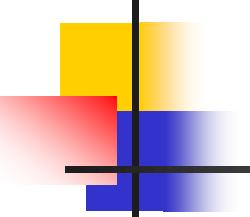


ЛЕКЦИЯ VII

**Введение в частную вирусологию.
Возбудители вирусных инфекций,
имеющих стоматологическое
значение**

Доцент Гурбанова
Сара Ф



ВИРУСЫ

Особая группа неклеточных форм жизни, которые относятся к царству Vira и обладают рядом особенностей:

- Не имеют клеточного строения, состоят из нуклеокапсида в виде нуклеиновой кислоты и белкового капсида;
- Генетический аппарат вирусов представлен как ДНК, так и РНК, причем обе они могут быть одно- и двунитевыми, линейными и циркулярными, непрерывными и фрагментарными;
- Являются абсолютными внутриклеточными паразитами на молекулярном уровне, не имеющими собственных систем синтеза белка; размножаются дизьюктивным способом репродукции;
- Имеют очень мелкие размеры, исчисляемые в нм (15-350);
- Некоторые вирусы (растений) могут образовывать кристаллы.

КЛАССИФИКАЦИЯ И МОРФОЛОГИЯ ВИРУСОВ

ВИРУСЫ С ОБОЛОЧКОЙ

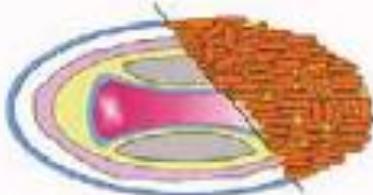
ДНК - ДВУНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Herpesviridae



Herpadnaviridae



Poxviridae

ВИРУСЫ БЕЗ ОБОЛОЧКИ

ДНК - ДВУНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Adenoviridae



Polyomaviridae
Papillomaviridae

ДНК - ОДНОНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Parvoviridae



Circinoviridae

РНК - ОДНОНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



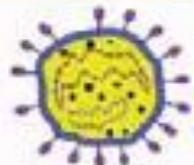
Coronaviridae



Paramyxoviridae



Bunyaviridae



Arenaviridae



Orthomyxoviridae



Retroviridae



Rhabdoviridae



Togaviridae



Flaviviridae



Filoviridae

РНК - ДВУНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Reoviridae

РНК - ОДНОНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ



Picornaviridae



Caliciviridae

Рис. 4.6. Классификация и морфология вирусов

Репродукция вирусов

1. Адсорбция вириона на поверхности клетки

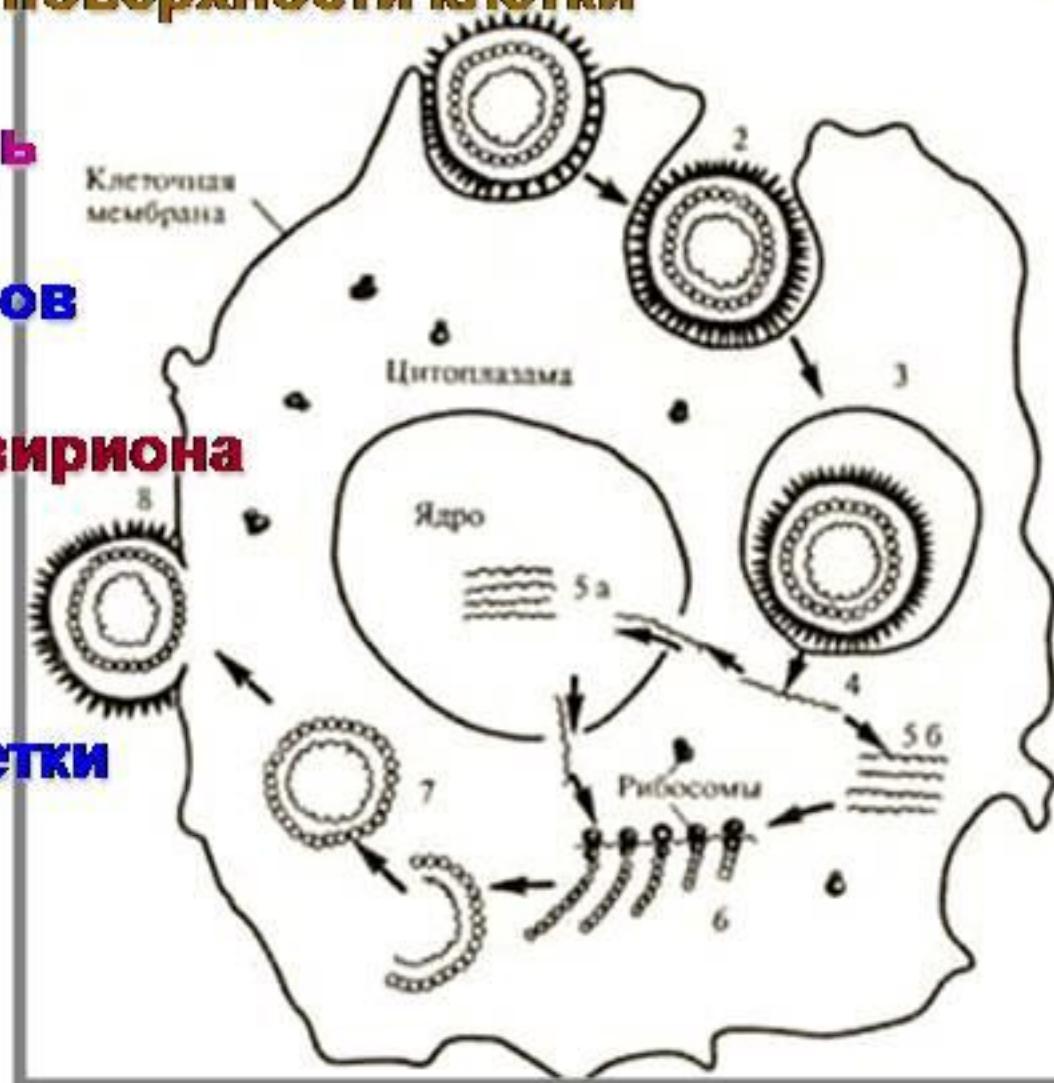
2. Проникновение внутрь

3. «Раздевание» вирионов

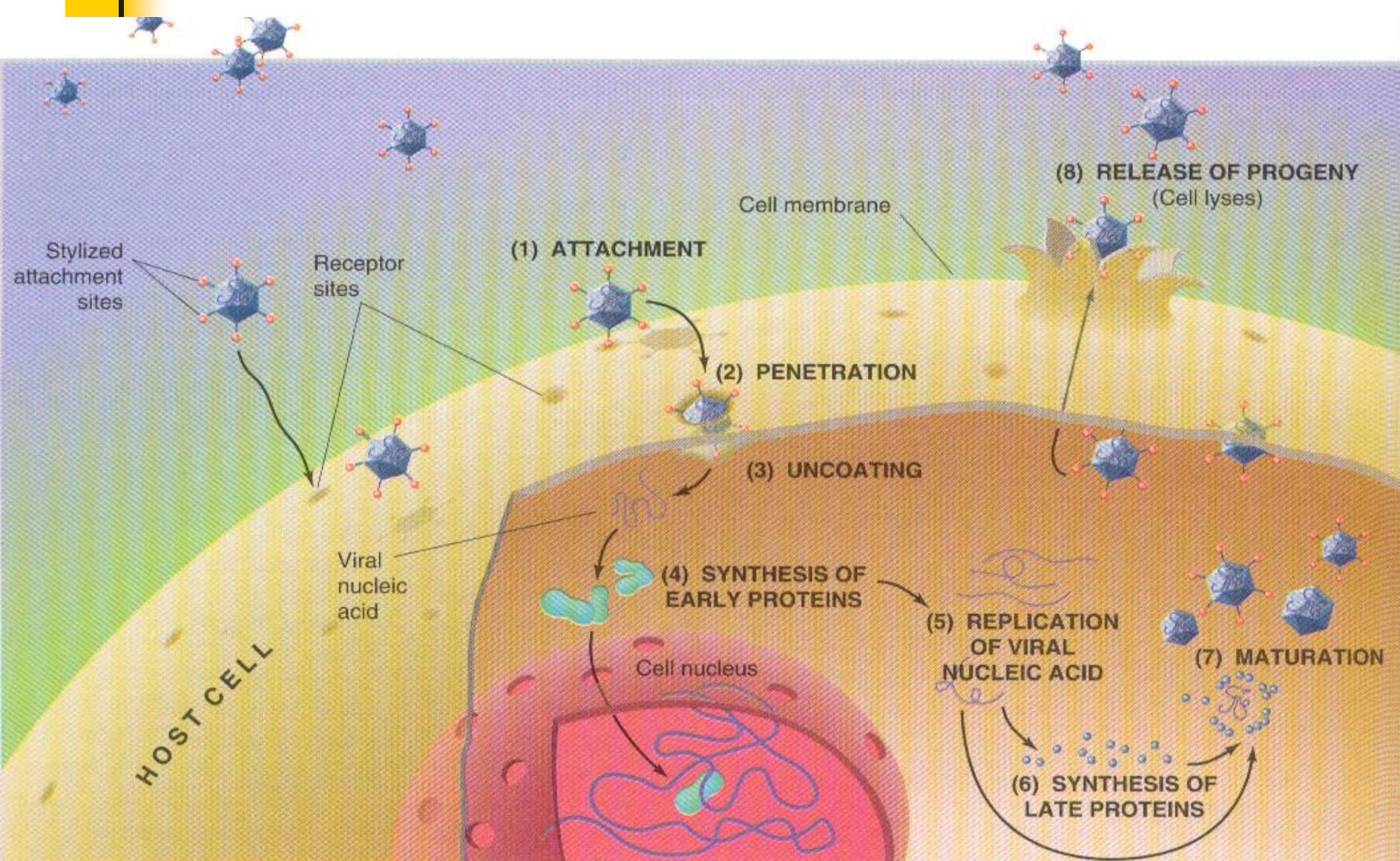
4. Синтез компонентов вириона

5. Сборка вириона

6. Выход вириона из клетки



РЕПРОДУКЦИЯ ВИРУСОВ



Виды вирусных инфекций человека в зависимости от тропизма возбудителей

- **Респираторные:** грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальная инфекция, адено-, рино-, рео-, короновирусная инфекции, корь, паротит, краснуха, оспа, ветряная оспа и др.
- **Кишечные:** полиомиелит, Коксаки, ЕCHO, ротавирусная инфекция, гепатиты А и Е и др.
- **Кровяные (трансмиссивные):** ВИЧ-инфекция, гепатиты В, С и D, клещевой и японский энцефалиты, желтая лихорадка, лихорадка Денге, геморрагические лихорадки и др.
- **Инфекции наружных покровов:** бешенство, герпес, цитомегалия, ящур и др.

Возбудители ОРВИ (>200)

РНК-вирусы

1. сем. Orthomyxoviridae – вирус гриппа
2. сем. Paramyxoviridae – вирус парагриппа
3. сем. Picornaviridae – вирусы Коксаки, ECHO, риновирусы
4. сем. Coronaviridae – коронавирусы
5. сем. Reoviridae – реовирусы

ДНК-вирусы

6. сем. Adenoviridae – аденоизоны

Семейство *Orthomyxoviridae*

сем. *Orthomyxoviridae* - семейство РНК-содержащих вирусов, обладающих сродством к муцину.

сем. *Orthomyxoviridae* включает

Подсемейство Influenzavirus

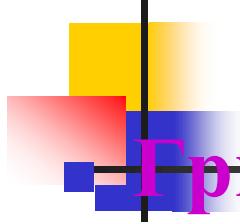
вирус гриппа А - поражающие человека и некоторые виды животных

вирус гриппа В

вирус гриппа С

} патогенные только для человека.

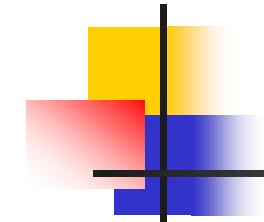
Грипп распространен в глобальных масштабах. По оценкам **ВОЗ**, ежегодные эпидемии гриппа приводят к 3—5 миллионам случаев тяжёлой болезни и к 290—650 тысячам смертей



Грипп

Грипп (франц. *grippe*, *gripper* - схватывать, хватать, царапать; итал. *influenza* – влияние холода) – острое вирусное заболевание человека, характеризующееся поражением респираторного тракта, лихорадкой, общей интоксикацией, нарушением деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем. Во многих странах грипп называют “инфлюэнза, связывая название болезни с “влиянием холода”.

История открытия и изучения гриппа и его возбудителей



- 412г до н.э – Гиппократ впервые описал симптомы гриппа
- 1510г, 1580г, 1675г, 1729г, 1742-43гг, 1780г, 1831г, 1857г, 1874-75гг, 1889-91гг, 1900-03гг, 1918-19гг, 1933-35гг, 1946-47гг, 1957-58гг, 1968-69гг, 1977-78гг, 1995-96гг, 2009-10гг – описаны эпидемии и пандемии гриппа
- 1931г – Р. Шоуп впервые выделил вирус гриппа свиней.
- 1933г – У.Смит, К.Эндрюс и П.Лейдлоу выделили вирус гриппа человека (типа А).
- 1940г – Т.Френсис и Т.Меджил выделили вирус типа В.
- 1947г – Р.Тейлор выделил вирус типа С.

Морфология и состав вириона

Вирион имеет сферическую форму (диаметр 80–120 нм). В центре вириона расположена спиральная нуклеокапсид. Геном представлен однонитевой сегментированной минус-РНК с которой связаны белки полимеразного комплекса (PB1, PB2, PA). Сегментированная РНК вирусов предрасположена к генетическим рекомбинациям.

Капсид состоит в основном из нуклеопротеина (NP), окружен слоем матричного белка M1 и мембранных белков M2. Поверх этих структур располагается липопротеиновая оболочка, имеющая клеточное происхождение. Она несет на своей поверхности гликопротеиновые шипы: гемагглютинин (HA) и нейраминидазу (NA).

HA и NA кодируются вирусным геномом и в процессе репродукции вирусов встраиваются в мембрану клетки хозяина.

В патологии человека три рода вирусов гриппа — *Influvenzavirus A*, *Influvenzavirus B* и *Influvenzavirus C*.

У вирусов типа С нейраминидазы нет.

Схема строения вируса гриппа

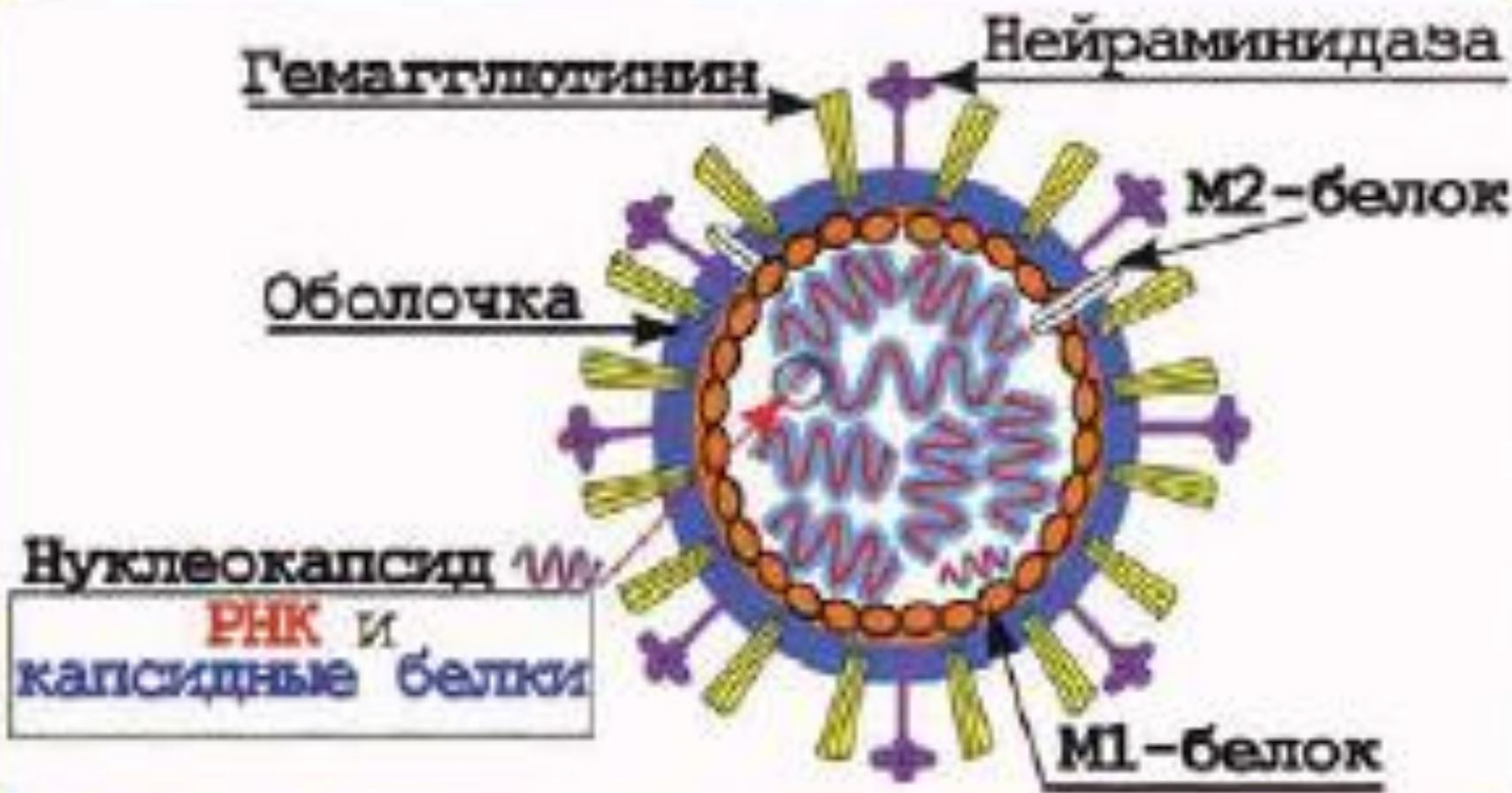
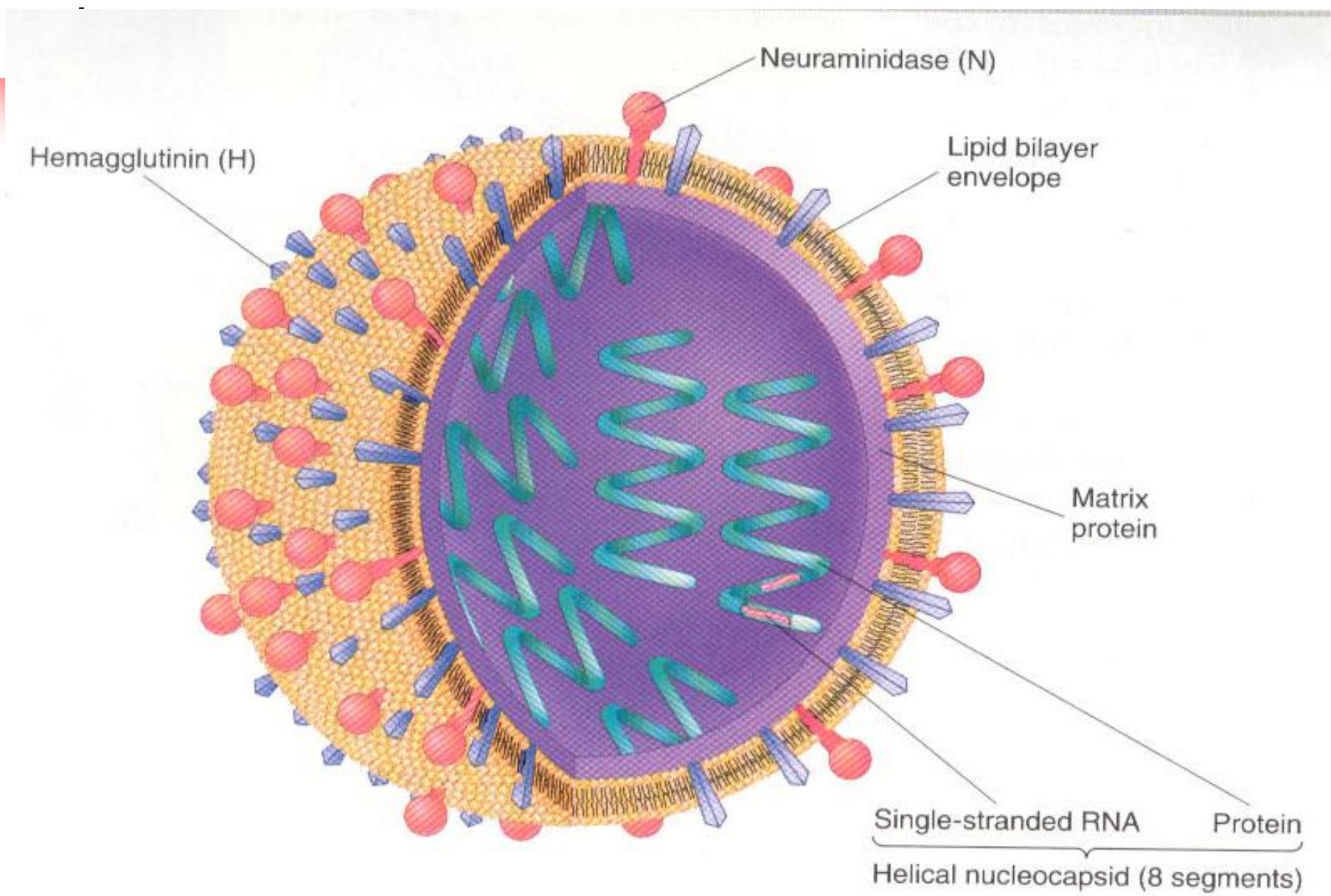
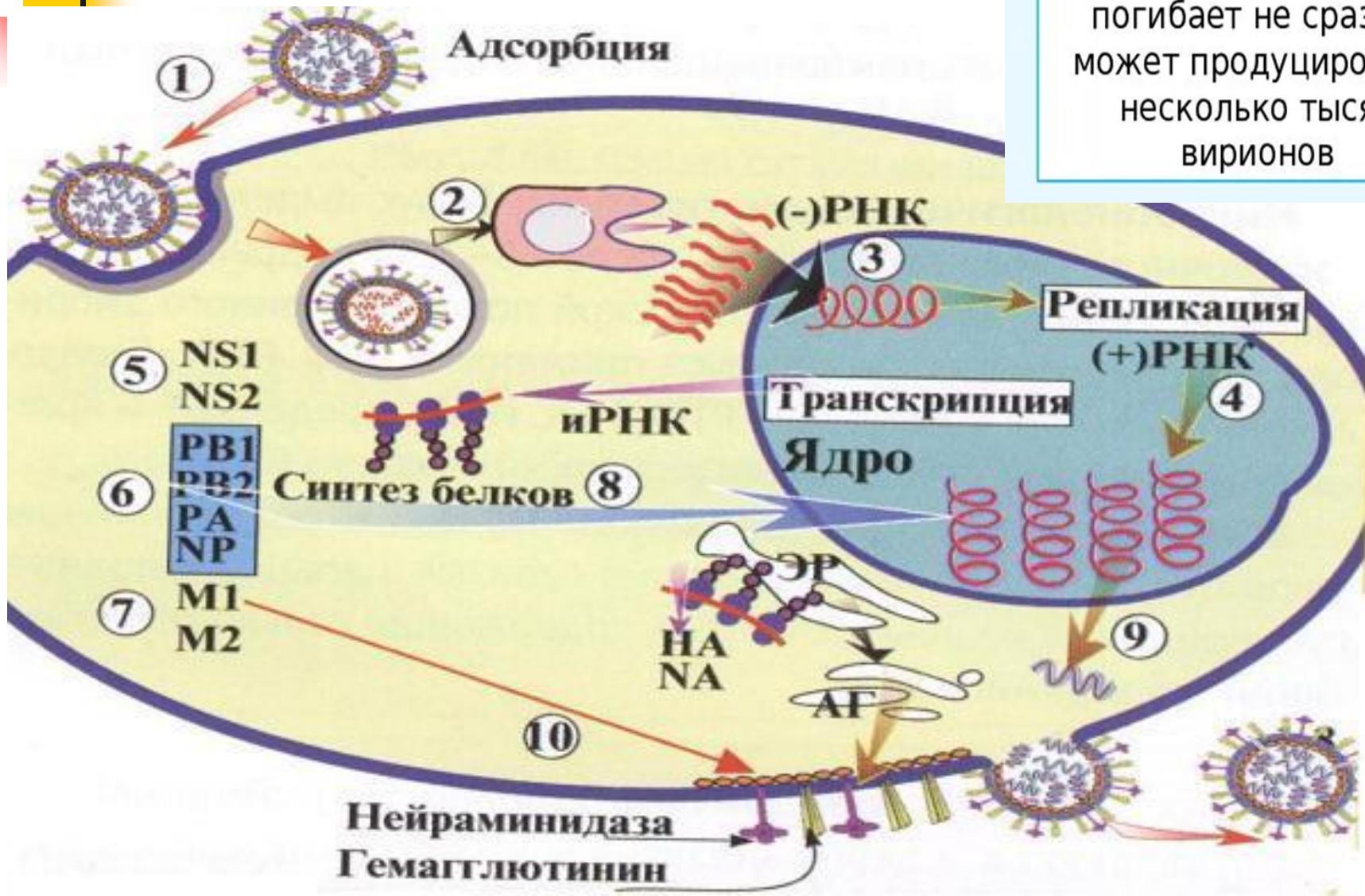


