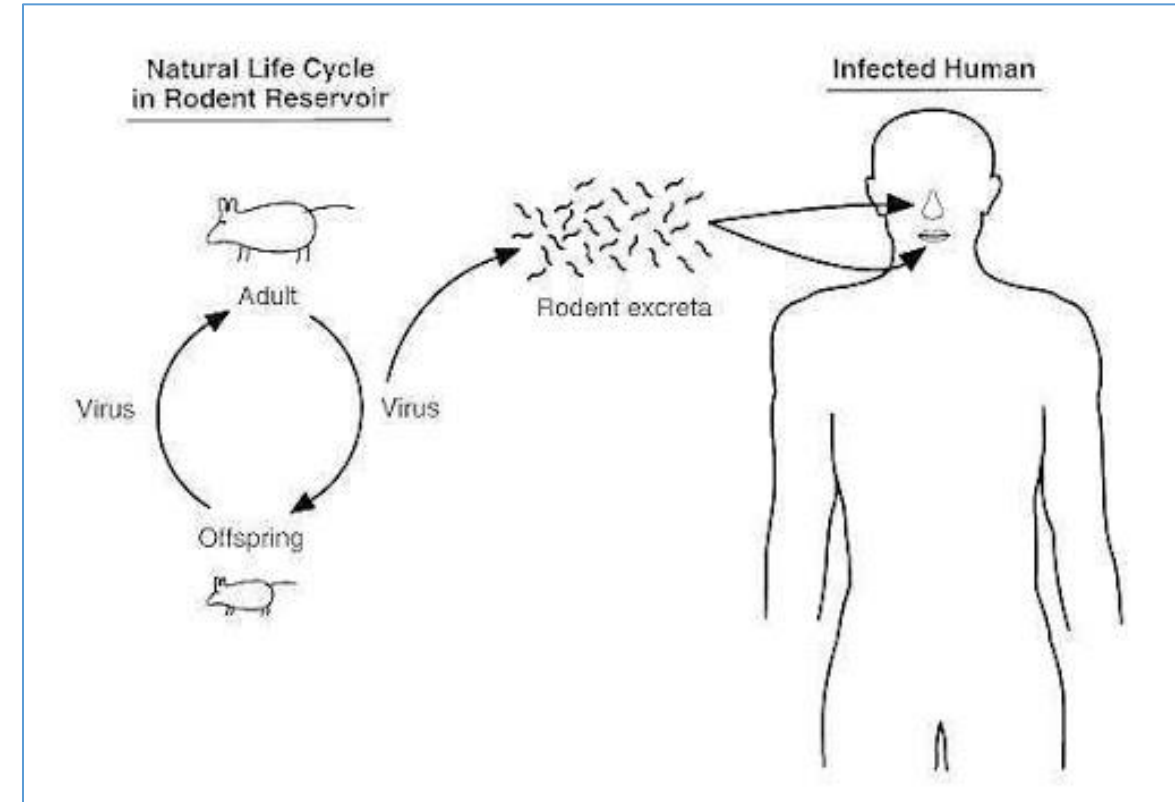
Клинические проявления аренавирусных инфекций

- **Лихорадка Ласса** – зоонозное ,природно-очаговое заболевание . Первая вспышка была выявлена в 1969 г. в городе Ласса (Нигерия) , в связи с чем болезнь и получила свое название .
- Болезнь начинается с озноба , повышения температуры , появляются рвота, диарея , боли в животе и груди , кашель. Через неделю развивается геморрагическая сыпь ,кровохарканье и кишечные кровотечения . Лихорадка Ласса у беременных приводит к 75% потери плода .



Клинические проявления аренавирусных инфекций

- **Лимфоцитарный хориоменингит** относится к широко распространенным ретровирусным инфекциям в Европе и Америке. Основным резервуаром и источником аренавирусов являются домашние мыши, которые распространяют их с выделениями. Люди в основном заражаются аэрогенным механизмом. Человек – тупиковый хозяин инфекционного цикла.
- Лимфоцитарный хориоменингит протекает в виде острого асептического менингита или гриппоподобного заболевания с лихорадкой, головной болью, болями в мышцах и горле. Иногда протекает бессимптомно, реже - с признаками энцефаломиелита. Случаи летальности менее 1%.