Рис. 4.4. Схема строения вируса гриппа (вирус с однонитевой из 8 фрагментов минус-РНК)

Пространственное строение вируса гриппа

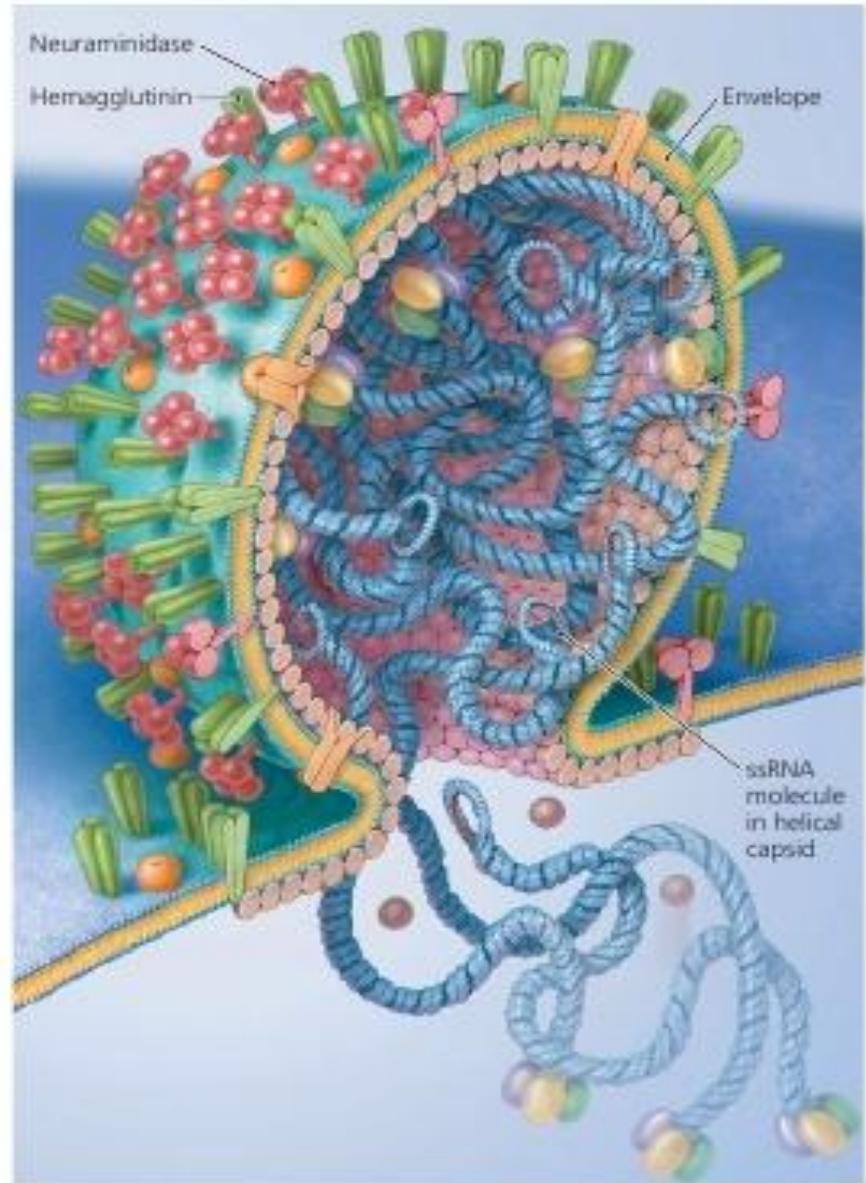


Репродукция вируса гриппа



Цикл репродукции
вируса гриппа
продолжается 6-8 часов.
Заряженная клетка
погибает не сразу и
может продуцировать
несколько тысяч
вирионов

Почкование вирусной частицы гриппа



▲ **Figure 22.12** Artist's rendition of a cross-sectioned influenza virus budding from a cell. The viral genome consisting of eight segments of ssRNA, each of which is enclosed in a helical capsid.

АНТИГЕНЫ ВИРУСА ГРИППА

- *Подтипы серотипа A – в зависимости от гемагглютинина и нейраминидазы:*

- Известно **16** подтипов гемагглютинина, из которых **H1, H2 и H3** выделены от человека;
- Известно **9** подтипов нейраминидазы, из которых **N1 и N2** выделены от человека.

Гемагглютинин является тримером, т.е. состоит из трех молекул белка, а нейраминидаза — тетramerом, т.е. состоит из четырех молекул белка.

На поверхности обоих гликопротеинов есть специальные области для связывания с рецепторами

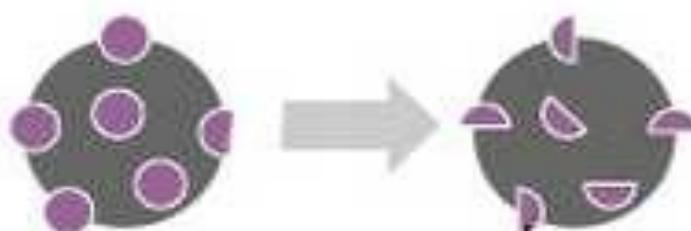
Особенность антигенной структуры вируса гриппа

- Характер эпидемического процесса при гриппе определяется **особенностями антигенной структуры циркулирующего на данной территории** возбудителя. Эта изменчивость может протекать в виде двух форм:
 - **антигенного "дрейфа"** (частичное обновление антигенных детерминант), обуславливающего периодичность эпидемий;
 - **антигенного "шифта"** (полное замещение фрагмента генома, кодирующего только гемагглютинины или нейраминидазу, следствием чего является возникновение нового подтипа вируса и развитие пандемии)

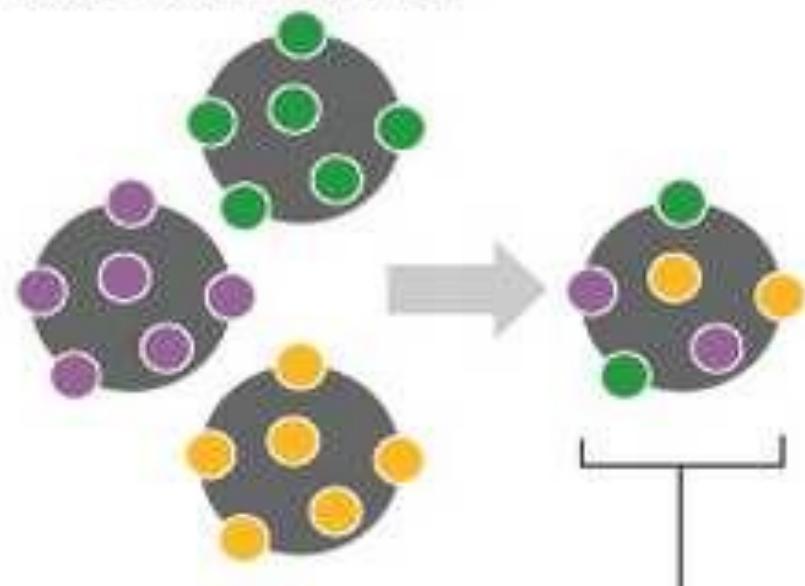
Изменения структуры вируса, приводящие к образованию новых антигенных вариантов

Мутация

антигенный сдвиг



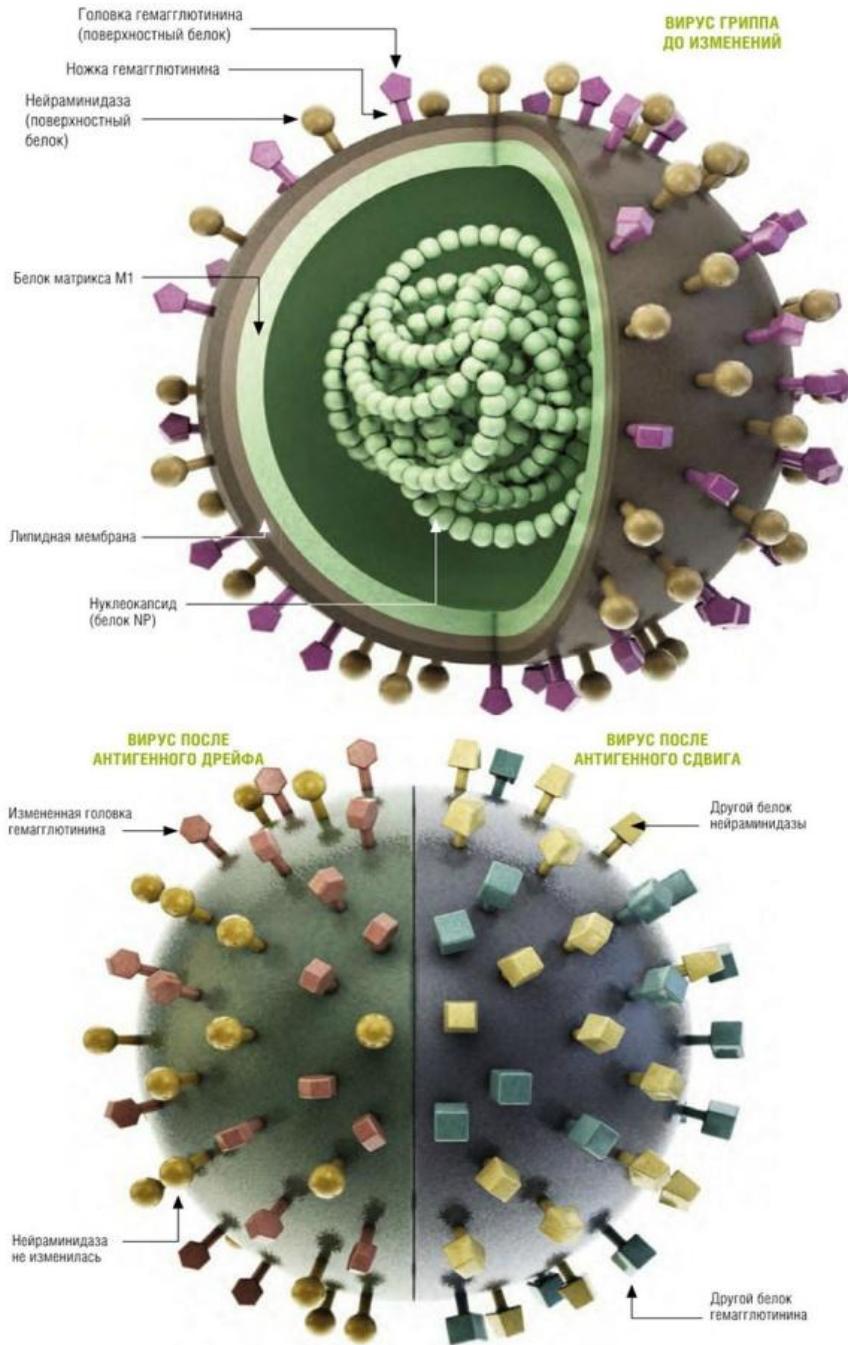
антигенный переход



небольшие
мутации

новый
штамм

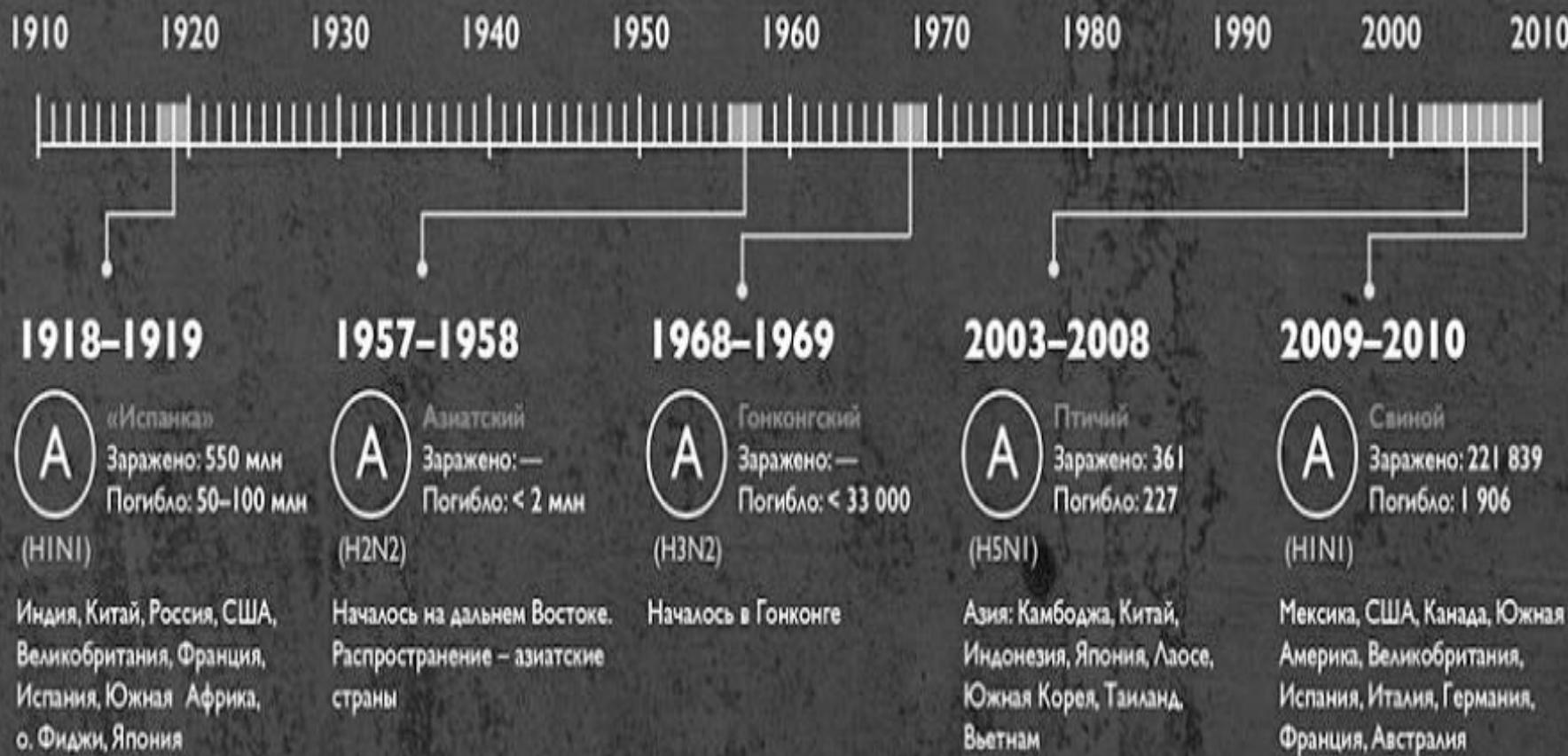
Изменение структуры вируса гриппа после антигенного дрейфа и антигенного шифта



ГОД ПОДТИП РАСПРОСТРАНЕНИЕ

■ 1889-1890	H2N8	Тяжелая эпидемия
■ 1900-1903	H3N8	Умеренная эпидемия
■ 1918-1919	H1N1	Тяжелая пандемия (испанский грипп)
■ 1933-1935	H1N1	Средняя эпидемия
■ 1946-1947	H1N1	Средняя эпидемия
■ 1957-1958	H2N2	Тяжелая пандемия (азиатский грипп)
■ 1968-1969	H3N2	Умеренная пандемия (гонконгский грипп)
■ 1977-1978	H1N1	Средняя пандемия
■ 1997-	H5N1	Тяжелая пандемия (птичий грипп)
■ 2009-2010	H1N1	Умеренная пандемия (свиной грипп)

Самые страшные эпидемии гриппа





▲ **Figure 22.11** A scene from the flu pandemic of 1918–19. Influenza afflicted so many people in the United States that gyms were used as hospital wards.

КАК ПЕРЕДАЁТСЯ ГРИПП?



КАШЕЛЬ,ЧИХАНИЕ
(ВОЗДУШНО-КЛЕПЫНЫМ ПУТЕМ)



ПРИКОСНОВЕНИЕ К
ЛИЦУ,ГЛАЗАМ,НОСУ,РТУ



РУКОПОЖАТИЕ



УХОД ЗА БОЛЬНЫМИ



ГРИПП



КОНТАКТ С ЗАГРЯЗНЕННЫМИ
ПОВЕРХНОСТЯМИ



Грипп: патогенез

Входные ворота: эпителий дыхательных путей =
размножается



Симптомы заболевания

Основные симптомы у гриппа следующие:

- повышение температуры тела до 38 - 40⁰C;
- обильное потоотделение; слабость;
- светобоязнь; суставные и мышечные боли;
- головная боль и боль в горле;
- сухой (иногда – влажный) болезненный кашель
- насморк.



- Грипп начинается остро. Инкубационный период обычно длится 1-2 дня, но может продолжаться до 5 дней. Если грипп протекает без осложнений, то острый период болезни продолжается 3-5 дней и окончательное выздоровление наступает в течение 5-10 дней. Однако после гриппа часто возникают повторное инфицирование бактериями или другими вирусами (так как организм ослаблен болезнью). После перенесенного гриппа в течение 2-3 недель может сохраняться такие явления, как утомляемость, слабость, головная боль, раздражительность, бессонница.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ГРИППА

Отит, гайморит

(воспаление ушей,
придаточных пазух носа)

Менингит

(воспаление мозговой оболочки)

Трахеит (воспаление трахеи)

Пневмония, бронхит

(воспаление легких, бронхов)

Миокардит

(воспаление сердечной мышцы)

Гломерулонефрит

(воспалительное поражение клу-
бочкового аппарата почек)



Лабораторная диагностика гриппа

Материал для исследования — носоглоточное отделяемое, которое берут тампонами или отсасывают с задней стенки глотки и носа в первые три дня болезни. Иногда исследуют мазки-отпечатки со слизистой носа

Экспресс-диагностика. Обнаруживают вирусные антигены в исследуемом материале посредством РИФ (прямой и непрямой варианты) и ИФА. Можно обнаружить в материале РНК вирусов при помощи ПЦР с обратной транскрипцией.

Вирусологический метод. Культивация вируса в курином эмбрионе, в культуре клеток (первичная культура клеток почек обезьян, клетки почек собак, почек макак-резус и т.п.) и в организме лабораторных животных. Индикация вирусов (по гибели, по клиническим и патоморфологическим изменениям, ЦПЭ, образованию «бляшек», «цветной пробе», РГА и гемадсорбции). Идентификация в РСК, РТГА, ИФА, РБН и др.

Серологический метод. Диагноз ставят при четырехкратном увеличении титра антител в парных сыворотках от больного. Применяют РТГА, РСК, ИФА, РН вирусов.

Профилактика гриппа

- 1) Вакцинация
- 2) Чаще мыть руки, особенно перед едой
- 3) Носить маску
- 4) Не трогать лицо руками
- 5) Промывать нос
- 6) Уборка помещений
- 7) Ограничить по максимуму места, где находится много людей
- 8) Здоровый образ жизни
 - достаточное и разнообразное питание
 - эмоциональный комфорт
 - общее укрепление организма (занятия спортом, гимнастикой, закаливание)



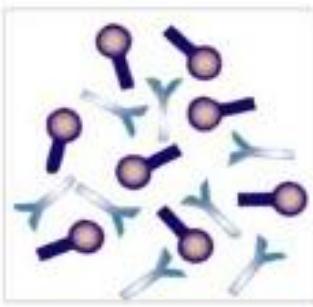
Существует два типа вакцин против гриппа:



1. Инактивированные (убитые) вакцины против гриппа, вакцинация осуществляется инъекцией (уколом) при помощи иглы.
2. Живые ослабленные вакцины против гриппа, иммунизация осуществляется путем распыления в нос.

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ГРИППА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В РОССИИ

СУБЪЕДИНИЧНЫЕ

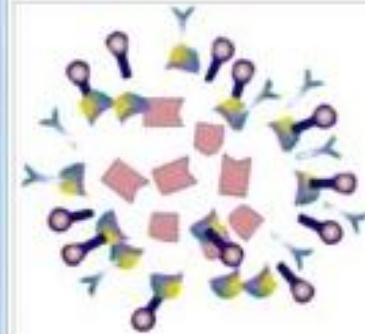


- ИНФЛЮВАК
(Нидерланды)
- АГРИППАЛЛ
(Италия)
- ГРИППОЛ *(Россия)*
- ГРИППОЛ ПЛЮС
(Россия)
- ГРИППОЛ НЕО
(Россия)

нейроминидаза
гемагглютинин

СОСТАВ

СПЛИТ-ВАКЦИНЫ



- ВАКСИГРИП
(Франция)
- ФЛЮАРИКС
(Англия, Россия)
- БЕГРИВАК
(Германия)

нейроминидаза
гемагглютинин
белки оболочки
белки внутренние

Препараты, активные в отношении вирусов гриппа

Торговое название

Блокаторы M₂-каналов:

амантадин

римантадин

Тип А

Тип А

Не зарегистрирован в РФ

Ремантадин Полирем

Ингибиторы нейроаминидазы:

осельтамивир

занамивир

Тип А и В

Тип А и В

Тамифлю

Реленза

Препараты, активные в отношении других вирусов

рибавирин

Респираторно-синцитиальный вирус
Риновирусы

Виразол

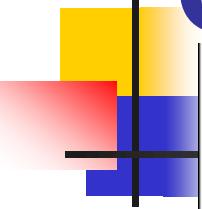
плеконарил

Не одобрен к применению FDA



Основные возбудители ОРВИ человека

Вирусы	Типы, подтипы, антигенные варианты	Клинические проявления
Семейство Ортомиксовирусы: • вирусы гриппа человека	A(H1N1, H3N2), B, C	Грипп
Семейство Парамиксовирусы: • вирусы парагриппа • респираторно-синцитиальный вирус	1-4 1-3	Ларингиты, фарингиты, бронхиты, ларинготрахеобронхит (ложный круп) у детей Заболевания нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста
Семейство Коронавирусы: • респираторные коронавирусы	1-4	Поражения верхних дыхательных путей с сильным насморком
Семейство Пикорнавирусы: • риновирусы • вирусы Коксаки • вирусы ECHO	1-113 B1-6 8-13, 16, 21	Риниты, синуситы, бронхиты, бронхиолиты Поражения верхних дыхательных путей, эпидемическая плевродиния ОРЗ, пневмонии
Семейство Реовирусы: • ортореовирусы	1-3	ОРЗ
Семейство Аденовирусы: • аденоовирусы человека	1-7, 14, 21	ОРЗ, поражения нижних отделов дыхательных путей, фарингоконъюнктивиты



Семейство Paramyxoviridae

Парамиксовирусы: классификация

Сем. Paramyxoviridae

род:

- Respirovirus (Paramyxovirus)
 - вирус парагриппа
- Morbillivirus
 - вирус кори
- Rubulavirus
 - Вирус эпидемического паротита
- Pneumovirus
 - респираторно-синцитиальный вирус

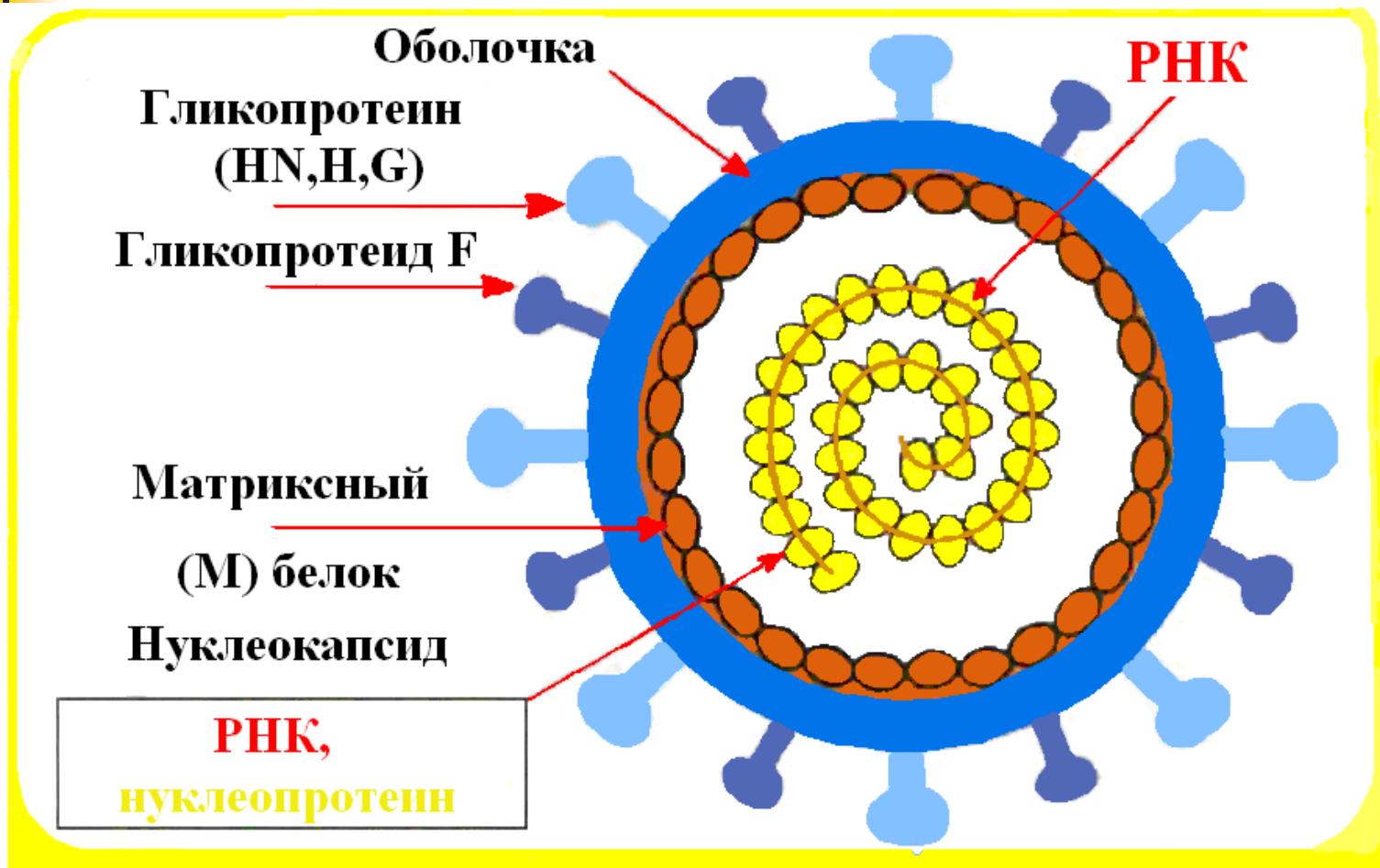
История открытия и изучения:

1934г – К.Джонсон и Э.Гудпасчур выделили вирус паротита .

1954г – Дж.Эндерс и Т. Пиблс выделили вирус кори .

1956-1958 гг. – в США Р.Ченок выделил первый штамм РС-вируса и парагриппа человека.

Схема строения парамиксовируса





Вирусы парагриппа человека

Оболочка имеет гликопротеиновые шипы (HN и F). Нуклеокапсид является внутренним антигеном и ассоциирован с матричным (M) белком.

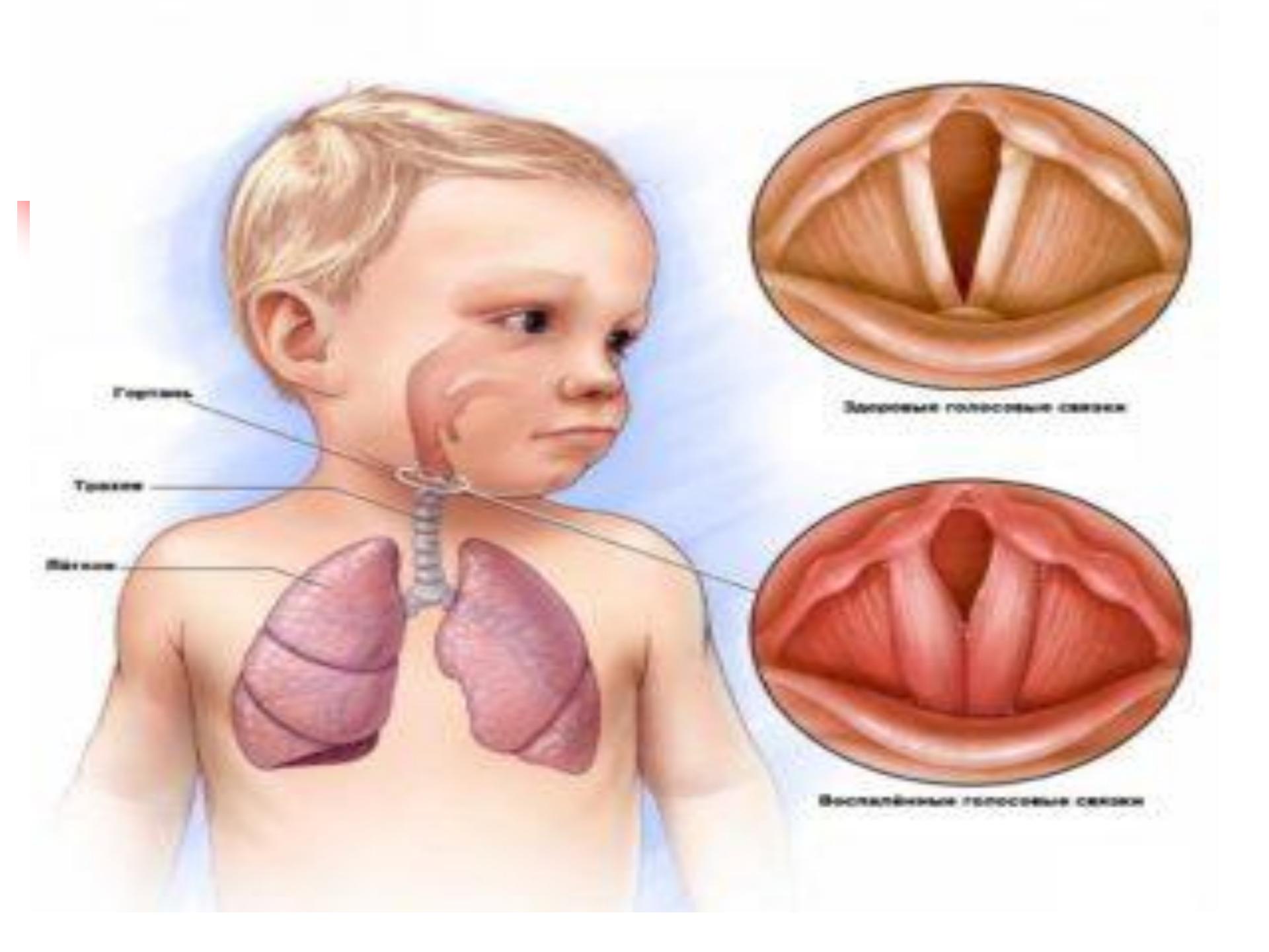
Гликопротеиновые шипы — поверхностные антигены. По антигенам вирусных белков **HN, NP, F** различают четыре основных серотипа вирусов парагриппа: ВПГЧ-1, ВПГЧ-2, ВПГЧ-3, ВПГЧ-4.

Гемагглютинин имеется у всех серотипов, но он отличается по спектру действия:

ВПГЧ-1 и ВПГЧ-2 склеивают разные эритроциты (человека, кур, морской свинки и др.);

ВПГЧ-3 не агглютинирует эритроциты кур;

ВПГЧ-4 склеивает только эритроциты морской свинки.



Гортань

Трахея

Лёгкие

Запирательные голосовые связки

Водолазные голосовые связки



Лабораторная диагностика парагриппа

Материалом для исследования служат отделяемое носоглотки, ткань легких

В вирусологическом методе используют культуры клеток. Индикацию вирусов производят по характеру ЦПД — образованию синцития, а идентификацию вирусов — с помощью РН, РСК, ОТ-ПЦР и др.

Серологический метод направлен на обнаружение специфического антигена с помощью РИФ, ИФА (экспресс-диагностика); реже, используя РСК, РН, выявляют антитела в сыворотке крови больного.

При микроскопическом (гистологическом) исследовании в эпителии слизистой оболочки бронхов обнаруживают многоядерные клетки и синцитий

ВИРУС ПАРОТИТА



Характеристика вируса

□ Семейство **Paramyxoviridae**
□ род **Rubulavirus**

- Сферическая форма (диаметр 150-200 нм).
- Сердцевина - NP-белок, соединенный с геномом-однонитевой нефрагментированной линейной минус-РНК и РНК зависимая РНК-полимераза
- Снаружи- липидная оболочка с шипами (HN- и F-гликопротеины). F-вызывают слияние мембран вируса клетки.
HN(гемагглютинин-нейраминидаза).
- Вирус агглютинирует эритроциты кур, морских свинок.
- Проявляет нейроминидазную, гемолитическую активность.
- Существует один серотип вируса

• Патогенез

- Входные ворота инфекции – верхние дыхательные пути
- Размножение вируса в эпителии слизистых оболочек носоглотки и полости рта
 - ↓
- Проникновение вируса по стеновому протоку в околоушную железу, размножение
 - ↓
- Поступление в кровь и распространение по организму
 - ↓
- Поражение внутренних органов: яичек, яичников, щитовидной и поджелудочной желез, почек, головного мозга
 - ↓
- Развитие осложнений:
орхит, оофорит, менингит, менингозэнцефалит, тиреоидит, панкреатит, нефрит, воспаление слюнных желез
- Последствие перенесённого двустороннего орхита – половая стерильность (бесплодие)

Симптомы общей интоксикации, лихорадка, воспаление слюнных желез

Да

Боли в области яичка и мошонки, увеличение яичка, придатка, новая волна лихорадки, усиление признаков интоксикации

Да

Орхит, орхоэпидидимит

Нет

Резкое усиление интоксикации, повышение температуры тела, положительные менингеальные

Да

Серозный менингит

Нет

Резкие боли в эпигастрии и левом подреберье с иррадиацией в левую поясничную область, тошнота и рвота, общая слабость, тахикардия, артериальная гипотензия

Да

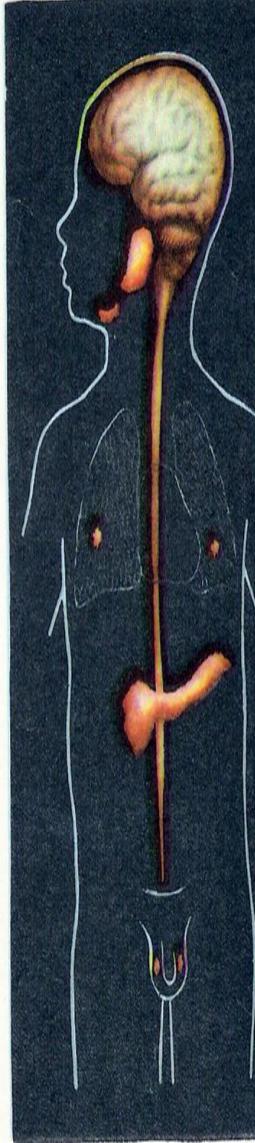
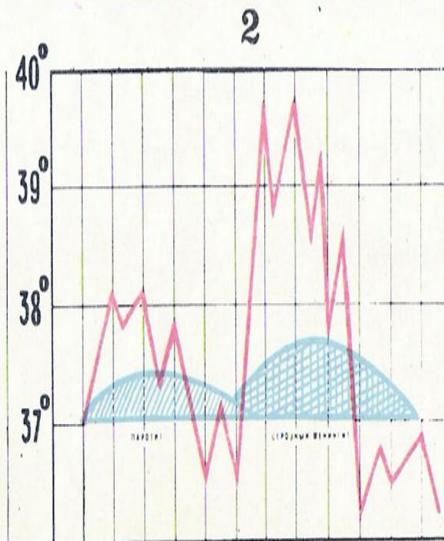
Острый панкреатит

Инкубационный период 14–20 суток. Болезнь продолжается около недели. Сопровождается повышением температуры, головной болью, недомоганием. Воспаляются одна или обе околоушные слюнные железы, могут вовлекаться в патологический процесс другие слюнные железы. Нередко наблюдается бессимптомное течение.



FIGURE 18-8. Child with mumps. (Courtesy of Barbara Rice, the National Immunization Program, and the CDC.)

Симптомы паротита



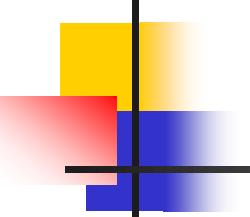
Лабораторная диагностика и профилактика паротита

Материал для исследования — слюна, цереброспинальная жидкость, моча, сыворотка крови

Применяют вирусологический метод, заражая культуру клеток (клетки HeLa, амниотические клетки человека и др.) или куриный эмбрион.

Вirus идентифицируют с помощью РТГА, РИФ, РН, РСК.

При серологическом методе в парных сыворотках крови больного определяют антитела с помощью ИФА, РСК, РТГА.



ЛЕЧЕНИЕ

- Средств специфической терапии против парамиксовирусов пока нет
- Лечение симптоматическое - жаропонижающие, противокашлевые, сосудосуживающие, антигистаминные препараты, поливитамины, иммуномодуляторы.

Профилактика паротита

В целях профилактики паротита сегодня проводится активная иммунизация с использованием живой паротитной вакцины. Вакцинация против паротита считается очень эффективной с иммунологической и эпидемиологической точек зрения. Они подразделяются на 3 вида.



Моновакцины

«Имовакс Орейон»,
«Вакцина паротит-
ная культурная»

Дивакцины

«Вакцина паротит-
но-коревая культур-
ная живая»

Трехкомпонентные

MMR, «Приорикс»,
«Эрвеvakс», «Тримо-
вакс»

Вакцину вводят детям в возрасте одного года.
Одна доза ставится однократно под кожу. В шесть лет необходимо проводить ревакцинацию.

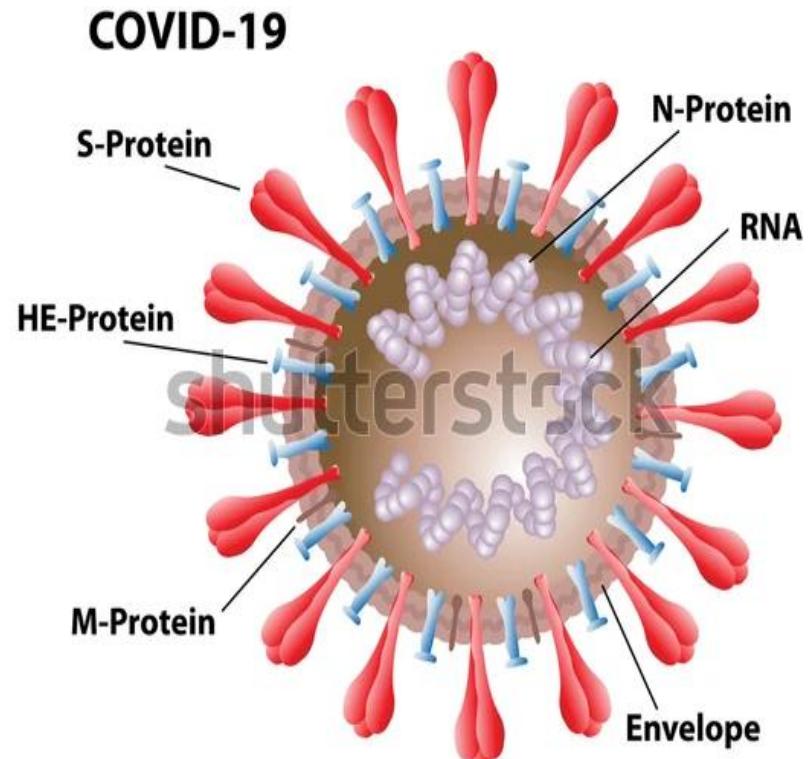
КОРОНАВИРУСЫ - вызывают поражения органов дыхания (в том числе SARS тяжелый острый респираторный синдром), ЖКТ, НС.

Вирионы имеют округлую форму

Сpirальный нуклеокапсид содержит однонитевую плюс-РНК, покрыт липидной оболочкой, на которой наблюдаются булавовидные выступы в виде солнечной короны — **пепломеры. С геномом вируса связан основной нуклеопротеин N, формирующий нуклеокапсидную структуру.**

В липопротeinовой оболочке имеется мембранный протеин M, гликопротеин S и протеин E.

У некоторых вирусов обнаруживается гемагглютининэстераза (HE), формирующая короткие отростки на поверхности вириона



Коронавирусы проникают в клетку путем эндоцитоза, репродукция вируса происходит в цитоплазме клеток. Вирусы находятся в вакуолях вокруг мембран ЭР, где происходит сборка и отпочковывание вириона, покидают клетку экзоцитозом. Культивируют коронавирусы в клетках эмбриона человека и первичных эпителиальных клетках

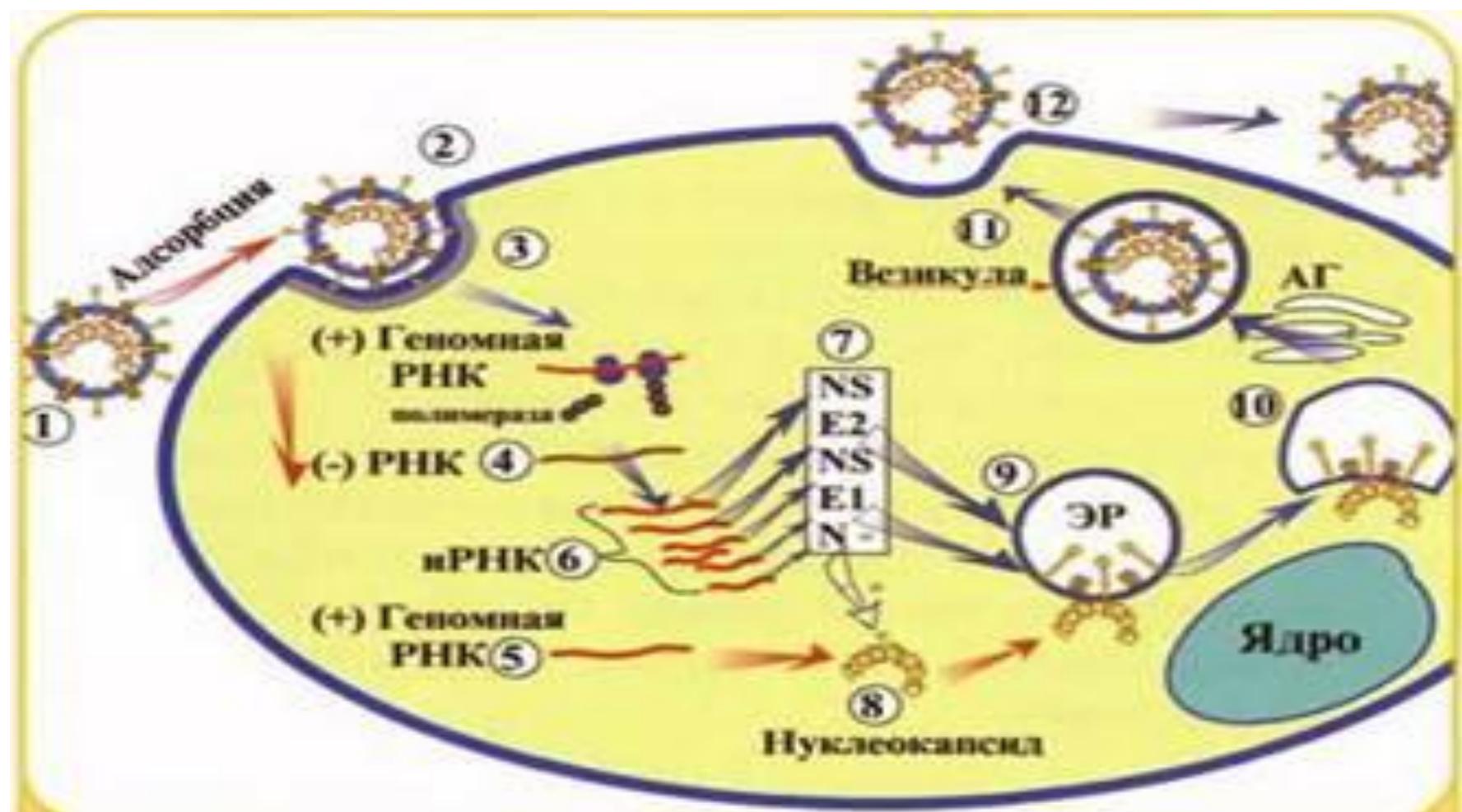
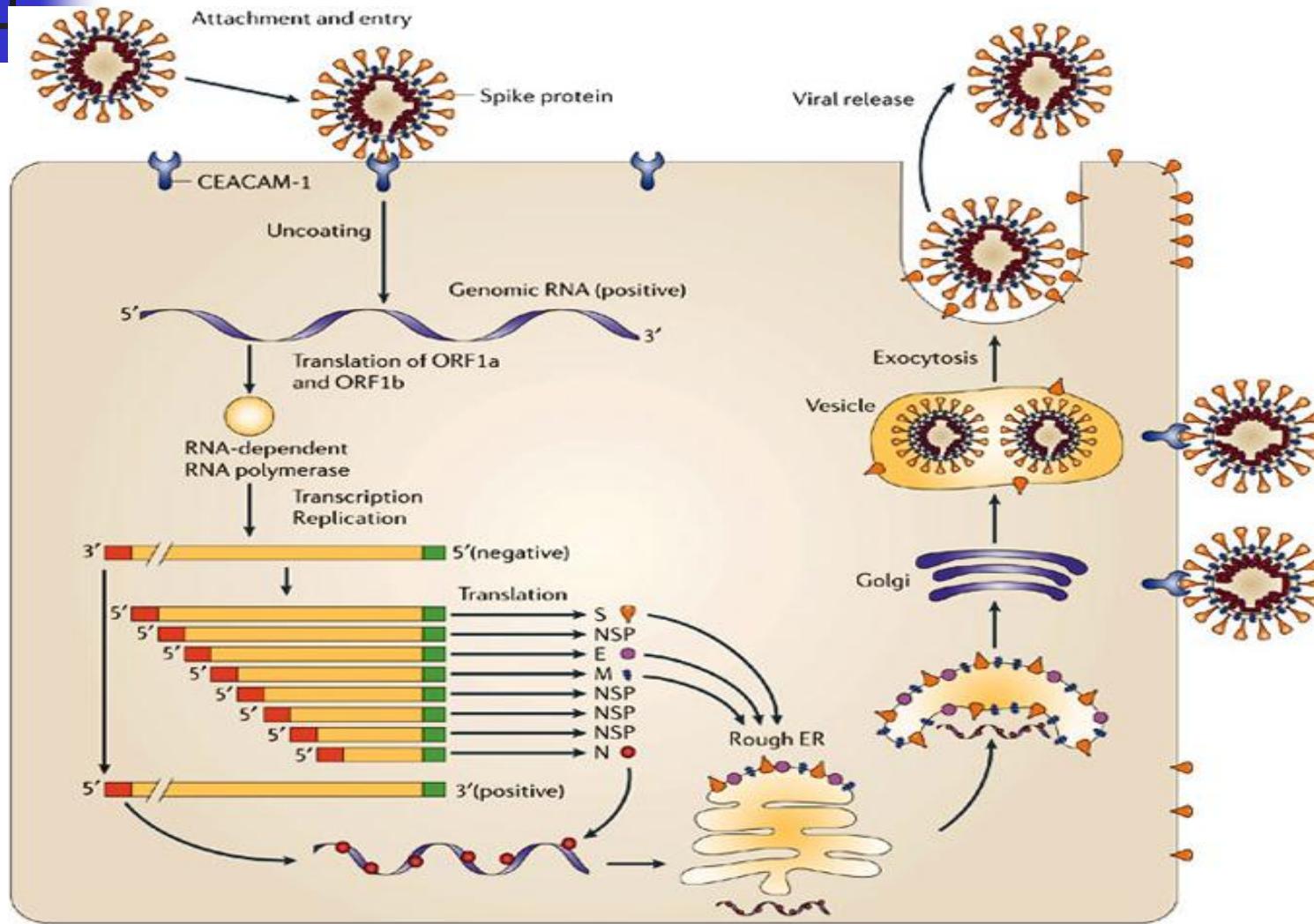