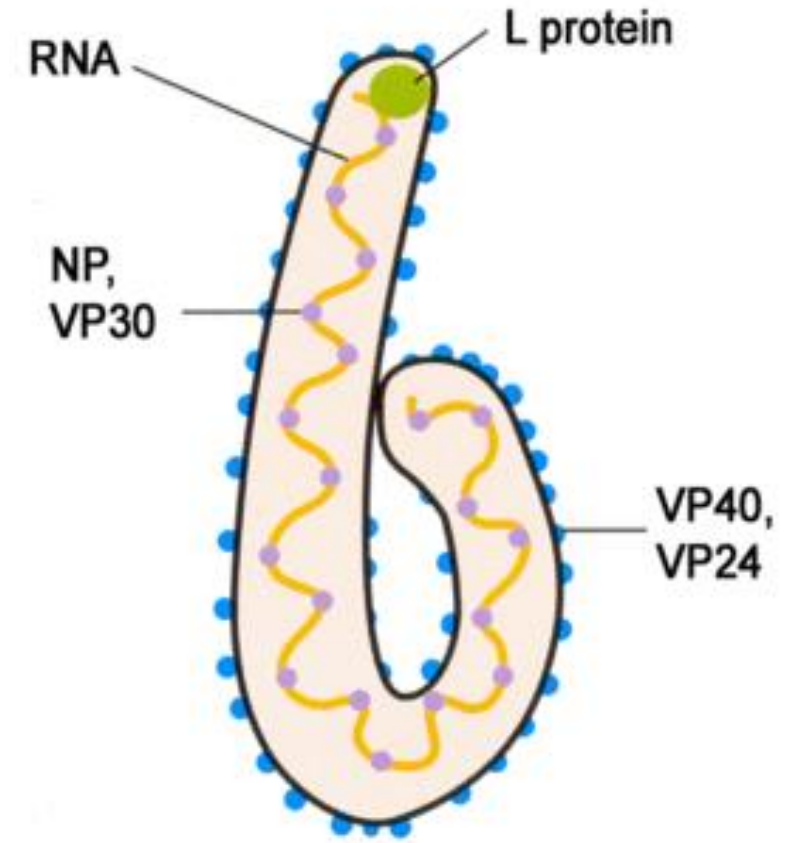


Микробиологическая диагностика аренавирусных инфекций

- В диагностике аренавирусных инфекций используют вирусологический , серологический и молекулярно-генетический методы .
- Вирусы выделяют путем заражения культуры клеток или мышей-сосунков патологическим материалом , взятым от больного человека.
- Для обнаружения вируса применяют метод ПЦР.
- Серодиагностика основана на выявление антител IgM и IgG в сыворотке крови с помощью ИФА.

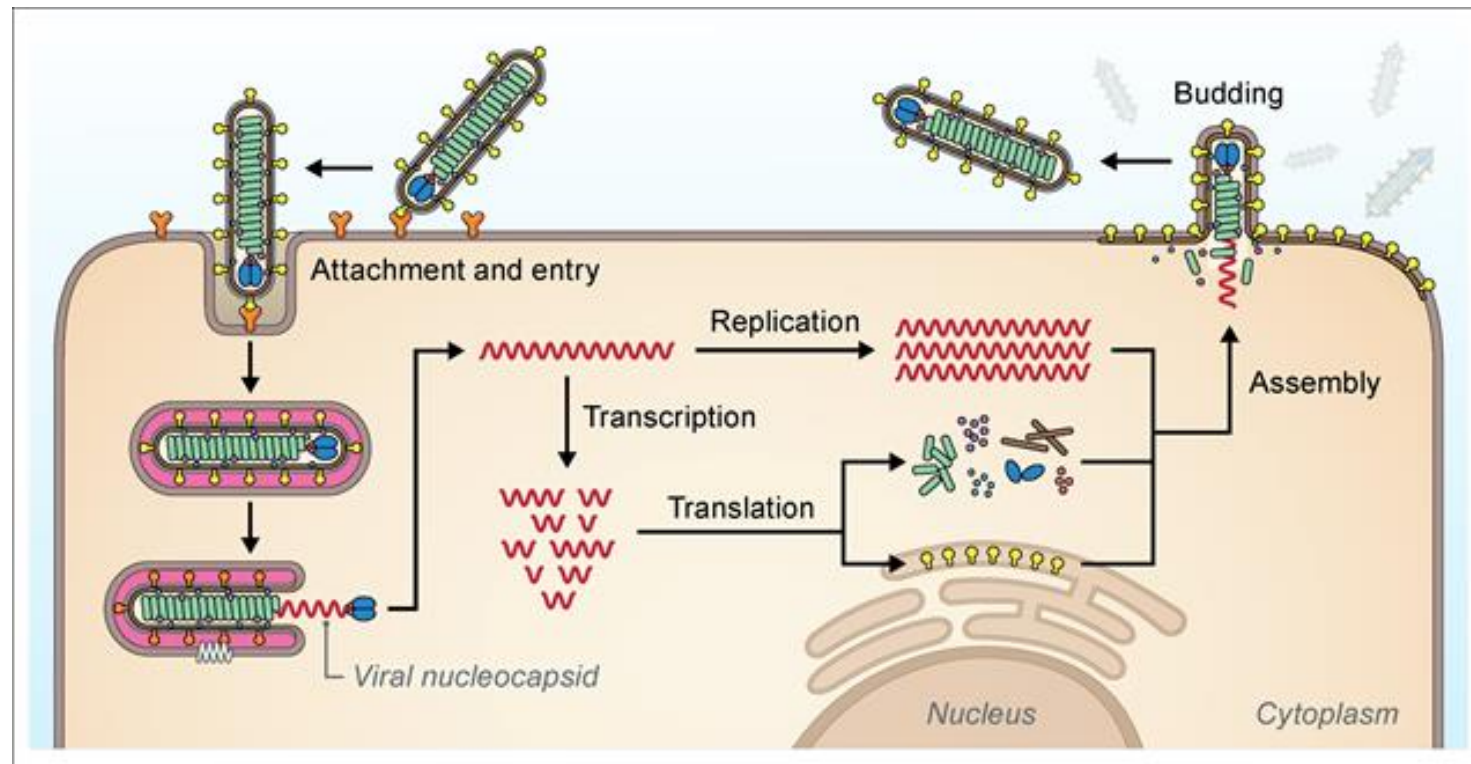
Семейство *Filoviridae* (филовirusы)