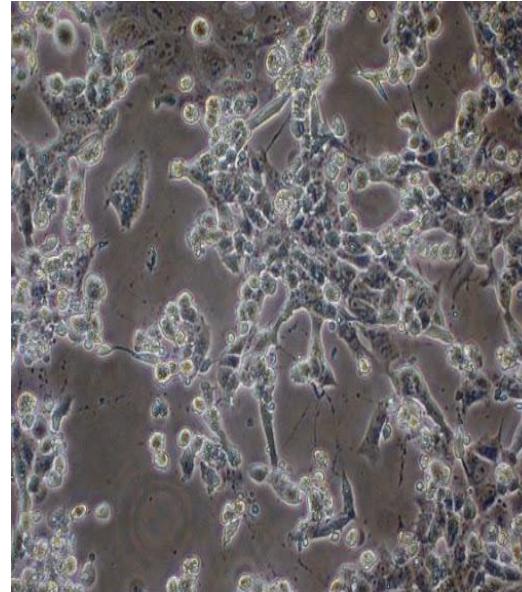
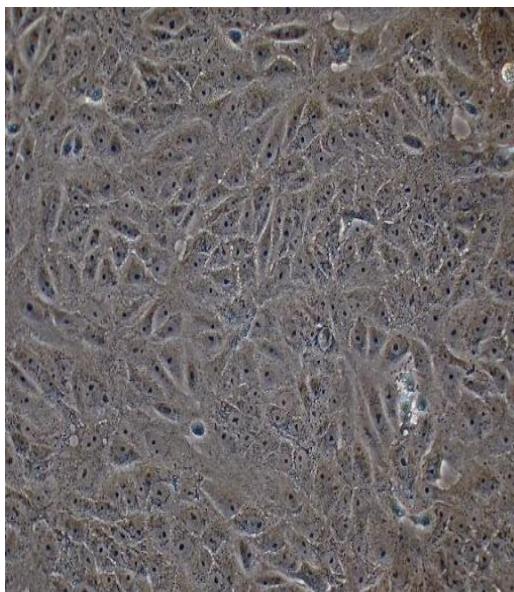
Схема репродукции коронавирусов



Культивирование коронавирусов

Коронавирусы человека трудно культивируются в культурах клеток

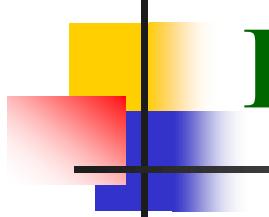
- Возможно использование культур клеток эмбриона человека и первичных эпителиальных клеток.
- Вирусы *SARS* и *Covid-19* возможно культивировать на культурах клеток эпителия почки мартышек (*Vero культуры*)
- Возбудители заболеваний птиц размножаются в куриных эмбрионах.



Источник инфекции и пути передачи

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





Патогенез и клиника

- Первичная репродукция вируса происходит в эпителии ВДП (насморк, чихание, без повышения температуры).
- Могут наблюдаться симптомы гастроэнтерита (диарейный синдром)
- При развитии SARS повышается температура, поражаются нижние дыхательные пути (бронхиолит, пневмония).
- Могут развиваться осложнения вирусной или бактериальной этиологии. Возможны поражения НС

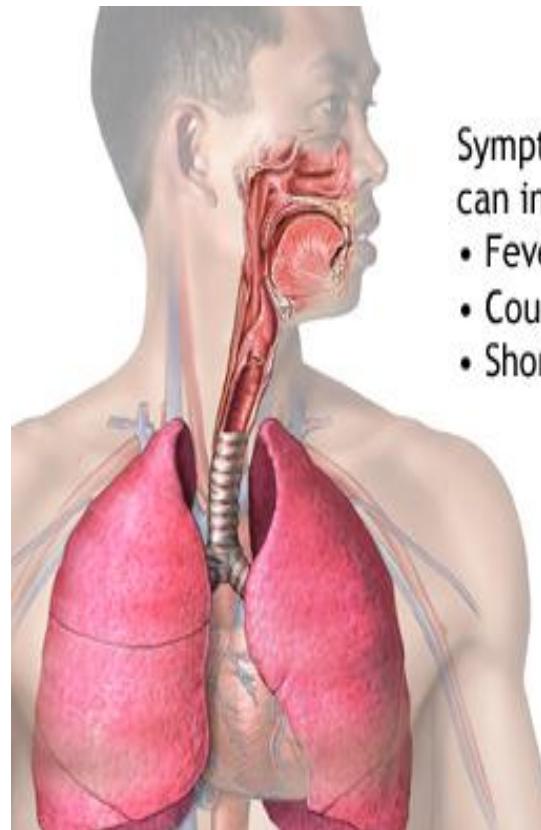
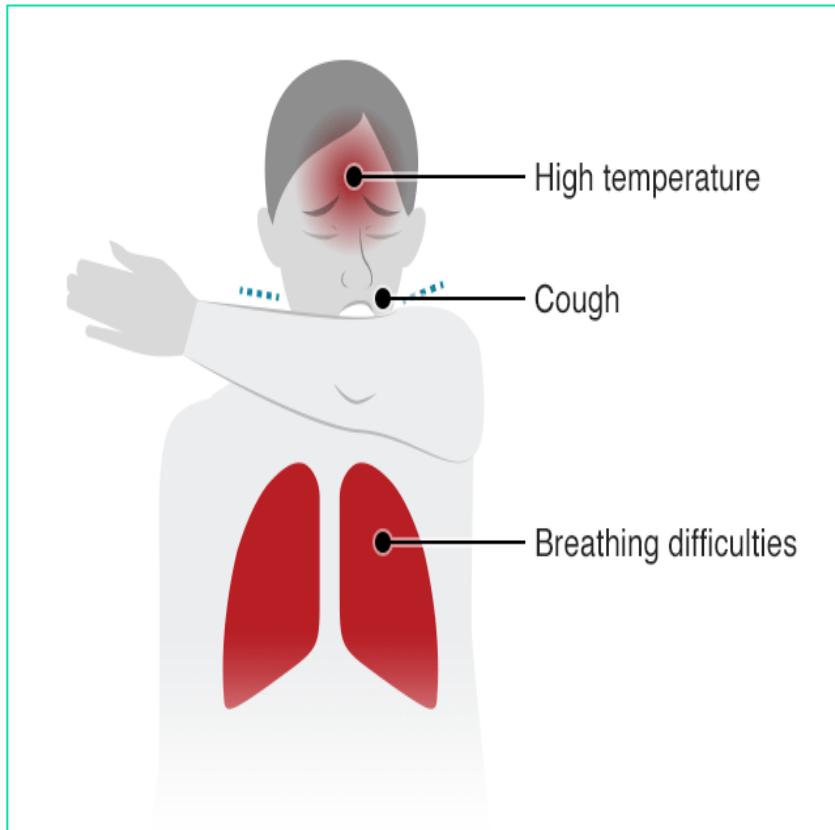
Клинические проявления коронавирусных инфекций

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

Клинические проявления коронавирусной инфекции

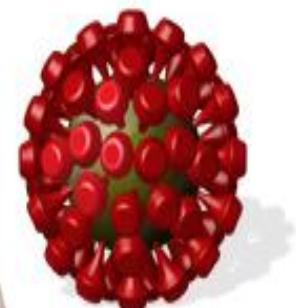
- Новый тип коронавирусной инфекции **Covid-19** - впервые был зарегистрирован в 2019 году в китайском городе Ухане. Всего за несколько месяцев болезнь распространилась во многих странах мира вызвав **пандемию**, в результате которой заразилось 250 155 054 человек, и погибло 5 053 375 человек (*статистика университета Джонса Хопкинса к 08.11.2021)
- Происхождение вируса, естественным резервуаром которого предположительно являются летучие мыши, пока не установлено.
- После инкубационного периода продолжительностью около недели наблюдаются лихорадка, головная боль, кашель, боли в горле, ослабление или потеря обоняния. Обычно Covid-19 не отличается от других респираторных вирусных инфекций, но у пожилых, особенно у людей с сопутствующими заболеваниями, размножение вирусов в альвеолах легких приводит к **пневмонии**, вызывающей дыхательную недостаточность.
- В тяжелых случаях больным требуется искусственная вентиляция легких. Хотя смертность вследствие дыхательной недостаточности достигает около 3-4%, у людей пожилого возраста она может быть выше.
- У 25% пациентов наблюдается **бессимптомное заболевание**

Клинические проявления коронавирусной инфекции

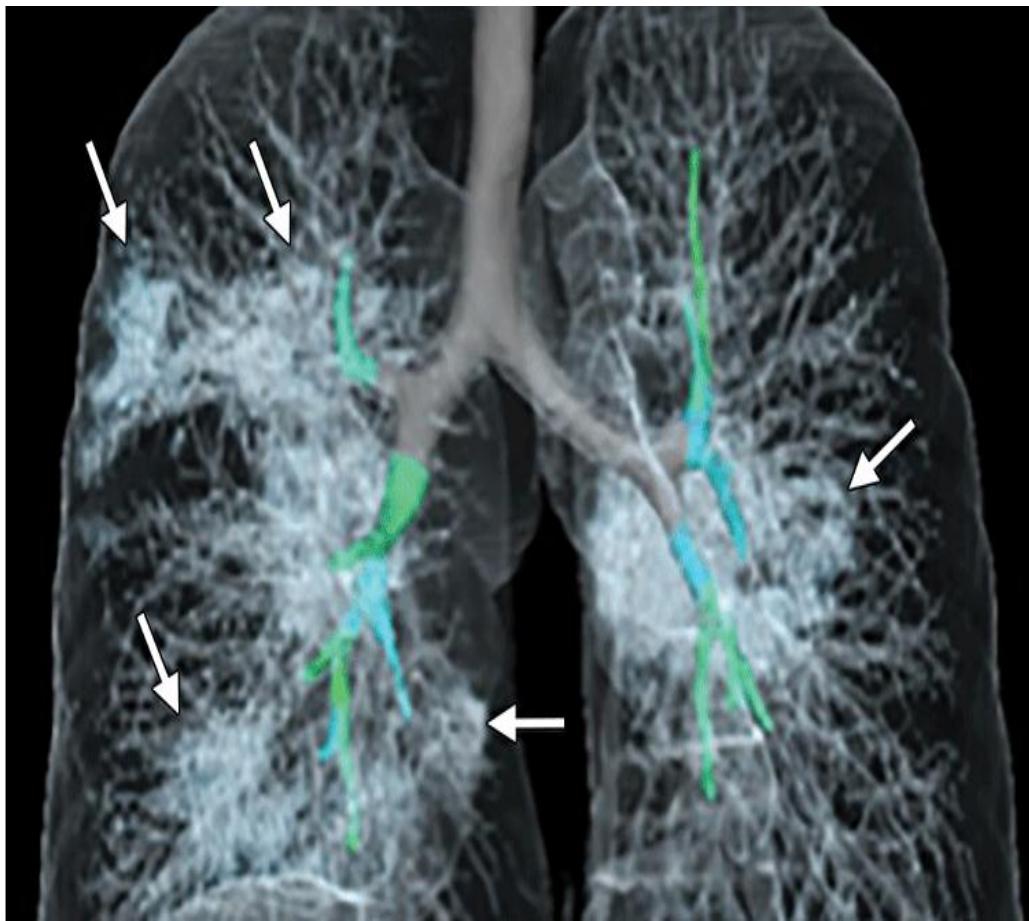


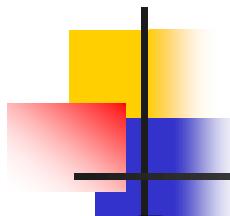
Symptoms of COVID-19 can include:

- Fever
- Cough
- Shortness of breath



двусторонняя пневмония при Covid-19





Иммунитет

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

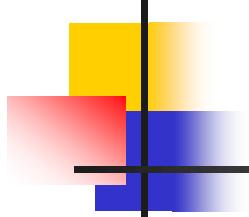
Специфическая профилактика

- Вакцина AZD1222 британско-шведской компании AstraZeneca представляет собой векторную вакцину на основе аденоовириуса шимпанзе ChAdOx1, несущего ген S-белка коронавируса. AstraZeneca использовала в качестве вектора аденоовириус шимпанзе, который отличается от аденоовириусов человека, что по мнению ученых должно снизить риски иммунологических реакций.
- Еще одна векторная вакцина на основе аденоовириусов человека, несущих ген S белка коронавируса разработана в НИЦЭМ им. Гамалеи, Россия. В состав «Спутник V» входит два компонента на основе разных аденоовириусов (Ad26 и Ad5). Преимуществом всех векторных вакцин является то, что они эффективно вызывают гуморальный и клеточный иммунитет, так как вектор, попадая в клетку, воспринимается организмом как активная вирусная инфекция.
- Несмотря на то, что с научной точки зрения вакцины безопасны, необходимы длительные наблюдения за фактической безопасностью и эффективностью.. Поэтому требуются дальнейшие исследования и наблюдения, не приведет ли иммунитет к аденоовириусному вектору к другим побочным эффектам, например антителозависимому усилению не только коронавирусных, но и аденоовириусных инфекций человека.
- **В качестве примера новейших инактивированных вакцин несомненно можно указать вакцину от коронавируса CoronaVac (КоронаВак), разработанную китайской компанией Sinovac.**

Дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний с респираторным синдромом

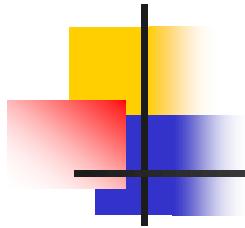
Критерий	Грипп	Парагрипп	Аденовирусная инфекция	Риновирусная инфекция	Респираторно-синцитиальная инфекция
Возбудитель	Вирусы гриппа A, B, C	Вирусы парагриппа	Аденовирусы	Риновирусы	RS-вирусы
Эпидемиологические особенности	Склонность к эпидемиям и пандемиям	Сporадические случаи, повышение заболеваемости в осенне-зимний период	Спорадические случаи, небольшие вспышки. Болеют в основном дети	Повышение заболеваемости осенне-зимний период	Болеют в основном дети младшего возраста, новорожденные
Инкубационный период, сутки	1-2	2-7	4-14	1-6	3-6
Начало болезни	Острое	Постепенное, реже острое	Подострое	Острое	Острое
Температура тела	Фебрильная(3-5 дней)	Субфебрильная (до 2 нед.)	Фебрильная (может продолжаться дольше 5 дней)	Нормальная или субфебрильная	Субфебрильная, редко высокая (1-2 нед.)
Интоксикация	Выраженная	Незначительная	Умеренная	Отсутствует	Умеренная

Семейство Picornaviridae

- 
- Семейство насчитывает более 230 представителей и включает роды, **5 из которых содержат патогенные для человека виды**: *Enterovirus* (260 серотипов), *Aphtovirus* (7 серотипов), *Hepadnavirus* (два серотипа — 1 человека, 1 обезьяны), *Cardiovirus* (2 серотипа); *Parechovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus*, *Teschovirus* — названия новых родов. Роды состоят из видов, виды — из серотипов.

Picornaviridae (от исп. *pico* - малый, *rna* - РНК)

семейство безоболочечных вирусов, содержащих
однонитевую плюс-РНК.



Семейство безоболочечных вирусов, содержащих однонитевую плюс РНК. Семейство насчитывает более 230 представителей и состоит из 9 родов 5 из которых содержат патогенные для человека виды: *Enterovirus* (111 серотипов), *Rhinovirus* (105 серотипов), *Aphtovirus* (7 серотипов), *Hepatovirus* (2 серотипа: 1 человека, 1 обезьяны), *Cardiovirus* (2 серотипа); *Parechovirus*, *Erbovirus*, *Kobuvirus* - названия новых родов.

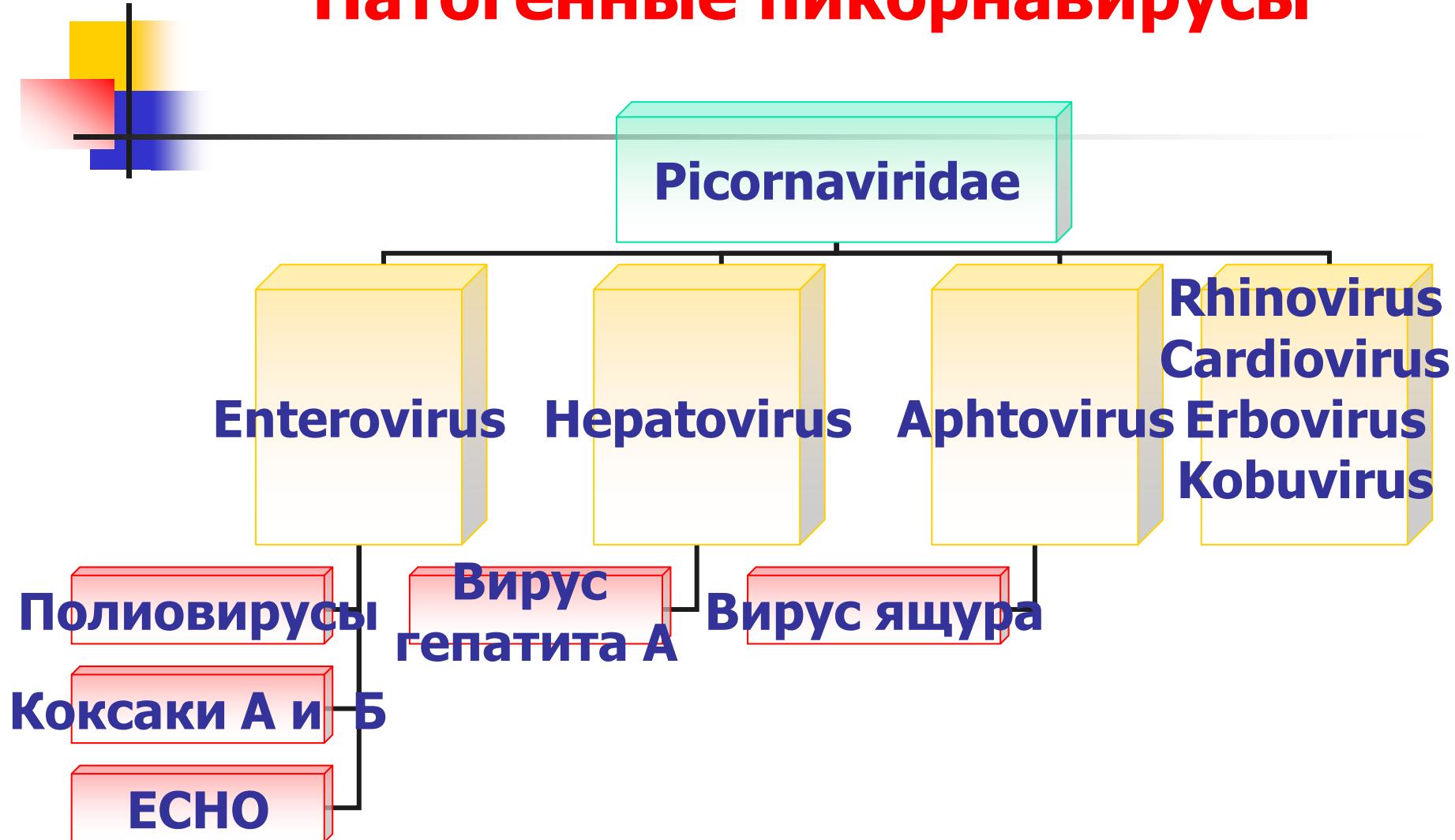
Роды состоят из видов, виды - из серотипов.

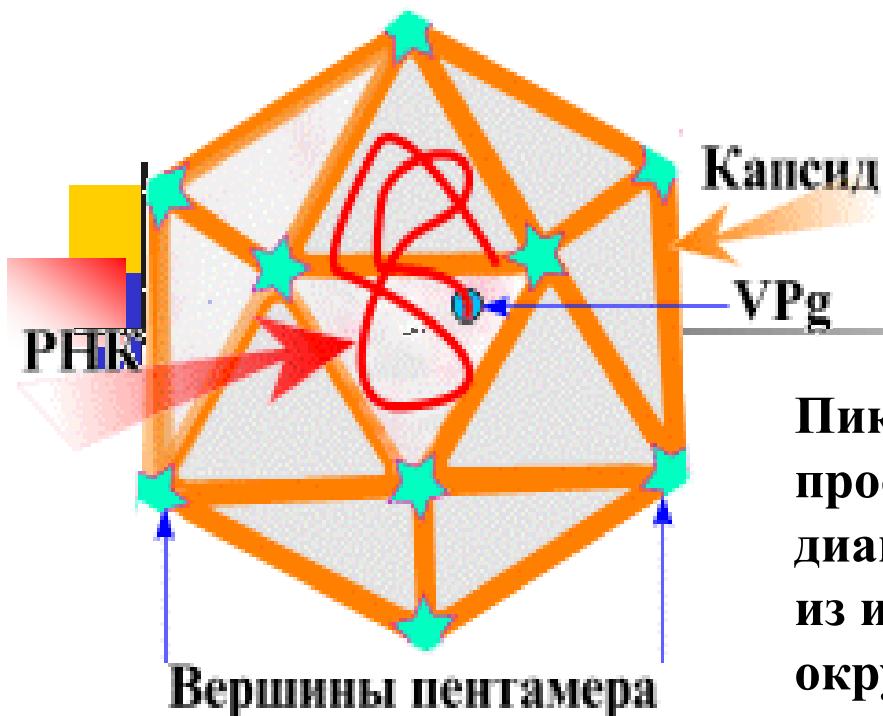
Пикорнавирусы

■ История открытия и изучения:

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

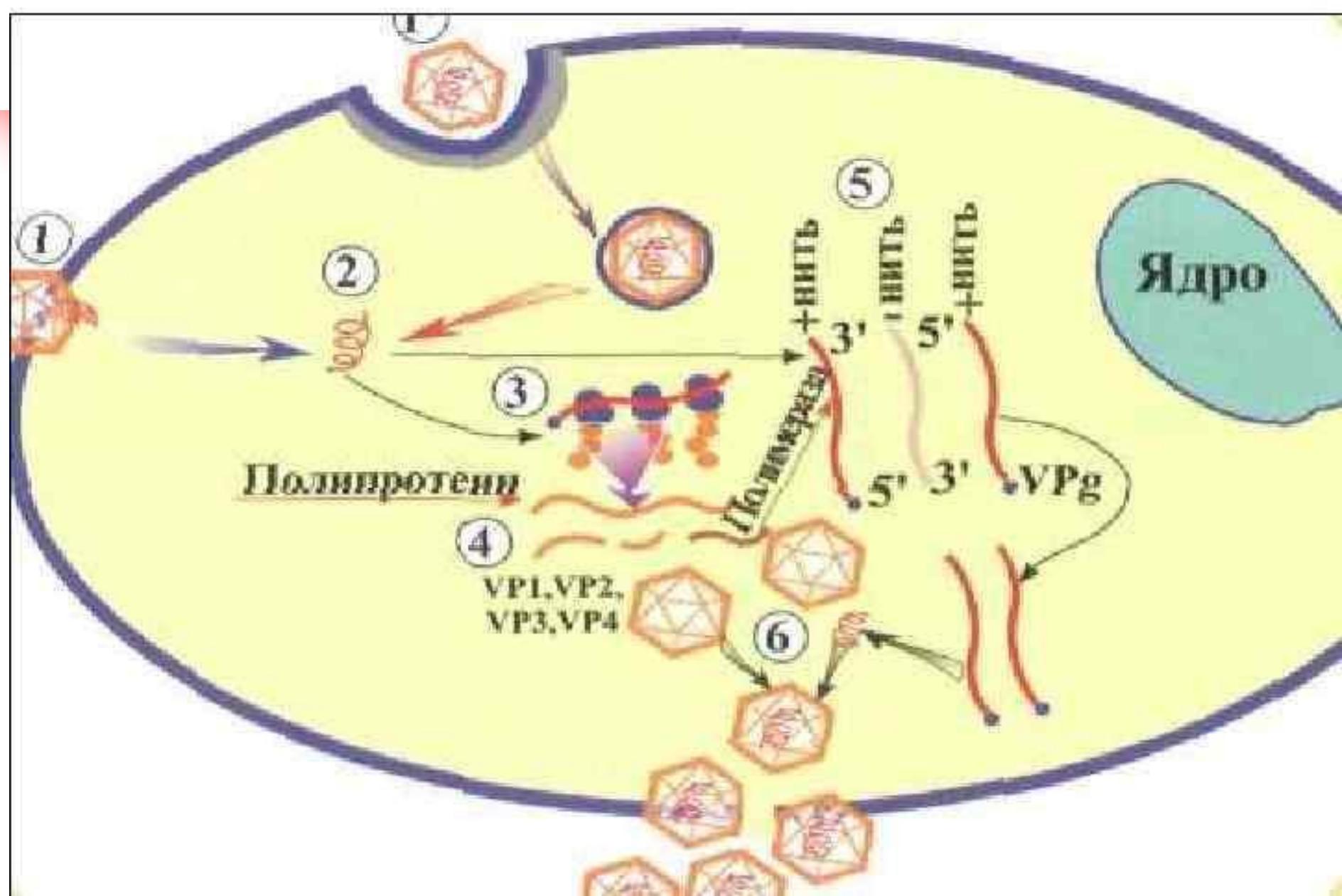
Патогенные пикорнавирусы





Пикорнавирусы относятся к мелким просто организованным вирусам, диаметром около 30 нм. Вирион состоит из икосаэдрического капсида, окружающего инфекционную однонитевую плюс РНК с протеином VPg. Капсид состоит из 12 пятиугольников (пентамеров), каждый из которых, в свою очередь, состоит из 5 белковых субъединиц - протомеров. Протомеры образованы 4 вирусными полипептидами: VP1, VP2, VP3, VP4. Белки VP1, VP2 и VP3 располагаются на поверхности вириона, а VP4 - внутри вирусной частицы.

СХЕМА РЕПРОДУКЦИИ ПИКОРНАВИРУСОВ



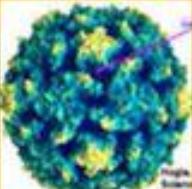
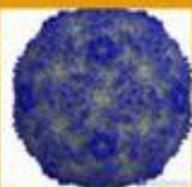
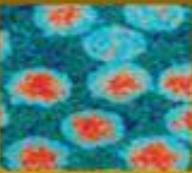
Энтеровирусы

РНК-содержащие вирусы семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus*.

Род включает вирусы полиомиелита, Коксаки А и В (по названию населенного пункта в США, где они были впервые выделены), ECHO (от англ. *Enteric cytopathogenic human orphan viruses* — кишечные цитопатогенные человеческие вирусы-сироты), энтеровирусы серотипов 68, 69, 70, 71 и др.

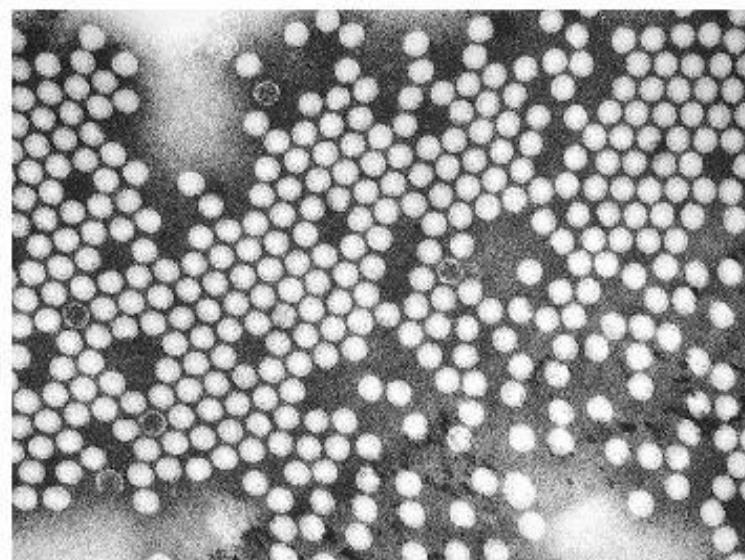
В настоящее время имеются другие варианты классификации рода *Enterovirus*: например, энтеровирусы человека представлены видами энтеровируса А, В, С и D, состоящими из серотипов.

К ЭНТЕРОВИРУСАМ относятся:

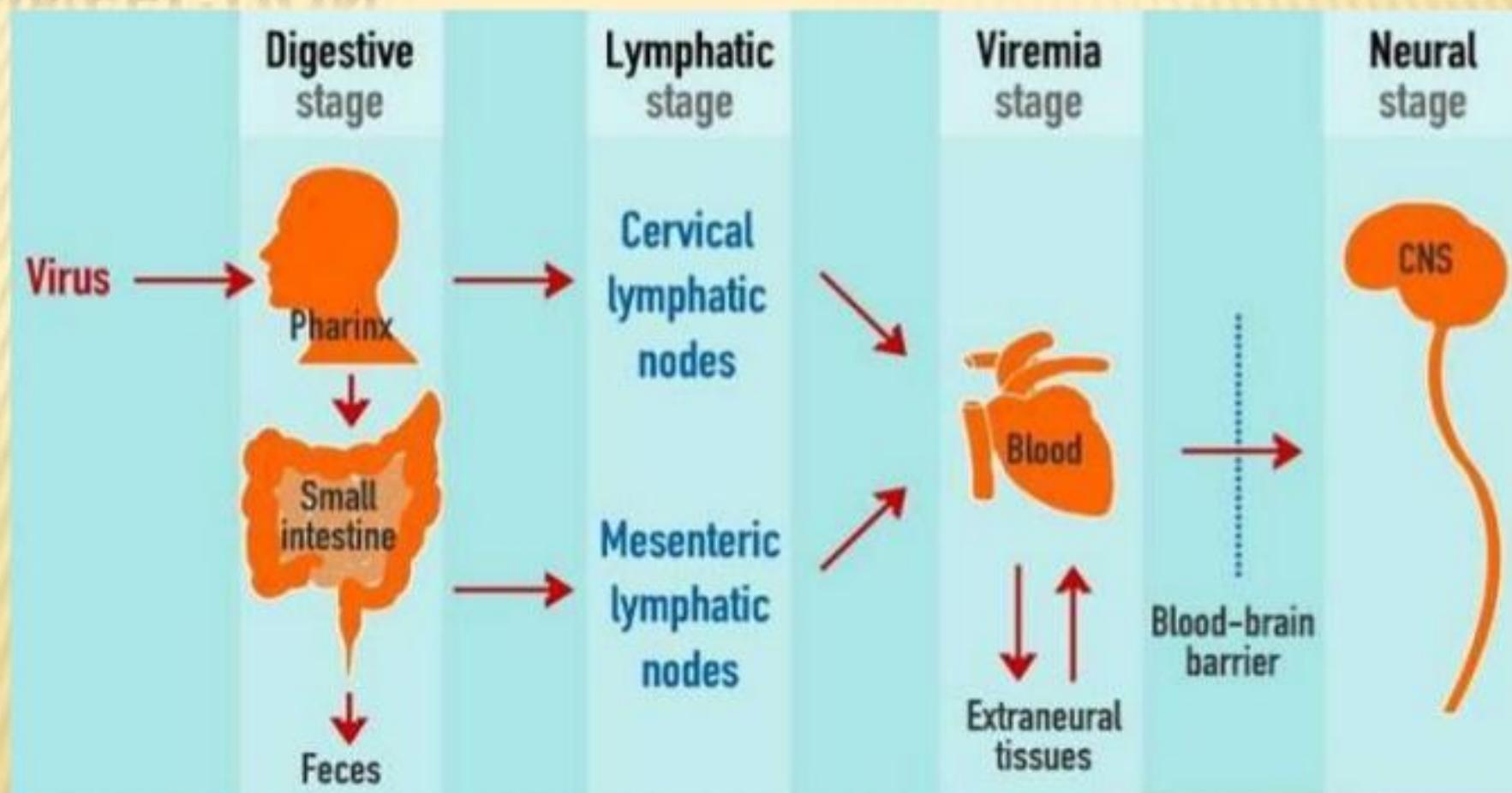
-  **23 типа вируса Коксаки А,**
-  **6 типов вируса Коксаки В,**
-  **32 типа вирусов ЕCHO**
-  **4 энтеровируса человека
(энтеровирусы 68-71).**

Вирус полиомиелита

Полиомиелит (polios — серый, myelos — спинной мозг) — это острое вирусное заболевание, характеризующееся поражением нервной системы (преимущественно серого вещества спинного мозга), а также воспалительными изменениями слизистой оболочки кишечника и носоглотки. Различают три типа вирусов – 1, 2, 3, не вызывающие перекрестного иммунитета.



PATHOGENESIS OF POLIO VIRUS INFECTION



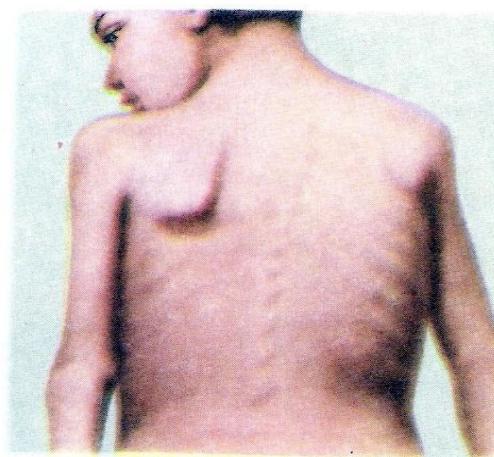
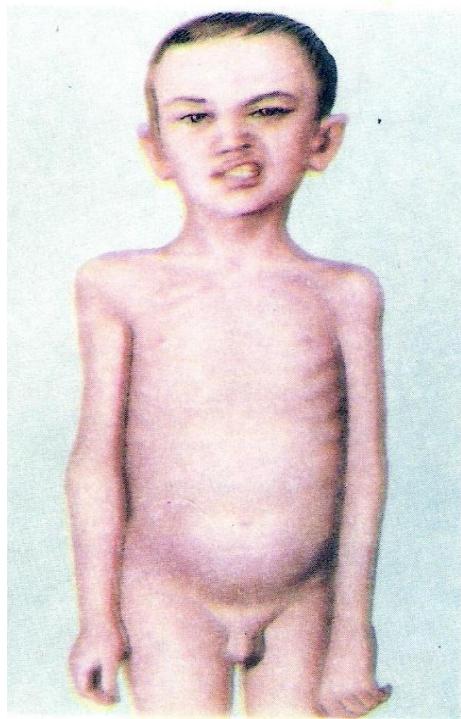
Клинические формы полиомиелита

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

Полиомиелит



1



3

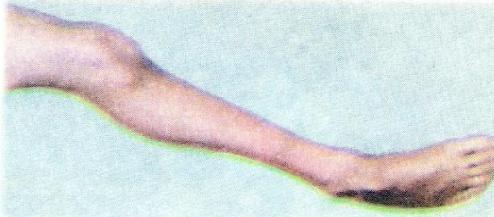




Рис. 1. Барельеф, изображающий поражение ноги после перенесенного полиомиелита

Микробиологическая диагностика. Исследуют кал, отделяемое носоглотки, цереброспинальную жидкость, сыворотку крови. Вирусологический метод. Вирусы полиомиелита выделяют путем заражения первичных и перевиваемых культур клеток почек зеленых мартышек. Типовал идентификация вирусов с помощью специфических диагностических сывороток в реакциях нейтрализации, иммунофлюоресценции, ИФА. Важна дифференциация патогенных штаммов от вакцинных штаммов, выделяющихся от людей, иммунизированных живой вакциной. Серологический метод основан на выявлении с помощью РН, РСК специфических IgM или 4-кратного нарастания титра антител в парных сыворотках (в остром периоде и периоде реконвалесценции).

Специфическая профилактика: 1) живая пероральная вакцина А. Сabinna, М. П. Чунакова и А. А. Смородинцева, из штаммов 3 типов вируса, полученных А. Сабином путем селекции мелкобляшечных вирусов; 2) инактивированная формалином вакцина Дж. Солка.

N Вирусологическая диагностика полиомиелита

носоглоточный смыв, кровь,
фекалии, мозговая ткань,

nodulus

культура клеток

ЦПД

РСК – полiovirus

РН – тип

ИФА, РПГ, ПЦР

serum, liquor



4-кратное нарастание (на 2-3 неделе) титра Ig (РН, РСК)

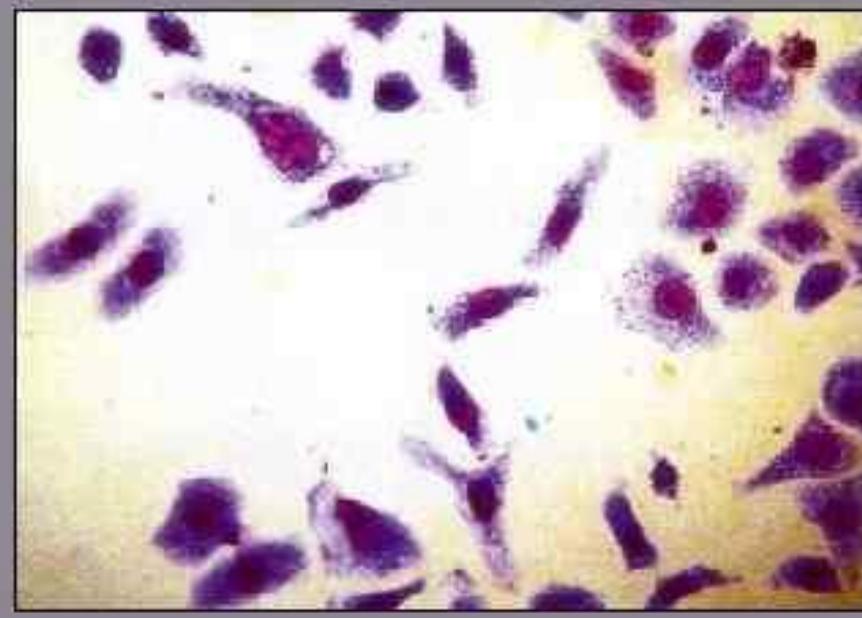
дифференциация с вакцинным
штаммом

ЦПД в культуре клеток Нер-2

ДО ЗАРАЖЕНИЯ
ВИРУСОМ

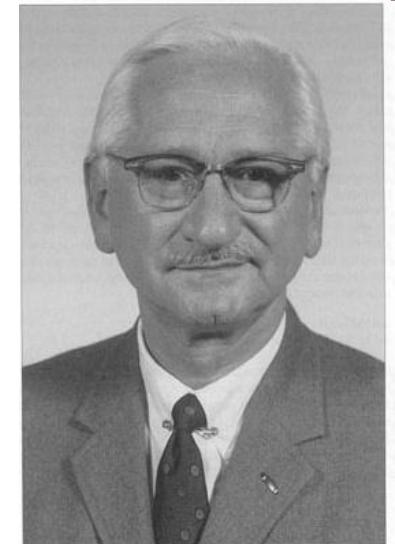
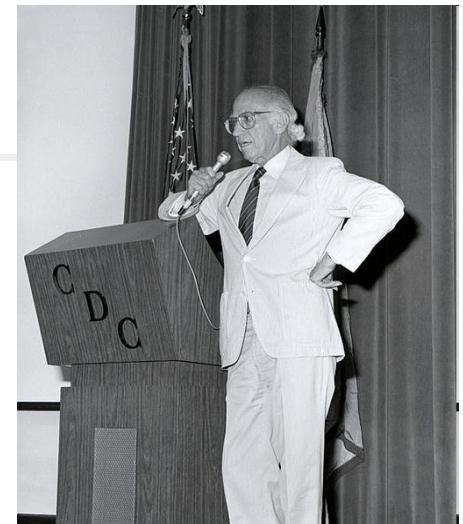


НА 3-И СУТКИ ПОСЛЕ
ЗАРАЖЕНИЯ



Специфическая профилактика полиомиелита

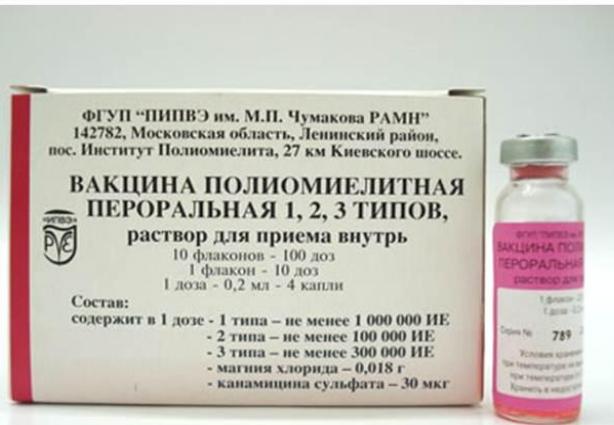
- В 1953г. – разработана и внедрена инактивированная вакцина (Д.Солк, США).
- В 1956г. – разработана живая вакцина из аттенуированных штаммов трех типов вируса полиомиелита (А.Сэбин, США).
- В 1958г. – М.П.Чумаков и А.А.Смородинцев разработали первую живую пероральную вакцину из трех штаммов Сэбина



ALBERT SABIN, M.D.

Характеристика вакцин для профилактики полиомиелита

- «Полиомиелитная пероральная живая вакцина Сэбина 1,2,3»
- Инактивированная вакцина из вирусов полиомиелита 1,2 и 3 типов «Имовакс», «Тетракок» и др. вводится п/к или в/м



Календарь прививок

Вакцинация 3-4,5-6 месяцев

1-ая ревакцинация - 18 месяцев

2-ая ревакцинация – 20 месяцев

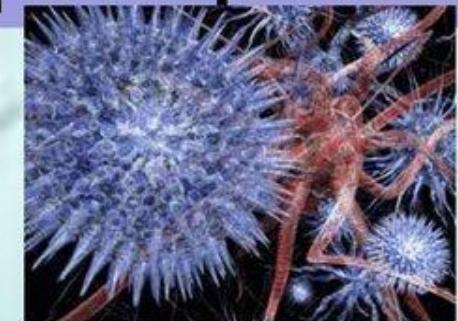
3-ая ревакцинация – 14 лет

Энтеровирусная инфекция

Распространена повсеместно

Вызывается вирусами

Существует более 60 разновидностей

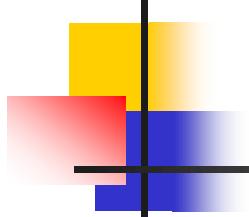


- Основными возбудителями ЭВИ являются вирусы Коксаки А (24 серотипа), Коксаки В (6 серотипов), ЕCHO (34 серотипа) и неклассифицированные энтеровирусы человека 68 - 71 типов.

Вирусы поражают многие ткани и органы человека:

- дыхательная система
- Желудочно-кишечный тракт
- Центральная нервная система
- Др.

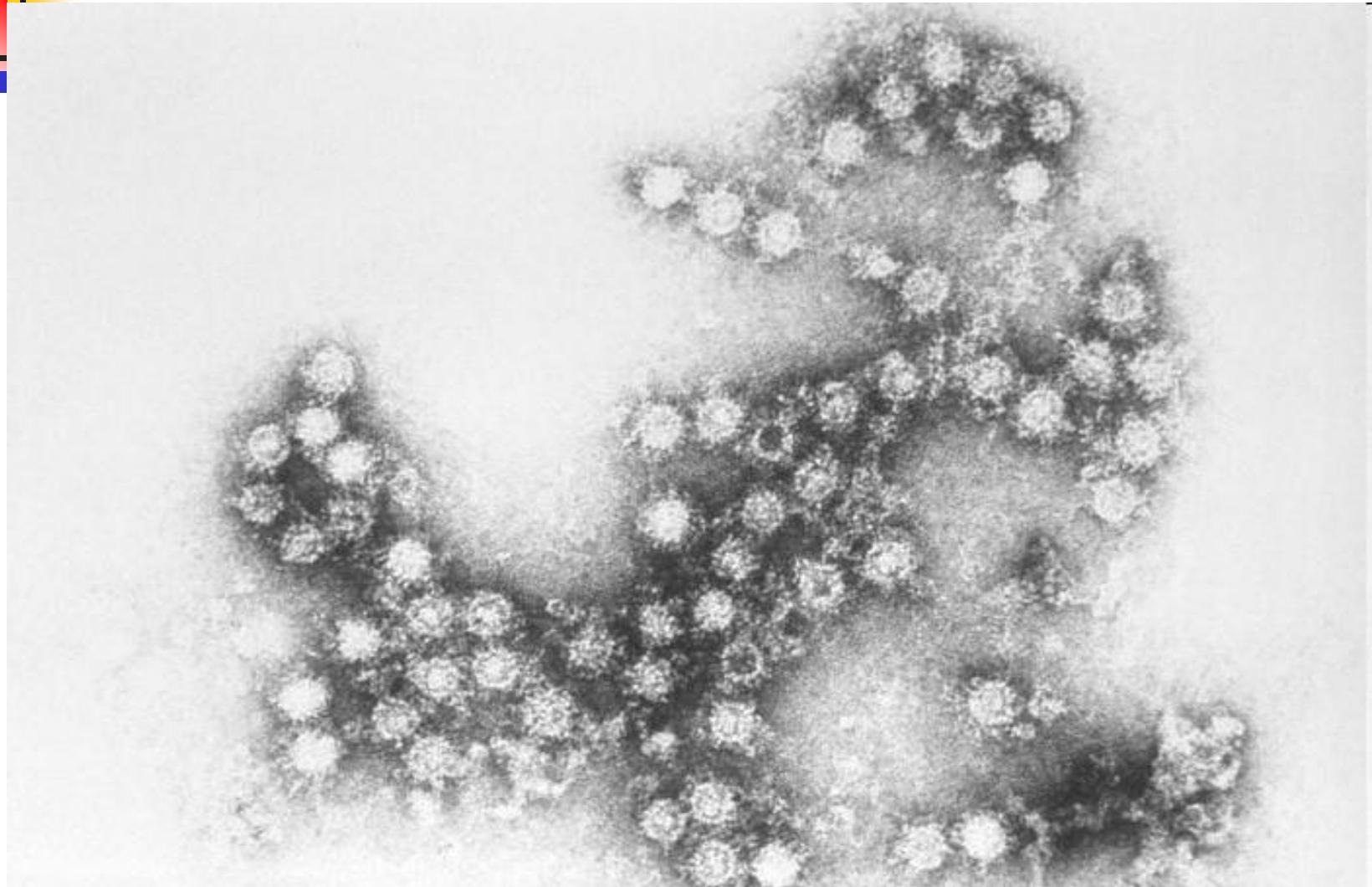
что определяет
значительное
клиническое
многообразие
вызываемых ими
заболеваний



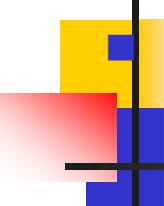
Вирусы Коксаки А и В

- Вирусы Коксаки — РНК-содержащие вирусы семейства *Picornaviridae* рода *Enterovirus*. Вирусы названы по населенному пункту в США, где они были впервые выделены. По патогенности для новорожденных мышей вирусы разделены на группы А и В (более 30 серотипов):
- Вирусы Коксаки А вызывают диффузный миозит и очаговый некроз поперечно-полосатых мышц;
- Вирусы Коксаки В — поражение ЦНС, развитие параличей, некроз скелетной мускулатуры и иногда миокарда и др.