- Филовirusы (от лат. *filum* - нить) – семейство нитевидных РНК-содержащих вирусов . Вирионы имеют вид длинных филаментов (665-805нм) с двухслойной липопротеиновой оболочкой .
- На оболочке имеются шипы (GP) .
- Нуклеокапсид спиральной симметрии.



Репродукция и культивирование филовирусов

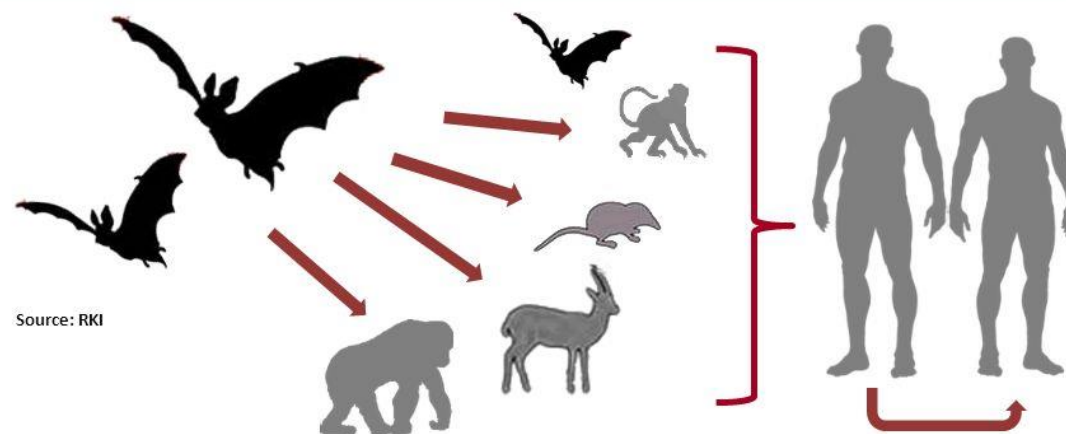
- Репродукция филовирусов и сборка вириона происходят в цитоплазме, выход из клетки – почкованием через клеточную мембрану.
- Филовирусы культивируют на культурах клеток, например, на культуре клеток почек *Vero* африканских зеленых мартышек.



Классификация филовирусов

- Семейство *Filoviridae* включает два рода , отличающиеся по антигенным свойствам — *Marburgvirus* (вирус Марбург) и *Ebolavirus* (вирус Эбола) . Это возбудители африканских геморрагических лихорадок.

The Ebola virus in humans and animals



1. Reservoir of the virus: likely fruit bats

2. Epizootic in primates and other mammals

3. Human primary infection

4. Secondary transmission by direct contact

Вирус Марбург

- **Вирус Марбург** вызывает геморрагическую лихорадку Марбург – тяжелое заболевание с геморрагическим синдромом и высокой летальностью. Заболевание впервые описано в 1967 году в Марбурге (ФРГ) у лабораторных работников, проводивших исследования на африканских зеленых мартышках.
- Предполагают, что природным резервуаром вирусов являются грызуны или летучие мыши. Заражение человека происходит при контакте с кровью больных людей и обезьян, а также воздушно-капельным путем
- Начало заболевания острое, с высокой температурой, нарушением самочувствия, симптомами со стороны дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, далее появляется геморрагическая сыпь на фоне кровавой рвоты, кровавого поноса, внутренние и внешние кровотечения, приводящие к шоку и смерти. Среди геморрагических вирусных лихорадок заболевание Марбург характеризуется высокой летальностью (25-90%).



Вирус Эбола

- **Вирус Эбола** вызывает геморрагическую лихорадку Эбола, схожую с геморрагической лихорадкой Марбург. Первая вспышка этой лихорадки зарегистрирована в районе Эбола (Заир) и в Судане (Африка) в 1976 году.
- Считают, что природным резервуаром вируса являются грызуны или летучие мыши. Источник инфекции является человек. Заражение происходит при контакте кровью и биологическими экскретами больных людей. Заболевание характеризуется высокой температурой, интоксикацией, диареей и геморрагическим синдромом (внутренние и внешние кровотечения). Смерть пациентов возникает на фоне шока.



Микробиологическая диагностика

- Вирусспецифические антитела в сыворотке больных выявляют в реакции ИФА .
- Для выявления возбудителя в крови и других биологических жидкостях(отделяемых) больных применяют ПЦР.
- Вирусологический метод исследования филовирусов используется мало в связи с высокой вирулентностью возбудителя.