Вирусы Коксаки

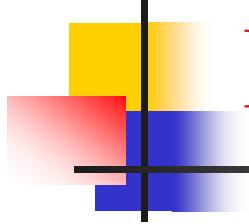


Вирусы Коксаки А



Вирусы Коксаки А вызывают у человека ангину, пузырчатку в полости рта и конечностей, полиомиелитоподобные заболевания, диарею у детей; возможна сыпь.

- Вирусы Коксаки типа А обычно инфицируют кожу и слизистые оболочки, вызывают острый геморрагический конъюнктивит (A24), энтеровирусный везикулярный стоматит с экзантемой, заболевания верхних дыхательных путей и асептический менингит, а также заболевания горла (герпангиа).

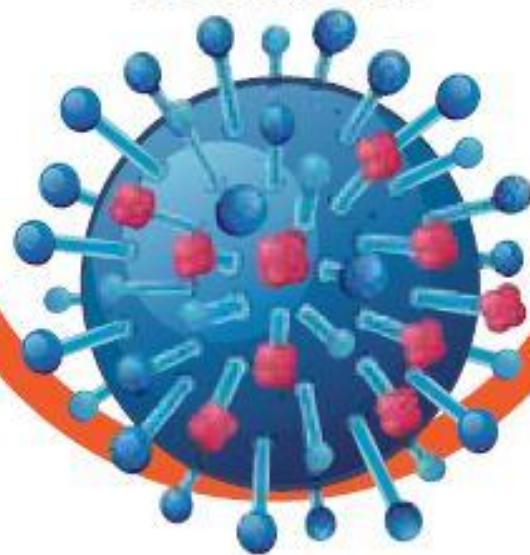


Вирусы Коксаки В

Вызывают у человека полиомиелитоподобные заболевания, энцефалит, миокардит, плеврдинию (эпидемическая миалгия или болезнь Борнхольма) начинается внезапно с сильнейшей приступообразной боли в мышцах живота или нижних отделах грудной клетки. Сопровождается ознобом, повышением температуры до 39-40°С.

Вирусы Коксаки были обнаружены в 1948 году Гилбертом Даллдорфом, который лечил детей, страдающих полиомиелитом, в американском городке Коксаки, что и дало название новой инфекции.

ВИРУС КОКСАКИ



Признаки инфекции – это появление на руках, ногах и слизистых во рту небольших язвочек. Отсюда второе название болезни: «руки-ноги-рот». Повышение температуры до 39 градусов и выше, боль в горле, проблемы со стулом.

Известно о 29 серотипах вируса, которые делятся на группы А и В.

В группе риска преимущественно дети 3 – 10 лет.

Болезнь без осложнений проходит за пять дней.

Полное излечение занимает около двух недель.

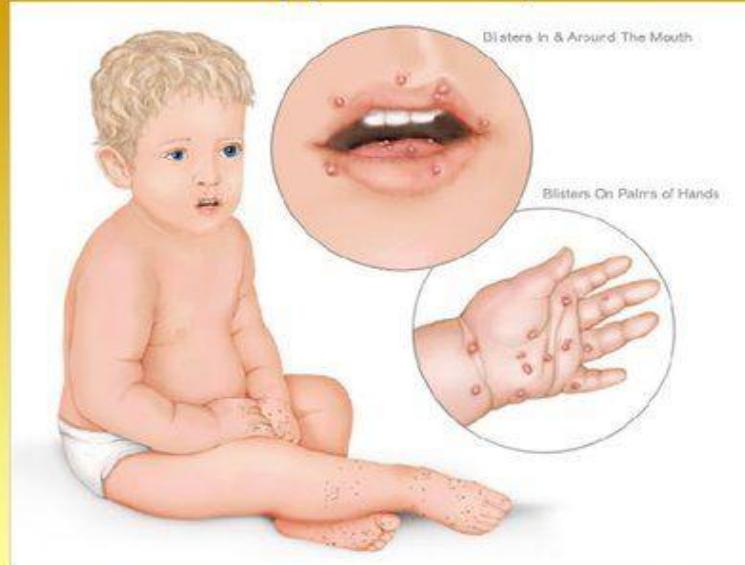
Пятнисто-папулезная сыпь на лице (вирус Коксаки).

При инфекциях, вызванных вирусами Коксаки, главным образом А-9. А-16. А-10, А-5. В-3 и В-5. встречается пятнисто-папулезная, петехиальная и везикулярная сыпь. Другие серотипы вызывают сыпь в единичных случаях.

У девочки на фото на фоне лихорадочного состояния, вызванного вирусом Коксаки, на лице появилась пятнисто-папулезная сыпь



Коксаки «рука-нога-рот»



Вирусы Коксаки во внешнюю среду выделяются с содержимым кишечника. Часто обнаружаются в сточных водах. В связи с этим возникают вспышки эпидемии в летне-осенний период.

Диагностика Коксаки-вирусных инфекций

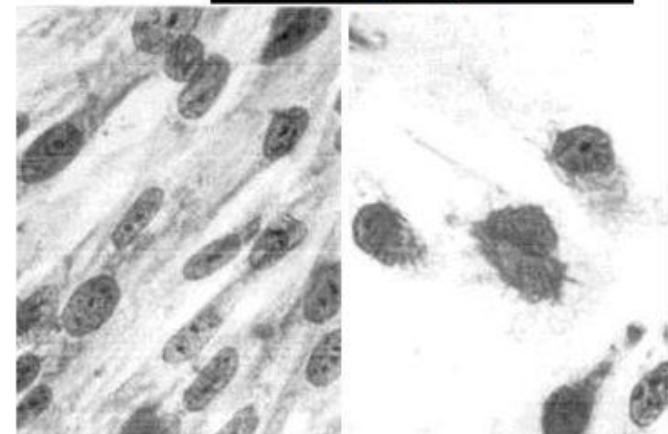
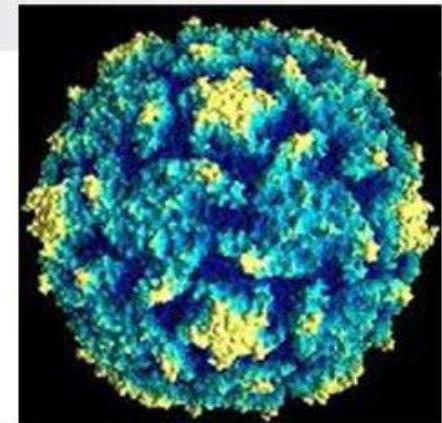
Вирусологический метод: вирус выделяют из фекалий, отделяемого носоглотки, заражают культуры клеток *HeLa*, почек обезьян (Коксаки В, отдельные серотипы Коксаки А) или мышей-сосунков. Учитывают характер патологических изменений у зараженных мышей.

Вирусы идентифицируют с помощью РТГА, РСК, РН, ИФА

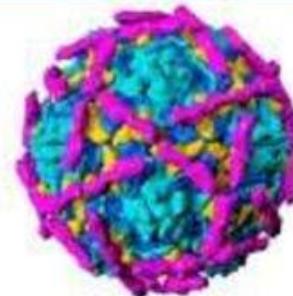
Серологическим методом определяют нарастание титра антител в РТГА, РСК, РН, ИФА.

ВИРУСЫ ЕЧНО

- Enteric - энтеропатогенные
- Cytopathogenic - цитопатогенные
- Human - человеческие
- Orphan - вирусы-сироты.



Выделены в особую группу кишечных вирусов вследствие полного отсутствия патогенного действия на лабораторных животных.



Вирусы ECHO

- В 1951 г. были обнаружены другие вирусы, сходные с полиовирусами и вирусами Коксаки, но отличающиеся отсутствием патогенности для обезьян и новорожденных мышей. В связи с тем что впервые обнаруженные вирусы этой группы были выделены из кишечника человека и обладали цитопатическим действием, но не были связаны ни с какими заболеваниями, их назвали вирусами-сиротками или сокращенно вирусами ECHO, что означает: Е — enteric; С — cytopathogenik; Н — human; О — orphan — сиротка.



**Пятнисто-
папулезная сыпь
на лице (вирус
ЕCHO-19).**



Сыпь на туловище (вирус ЕCHO-19).

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

ВИРУСЫ ЕСНО

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

Микробиологическая диагностика

Вирусологический метод

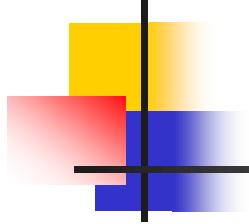
Материал для исследования: СМЖ, испражнения, отделяемое носоглотки

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

Серологический метод

Материал для исследования: сыворотка крови

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

- 
- Поскольку иммунитет после перенесенных инфекций типоспецифический, создание вакцин из многих типов вирусов является трудноосуществимой задачей.
 - Основная профилактика неспецифическая.

Реовирусы (семейство *Reoviridae*)

- семейство безоболочечных вирусов, содержащих двунитевую фрагментированную РНК; включает *респираторные* и *кишечные вирусы*, а также некоторые *арбовирусы*. Название семейства произошло от первых букв английских слов: **respiratory, enteric, orphan viruses**.

Семейство включает 15 родов, среди которых медицинское значение имеют:

Orthoreovirus, Orbivirus, Rotavirus, Coltivirus и ***Seadornavirus***

Ротавирус

Внешний капсид
белок VP7

Средний капсид
белок VP6

РНК

Помимо основного белка VP6
модифицированный до VP5, VP4

Капсидный белок
VP3

Внутренний капсид
белок VP2

Капсидный белок
VP1

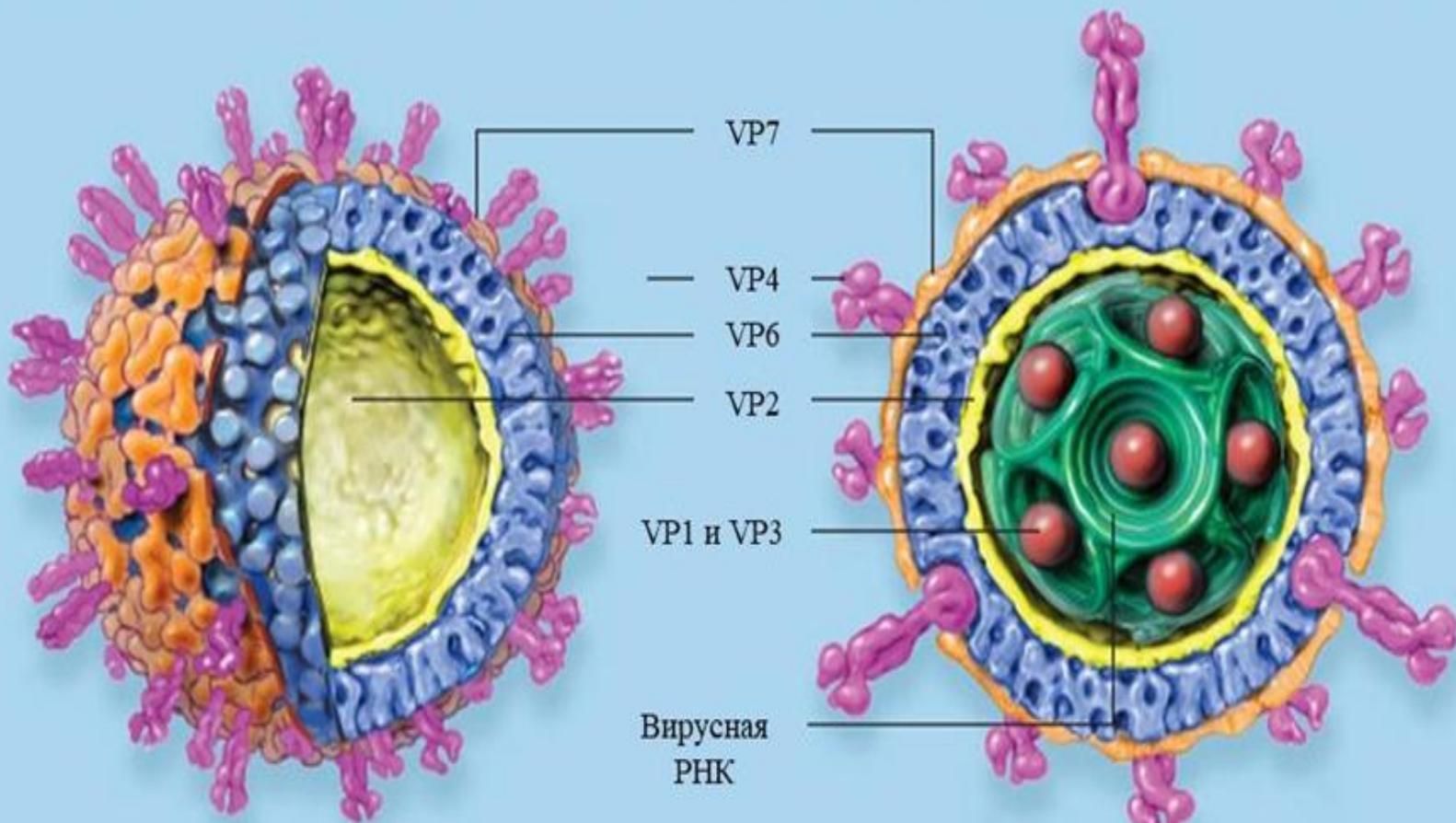
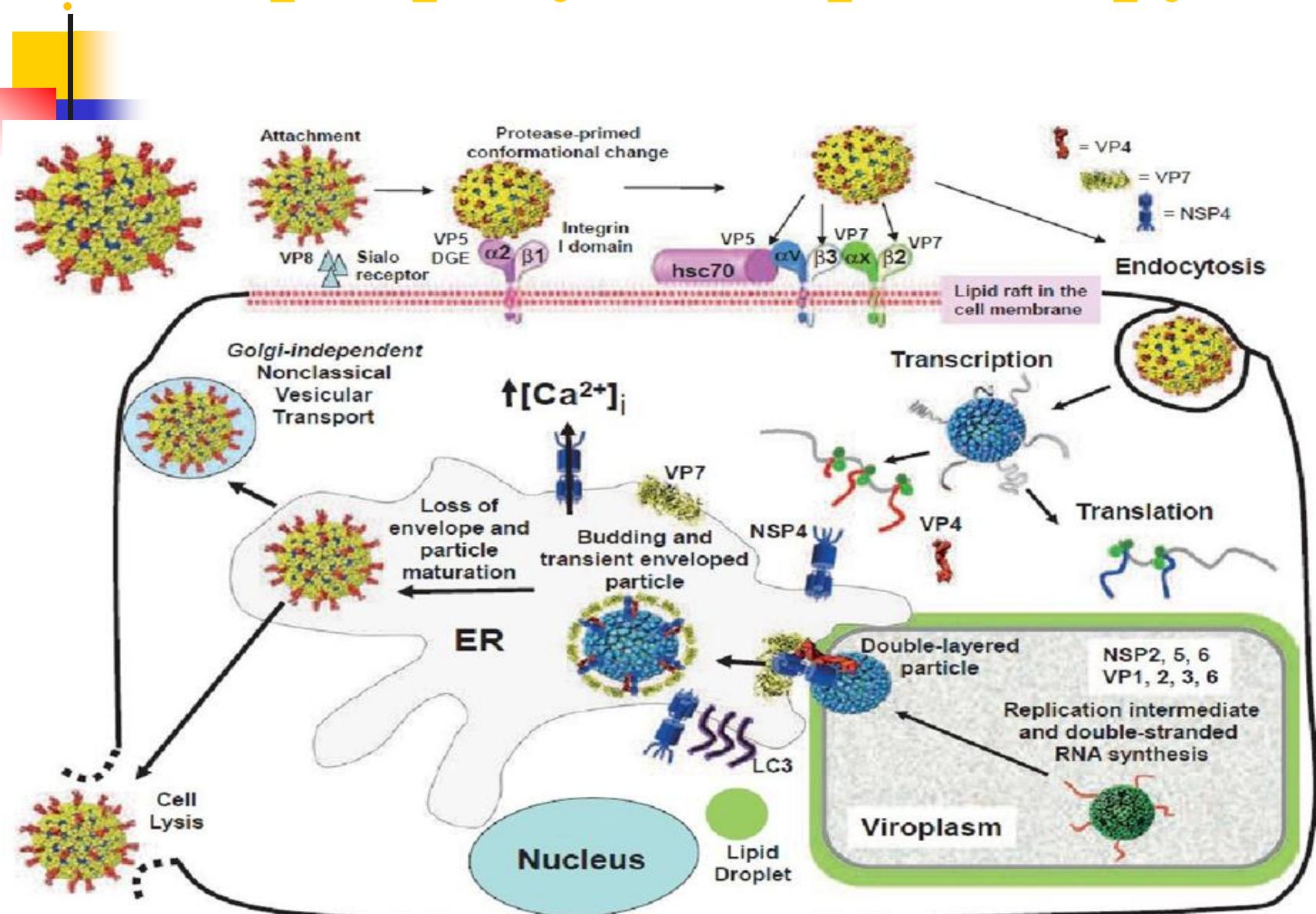


Схема репродукции ротавирусов



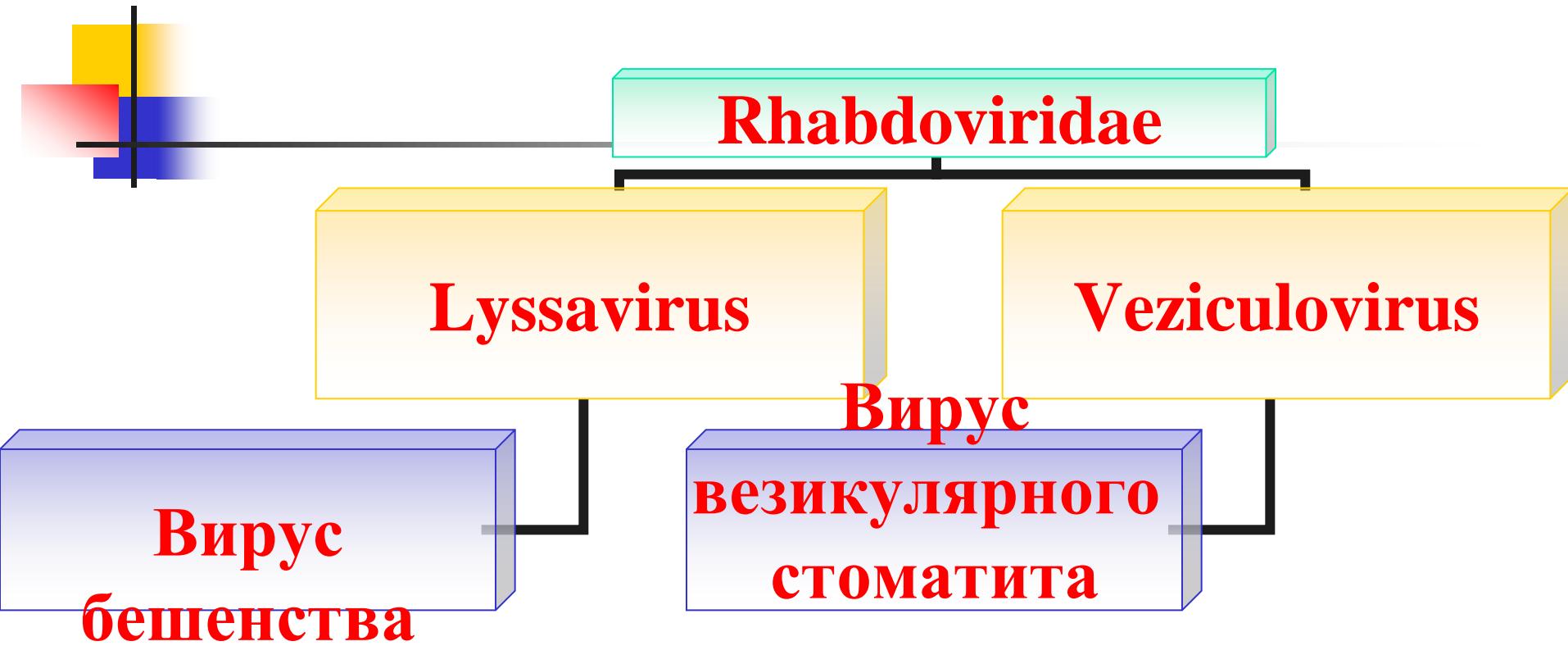
Эпидемиология



- ▶ Основной источник и резервуар ротавирусной инфекции - больной человек, выделяющий с фекалиями значительное количество вирусных частиц (в конце инкубационного периода и в первые дни болезни).
- ▶ Механизм передачи возбудителя - фекально-оральный.
- ▶ Пути передачи:
 - контактно- бытовой (через грязные руки и предметы обихода)
 - водный (при употреблении инфицированной вирусами воды)
 - алиментарный (чаще всего при употреблении молока, молочных продуктов)
- ▶ Ротавирусная инфекция **высококонtagиозна**, о чём свидетельствует быстрое распространение заболевания в окружении больных.
- ▶ После перенесенной инфекции формируется непродолжительный типоспецифический иммунитет.
- ▶ По данным ВОЗ в мире ежегодно умирают от 1 до 3 млн детей.



Патогенные для человека рабдовирусы



Вирусы имеют форму цилиндра с полукруглым и плоским концами, отсюда и их название — *Rhabdoviridae* (греч. *rhabdos* — прут, палка).

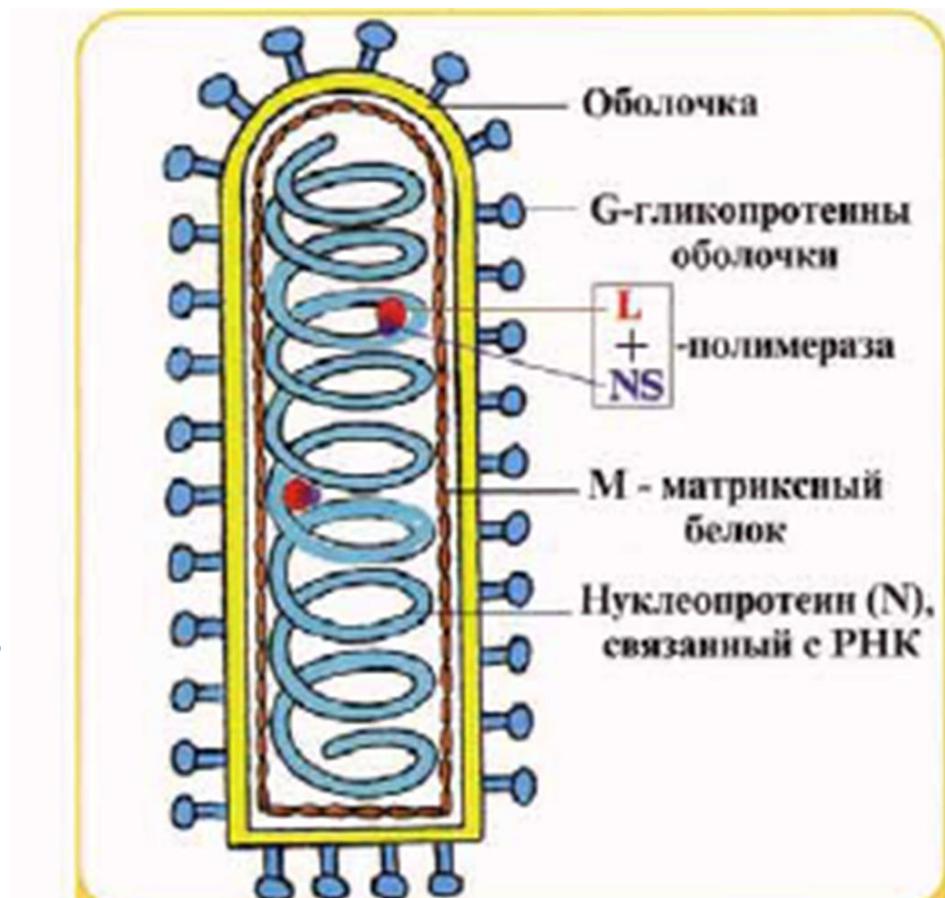
Пулевидная форма характерна для вирусов, поражающих позвоночных, а бациллярная, с округленными концами — для вирусов везикулярного стоматита.

Схема строения вируса бешенства

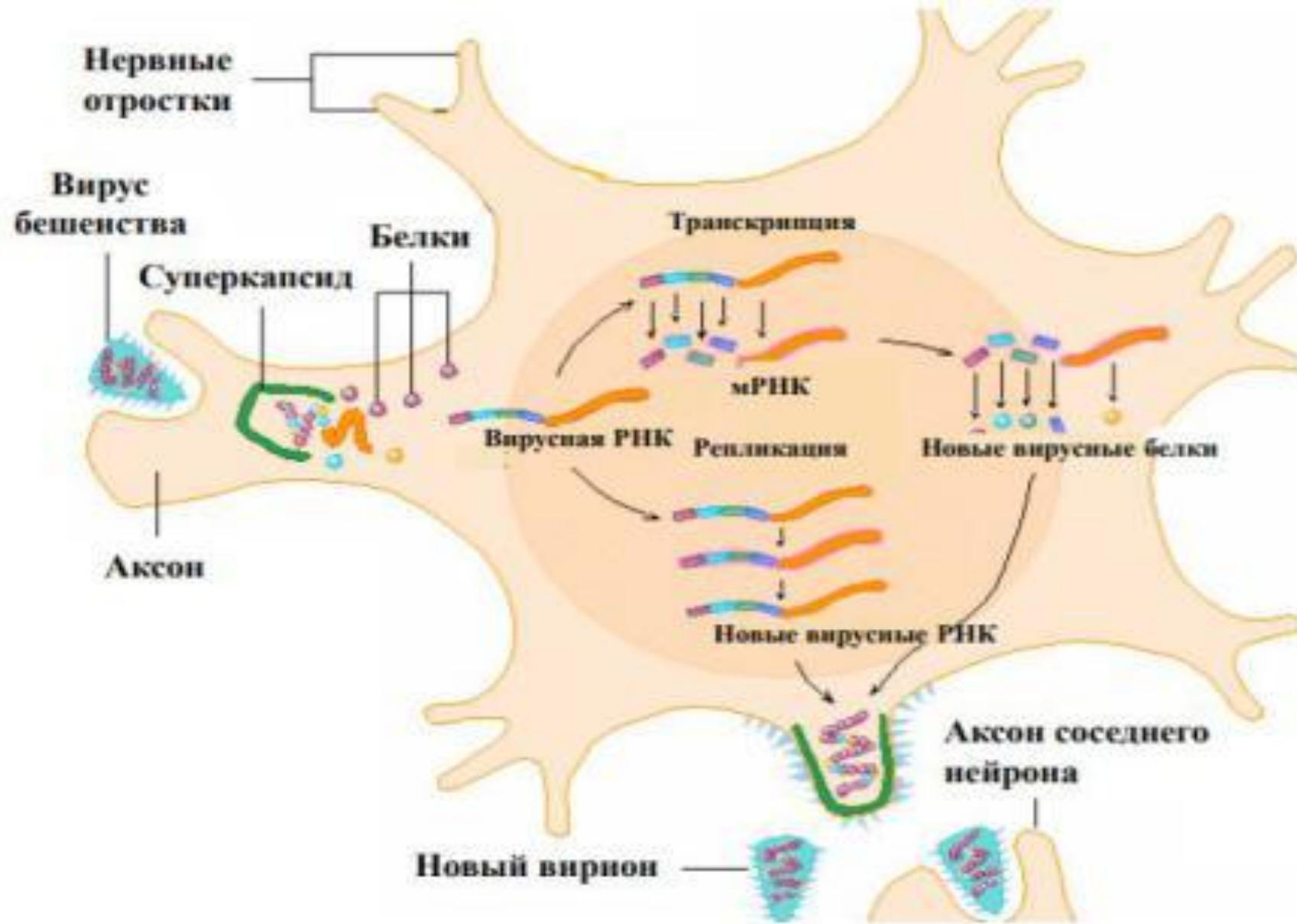
Вирион рабдовирусов состоит из оболочки и рибонуклеопротеина (нуклеокапсида) спиральной симметрии, окруженной липопротеиновой оболочкой с гликопротеиновыми шипами. Рибонуклеокапсид состоит из геномной однонитевой линейной минус-РНК и белков:

N-белка, укрывающего, как чехол, геномную РНК;

L- и P-белка, являющихся полимеразой вириона.



Репродукция рабдовирусов



Вирус бешенства

- Вызывает бешенство (rabies, синонимы – водобоязнь, гидрофобия), развивающееся после укуса или осложнения раны инфицированным животным.
- Поражается ЦНС с развитием симптомов возбуждения, параличом дыхательной и глотательной мускулатуры; заканчивается летально.

Вирус бешенства

- Различают два вириуса бешенства:
 - **дикий** (уличный) вирус, циркулирующий среди животных, патогенный для человека;
 - **фиксированный** (virus fixe), полученный Л. Пастером в качестве антирабической вакцины многократным пассированием дикого вируса через мозг кроликов, утративший патогенность для человека, не образующий включений, не выделяющийся со слюной.
- Оба вириуса идентичны по антигенам.

Бешенство: патогенез

укус или ослонение



первичная репликация

- мышечная ткань
- соединительная ткань



миграция по аксонам периферических нервов



базальные ганглии и ЦНС



репликация в сером веществе с дегенеративным
поражением нейронов



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

ПАТОГЕНЕЗ БЕШЕНСТВА

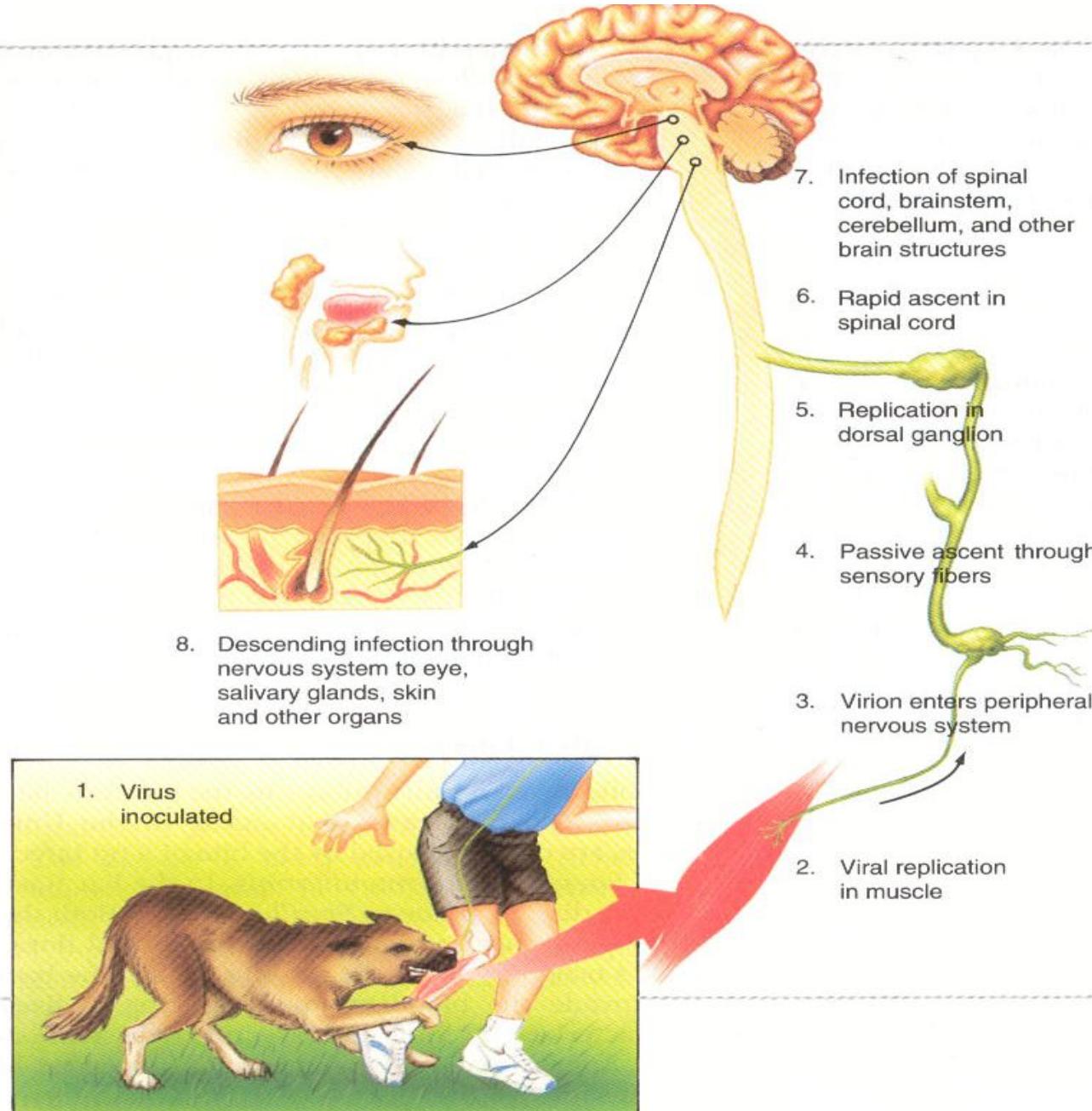


FIGURE 24-10
Pathogenesis of rabies virus infection.

Бешенство: периоды болезни

1. инкубационный (от 7 дней до года)
2. продромальный (1 – 3 дня)
3. период возбуждения (2 – 3 дня, редко – до 6 дней)
4. паралитический период

Общая продолжительность болезни 5 - 14 дней

Животные и люди, пораженные вирусом бешенства



Современные препараты для профилактики бешенства

1. Антирабические вакцины

- вирус выращен в мозговой ткани животных
 - аттенуированные
 - Ферми
 - Хемпта
 - инактивированные
 - Семпла
 - Хемпта-Николича
- вирус выращен на культурах клеток
 - Внуково-32
 - на линии клеток W1-38

2. Антирабический гаммаглобулин

- удлиняет инкубационный период (повышает эффективность вакцинации)
- снижает вероятность развития постvakцинальных осложнений

Вирус везикулярного стоматита

Вирус везикулярного стоматита, относится к семейству *Rhabdoviridae* рода *Vesiculovirus*

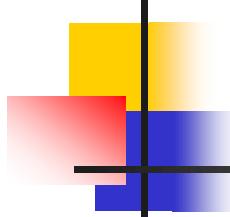
Везикулярный стоматит — вирусная инфекционная болезнь животных (домашний скот и др.), иногда поражающая человека в виде гриппоподобной инфекции. Характеризуется везикулярными высыпаниями на слизистой оболочке рта, горлани, языка, кожи.

Относится к арбовирусам, переносится различными комарами.

Возбудитель выделяют из везикул на культуре клеток и курином эмбрионе. Идентификация вириуса везикулярного стоматита проводится с помощью РИФ, РСК, ИФА.

Лечение симптоматическое.

Специфическая профилактика не разработана.



АДЕНОВИРУСЫ

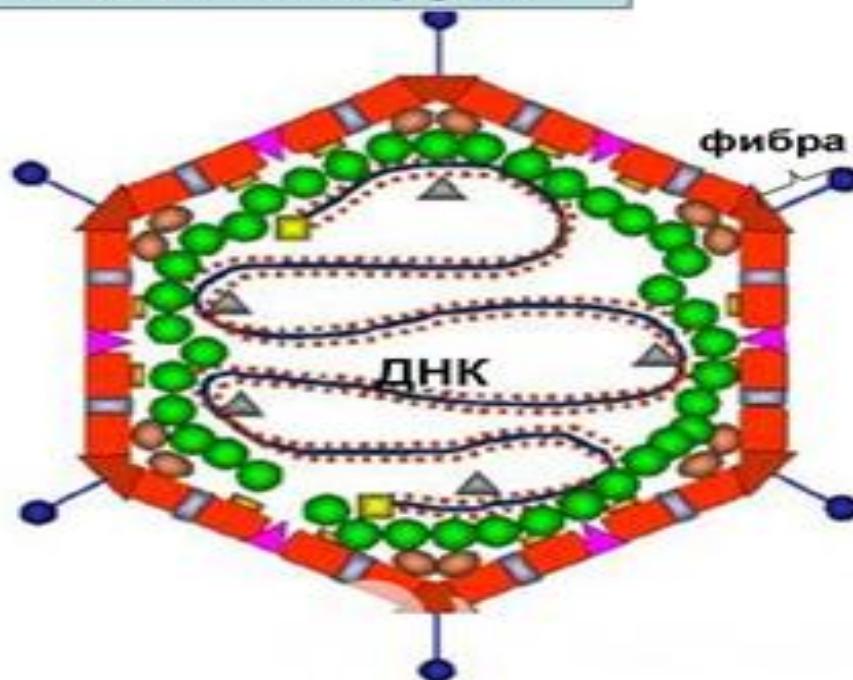
- Семейство включает 4 рода:
- *Mastadenovirus* (вирусы млекопитающих)
- *Aviadenovirus* (вирусы птиц)
- *Atadenovirus* (геном обогащён А-Т парами)
- *Siaadenovirus* (содержит ген сиалидазы)
- 49 из 100 серотипов патогенны для человека
- Вызывают поражения респираторной, гастроинтестинальной и зрительной систем

Вирион не имеет липидной оболочки, икосаэдрический капсид состоит из 252 капсомеров. Геном – линейная двунитевая ДНК, которая образует сердцевину вируса. Аденовирусы вызывают латентную или литическую инфекцию

Структура адено-вируса

Морфологические признаки:

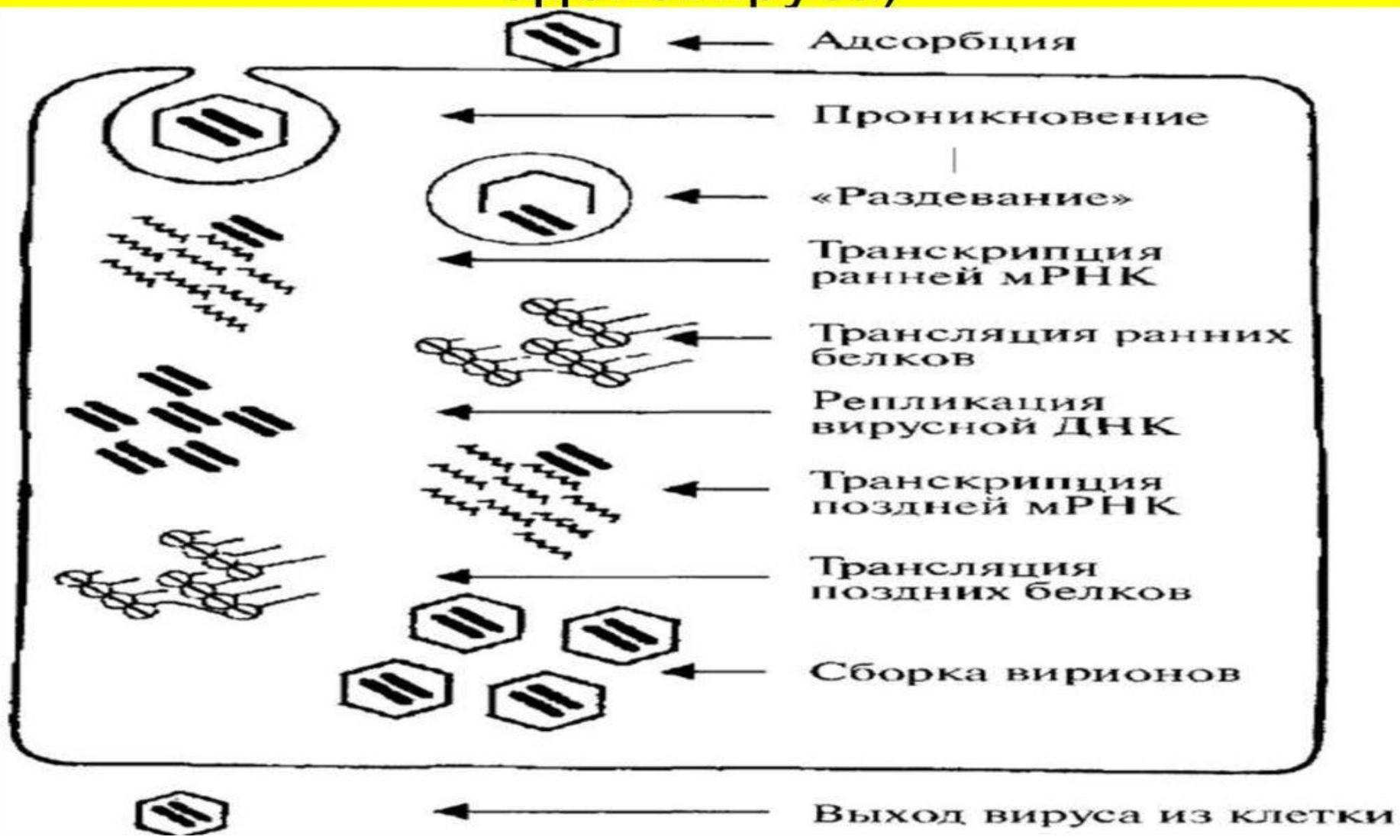
- форма икосаэдра
- тип симметрии – кубический
- содержит ДНК
- вирион состоит из нуклеоида (ДНК+капсомеры)
- нет суперкапсида



Капсид состоит из гексонов и 12-ти пентонов. Пентон состоит из 5 белковых молекул. От каждого пентона отходит гликопротеиновая нить (фибрилла), которая выполняет функцию гемагглютинина и прикрепительного белка. Вирус проникает в клетку эндоцитозом.



Схема репродукции вируса (на примере аденовируса)



Эпидемиология

Источником заражения является больной человек и/или носитель. После перенесённой болезни человек может выделять вирус до 25 дней. Путь передачи — воздушно-капельный.

Восприимчивость высокая, иммунитет типоспецифический. Заболеваемость может быть и в форме эпидемии, и в виде спорадических случаев. Часто болеют организованные детские коллективы — волнообразно, в течение 10-12 дней. Для всех типов аденоовирусов характерно наличие общего комплемент связывающего антигена

Патогенез

- Воротами инфекции являются преимущественно слизистые оболочки верхних дыхательных путей, реже - конъюнктивы. Аденовирусы преимущественно размножаются в слизистой оболочке с характерным постепенным, последовательным вовлечением в патологический процесс нисходящих отделов дыхательного тракта. Репродукция адено-вирусов может происходить в ткани кишечника, лимфатических узлах. Размножение вируса в лимфоидной ткани сопровождается множественным увеличением лимфатических узлов, воспалением лимфатических узлов. Помимо местных изменений, адено-вирусы оказывают общее токсическое действие на организм в виде лихорадки и симптомов общей интоксикации.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ



Клиническая картина

- **Инкубационный период от 1 дня до 2 недель(чаще 5-7 дней).**
- **Заболевание начинается остро, с подъёма температуры.**
- **Тетрада симптомов: ринит — фарингит — конъюнктивит — лихорадка.**
- **Также отмечаются симптомы общей интоксикации — слабость, вялость, головная боль, отсутствие аппетита, сонливость.**

**РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ –
кашель, насморк, температура, боли в
горле, пневмонии (10-20% всех пневмоний)**

**ГЛАЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ – серотипы 3 и 7-
фарингоконъюнктивальная лихорадка,
эпидемический конъюнктивит, кератит**

ГАСТРОЭНТЕРИТЫ -40 и 41 серотипы

**ДРУГИЕ ИНФЕКЦИИ – после
трансплантации могут развиваться
пневмонии, у больных СПИДом
гастроинтестинальные инфекции**

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

- Вирусологический метод: отделяемое носоглотки, зева, конъюнктивы, фекалии культивируют на культуре эпителиальных клеток человека (ЦПД, внутриядерные включения - индикация).
- Идентификацию вирусов проводят РИФ, ИФА, РСК, РН
- Серологический метод: определяют нарастание титра АТ в сыворотке крови с помощью РСК, РН, РНГА
- ДНК вируса выявляют с помощью ПЦР

Семейство Herpesviridae

Герпес-вирусы (Herpesviridae от греч. herpes — ползучий) — семейство крупных оболочечных ДНК-содержащих вирусов, вызывающих поражения ЦНС, кожи, слизистых оболочек и внутренних органов

История открытия и изучения:

1911г- Араго в содержимом пузырьков открыл элементарные тельца varicelle-zoster (тельца Араго).

1934г – Каудри обнаружил тельца включений вируса простого герпеса в пораженных клетках.

1956г – на культуре фибробластов человека выделен ЦМВ.

1964г – Эпштейн с соавт. из лимфомы Беркитта выделили вирус.

1986 г – Р.Галло открыл вирус 6 типа.

1990 г - Френкель выделили вирус 7 типа

1994 г - из саркомы Капоши больного СПИДом выделен вирус 8 типа.

Патогенные для человека герпесвирусы



Популяции герпесвирусов

Классификация герпесвирусов и тропизм

Подсемейство	Продолжительность цикла репродукции	Цитопатогенное действие	Преимущественная локализация латентной инфекции
α-герпесвирусы (ВПГ1,2; З-варицелла зостер)	Короткий	Быстрое	Нервные ганглии
β-герпесвирусы (СМВ, ВГЧ-6, ВГЧ-7)	Длинный	Медленно прогрессирующее	Различные ткани
γ-герпесвирусы (ЭБВ и ВГЧ-8)	Изменчивый	Изменчивое	Лимфоидные ткани

Подсемейство	Общепринятое название	Тип	Локализация	Клиническое проявление
α-герпесвирусы	Вирус простого герпеса 1 типа	ГВЧ-1	Ганглии тройничного нерва	Оральный герпес, офтальмогерпес, энцефалит
	Вирус простого герпеса 2 типа	ГВЧ-2	Ганглии крестцово-подвздошного сочленения	Генитальный герпес, менингоэнцефалит
	Вирус ветряной оспы (опоясывающего герпеса)	ГВЧ-3	Спинно-мозговые корешки	Ветряная оспа (ветрянка), опоясывающий герпес (лишай)
β-герпесвирусы	Цитомегаловирус	ГВЧ-5	Лейкоциты, эпителий, слюнные железы, почечные канальцы	Цитомегалия, поражение ЦНС, ретиниты, пневмонии, гепатиты, генерализированная форма
	Герпесвирус человека 6 типа	ГВЧ-6	В-лимфоциты	Внезапная экзантема у младенцев (до 2х лет), синдром хронической усталости
	Герпесвирус человека 7 типа	ГВЧ-7	Клетки крови, слюны	Внезапная экзантема
γ-герпесвирусы	Вирус Эпштейна-Барр	ГВЧ-4	В-лимфоциты, эпителий носоглотки	Инфекционный мононуклеоз, лимфома Баркитта, назофарингеальная карцинома, В-клеточная лимфома
	Герпесвирус человека 8 типа	ГВЧ-8	Неизвестна	Саркома Капоши, Болезнь Кастлемана

Структура. Вирион герпесвируса имеет овальную форму диаметром 150–200 нм. В центральной части вириона находится двунитевая линейная ДНК, окруженная икосаэдрическим капсидом, состоящим из 162 капсомеров. Снаружи вирус окружает оболочка с гликопротеиновыми шипами, сформированными из внутреннего слоя ядерной мембраны клетки. Пространство между капсидом и оболочкой называется тегументом (содержит вирусные белки и ферменты, необходимые для инициации репликации). Геном — двунитевая линейная ДНК. Она состоит: у ВПГ и ЦМВ — из двух фрагментов: короткого S и длинного L, каждый из которых у ВПГ заключен между двумя наборами инвертированных повторов, позволяющим геному рекомбинировать с образованием 4 изомеров; у VZV ДНК также состоит из двух фрагментов: короткого S и длинного L, но содержит один набор инвертированных повторов, поэтому формируются две изомерные формы.

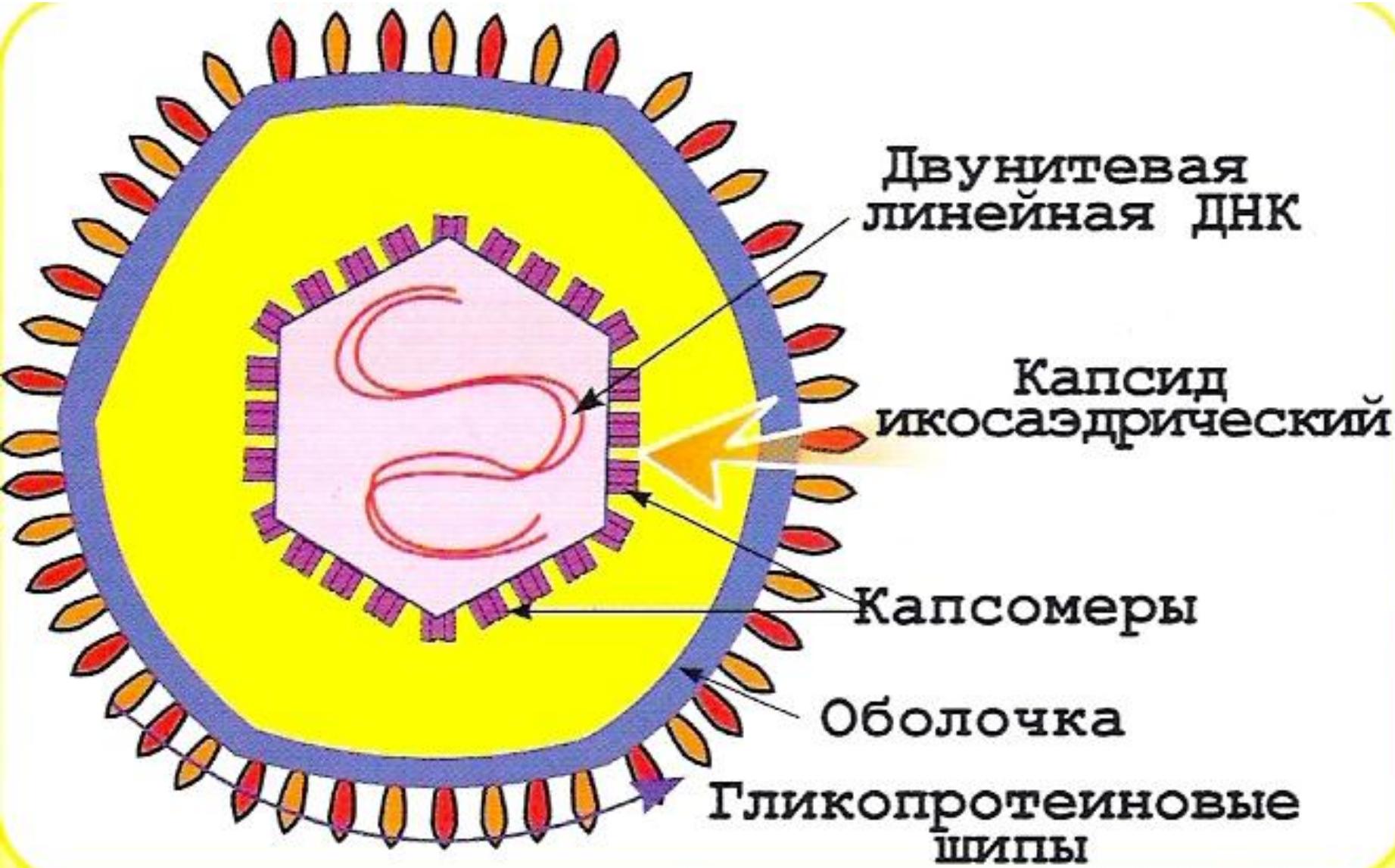
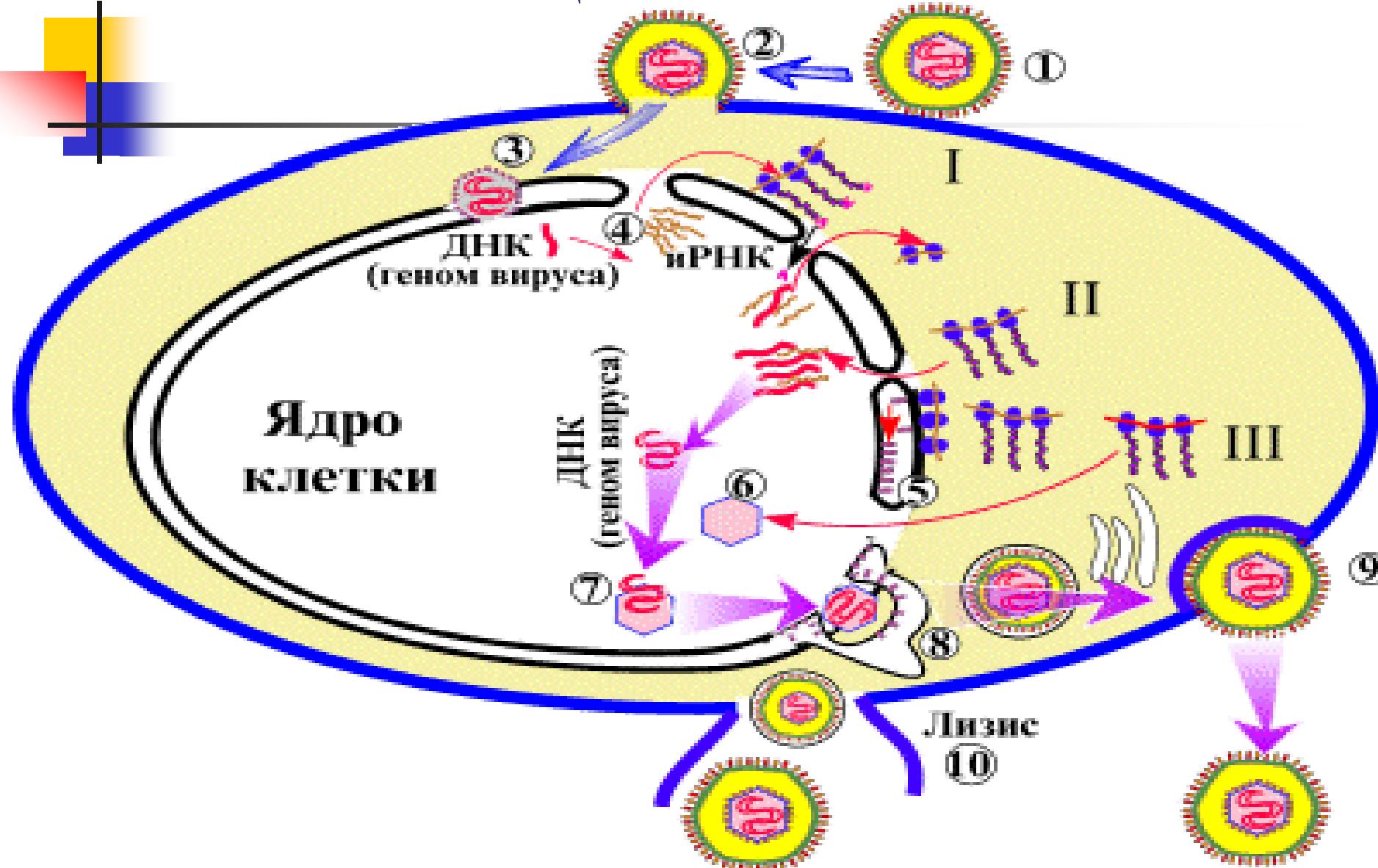


Рис. 4.3. Схема строения вируса герпеса (вирус с двунитевой линейной ДНК)

РЕПЛИКАЦИЯ ГЕРПЕСВИРУСОВ



Особенности репродукции семейства

- "Стадии репродукции вируса герпеса".
- 1 - адсорбция вируса на клетке путем взаимодействия вируса с рецепторами на мембране клетки ;
- 2 - проникновение вируса в клетку;
- 3 - вирус внутри вакуоли клетки;
- 4 - "раздевание" вируса;
- 5 - репликация вирусной нуклеиновой кислоты в ядре клетки;
- 6 - синтез вирусных белков на рибосомах клетки;
- 7 - формирование вируса;
- 8 - выход вируса из клетки путем почкования.

Herpesviruses

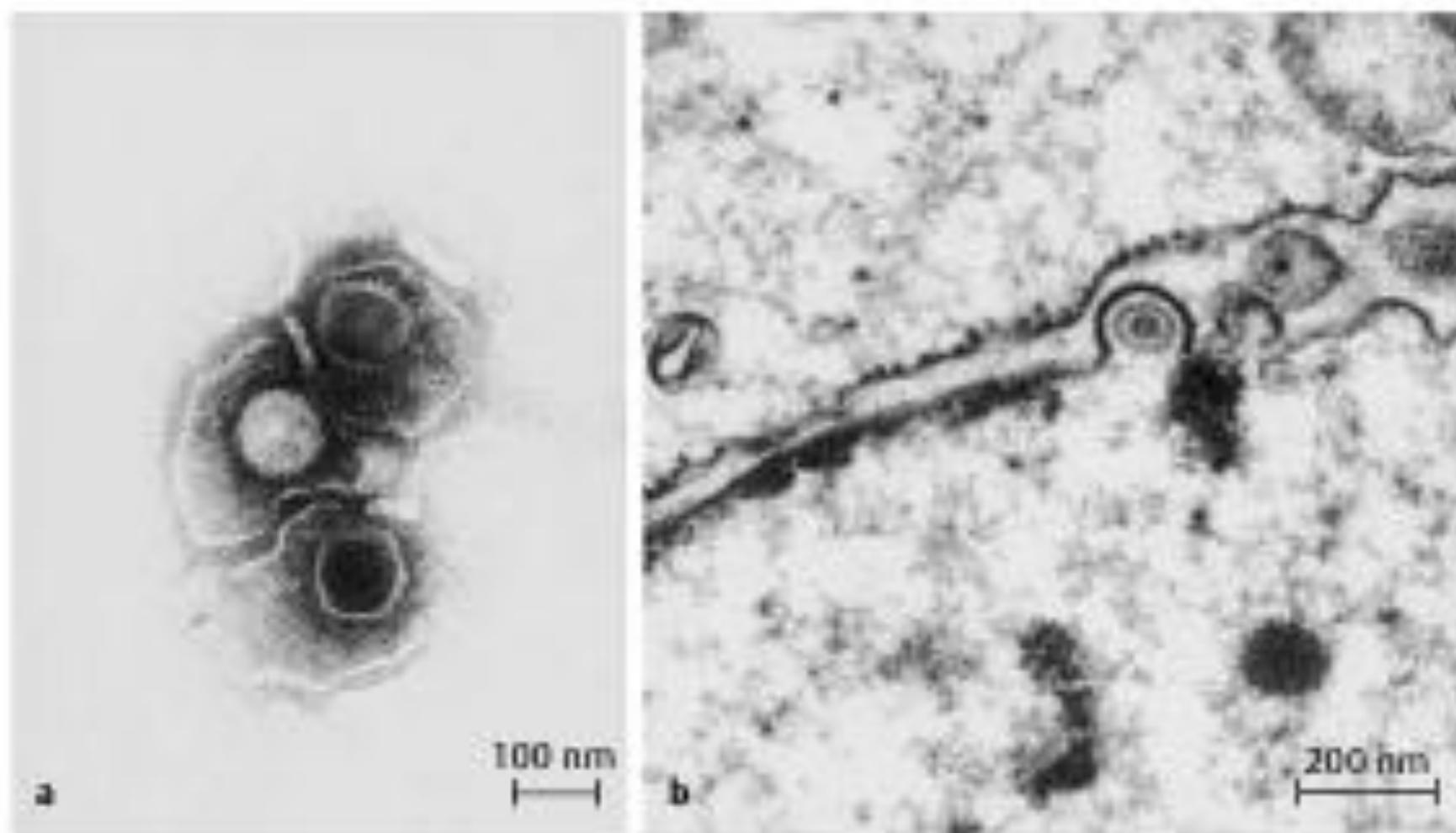
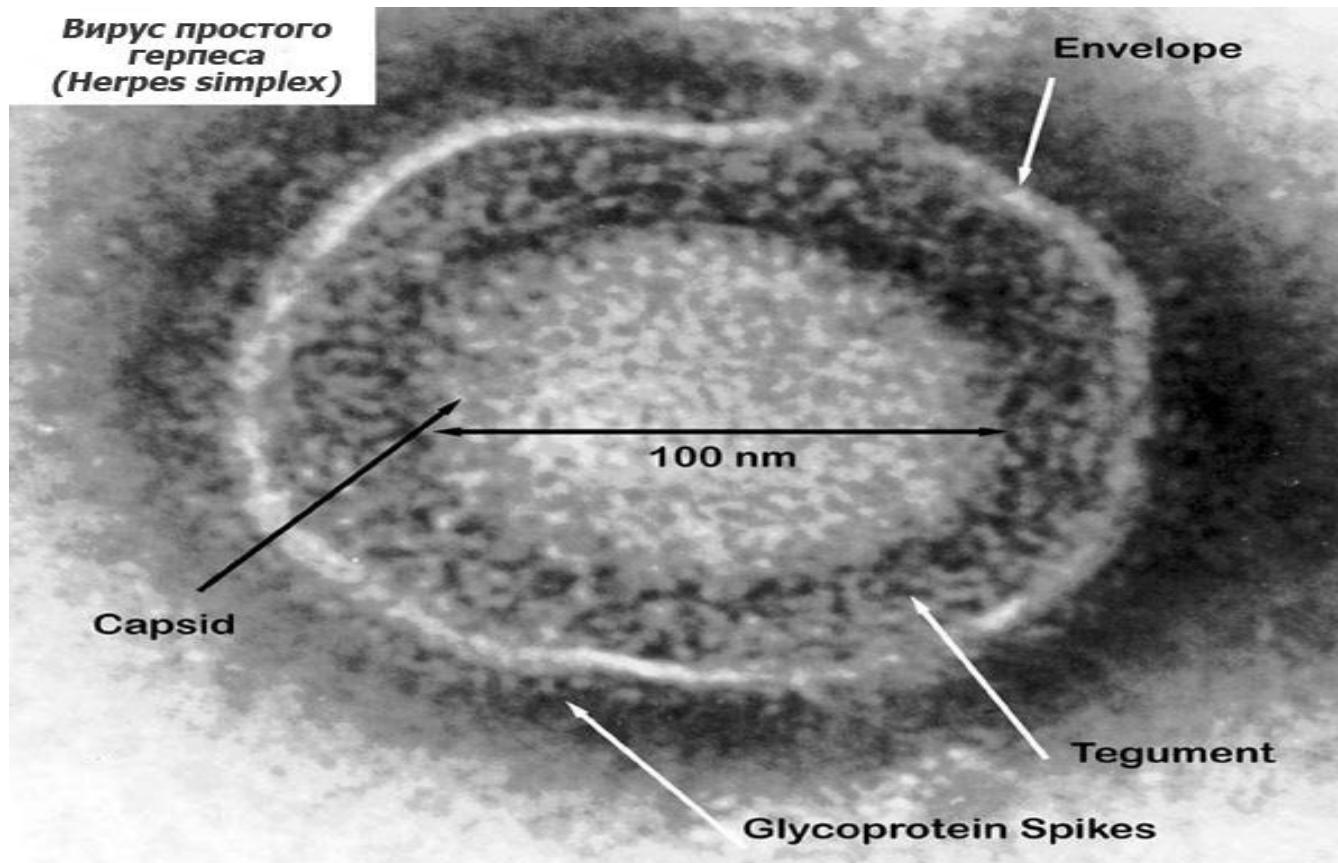


Fig. 8.4 a With envelope, b in the nucleus of the host cell; envelope formation at the nuclear membrane. The naked virion measures 100 nm and the virus with its envelope up to 200 nm.

Вирус простого герпеса

- относится к роду Simplexvirus.
- Вызывает простой герпес (*herpes simplex*), характеризующийся везикулезными высыпаниями на коже, слизистых оболочках, поражением центральной нервной системы и внутренних органов, а также пожизненным носительством (персистенцией) и рецидивами болезни.
- существует в организме в латентной форме до момента реактивации.
- Вирус простого герпеса включает два типа:
 - ВПГ-1 поражает область рта, глаз, ЦНС
 - ВПГ-2 — гениталии.

Электронограмма ультратонкого среза ВПГ

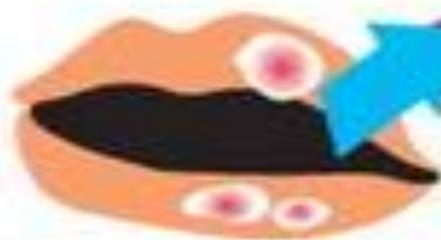


ВГЧ-1	Вирус простого герпеса-1 (ВПГ-1)	α (Alpha)	Мукозный эпителий	Оральный герпес , офтальмогерпес, энцефалит
ВГЧ-2	Вирус простого герпеса-2 (ВПГ-2)	α	Мукозный эпителий	Половой герпес , менингоэнцефалит
ВГЧ-3	Вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (ВВО)	α	Мукозный эпителий	Ветряная оспа и опоясывающий герпес (лишай)

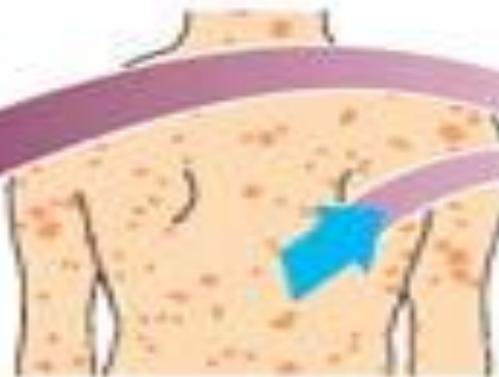
	HSV-1	HSV-2
Локализация	Выше талии	Ниже талии
Передача	Респираторной секрецией и слюной	Половой контакт
Латентная инфекция	Тригерминальный ганглий	Люмбальные и сакральные ганглии
Клиника	Гингивостоматит, кератоконъюнк- тивит, энцефалит, пневмония	Половой герпес неонатальный герпес, асептический менингит

- На начальном этапе инфекции вирусы размножаются в клетках кожи или слизистой, мигрируют к нейронам и переходят в латентное состояние в чувствительных клетках ганглиев
- типичные повреждения кожи – везикулы, содержащие серозную жидкость, наполненную вирусными частицами. В основании повреждения обнаруживаются гигантские многоядерные клетки

Простой
герпес —
первичная
инфекция



«Варицелла зостер» —
ветряная оспа



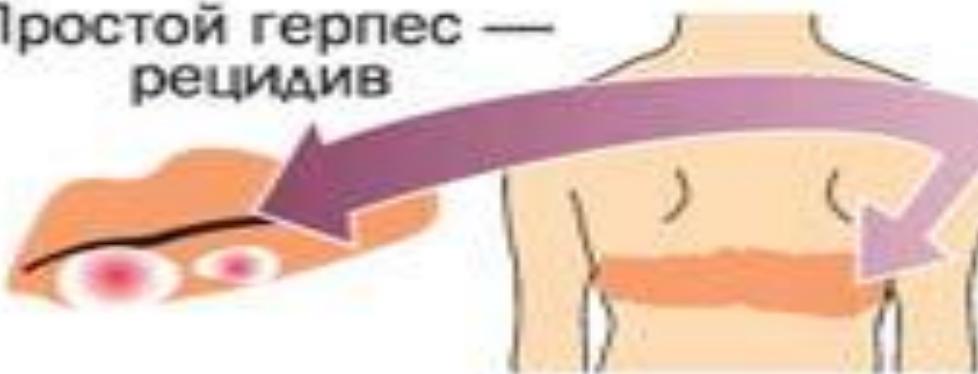
«Варицелла зостер» — Нейрон
в спинном
ганглии



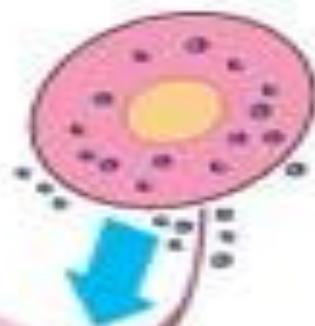
Переход
вируса
в ганглий

А

Простой герпес —
рецидив



«Варицелла зостер» — периферическому
нерву



Б

«Варицелла зостер» — опоясывающий герпес

Герпети ческие высыпа ния на губах

Herpes labialis



Fig. 8.5 Following the initial infection, herpes simplex viruses (HSV) persist in the latent state in nerve cells of the CNS. When reactivated, they travel down the axons of these cells to the periphery, where they cause the typical vesicular exanthem.



FIGURE 14-2. Cold sore caused by herpes simplex virus. (Courtesy of Dr. Hermann and the Centers for Disease Control and Prevention [CDC].)

Герпетические поражения глаз и кожи



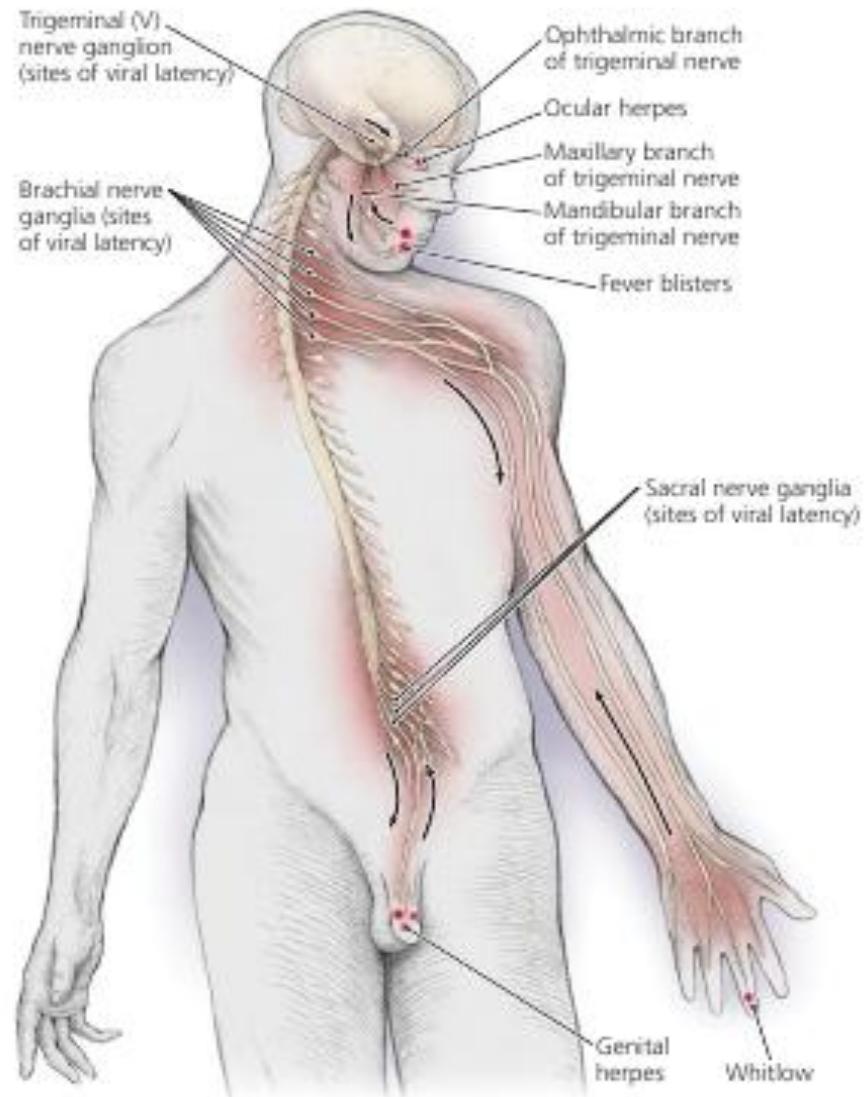
(a)



(b)

▲ **Figure 24.12** Herpes lesions of the eyes and skin. (a) Ophthalmic or ocular herpes results from reactivation of latent viruses in the trigeminal ganglion. (b) A whitlow on a health provider's finger, resulting from the entry of herpesvirus through a break in the skin of the finger. How can health care providers protect themselves from a whitlow?

Органы, поражаемые ВПГ2

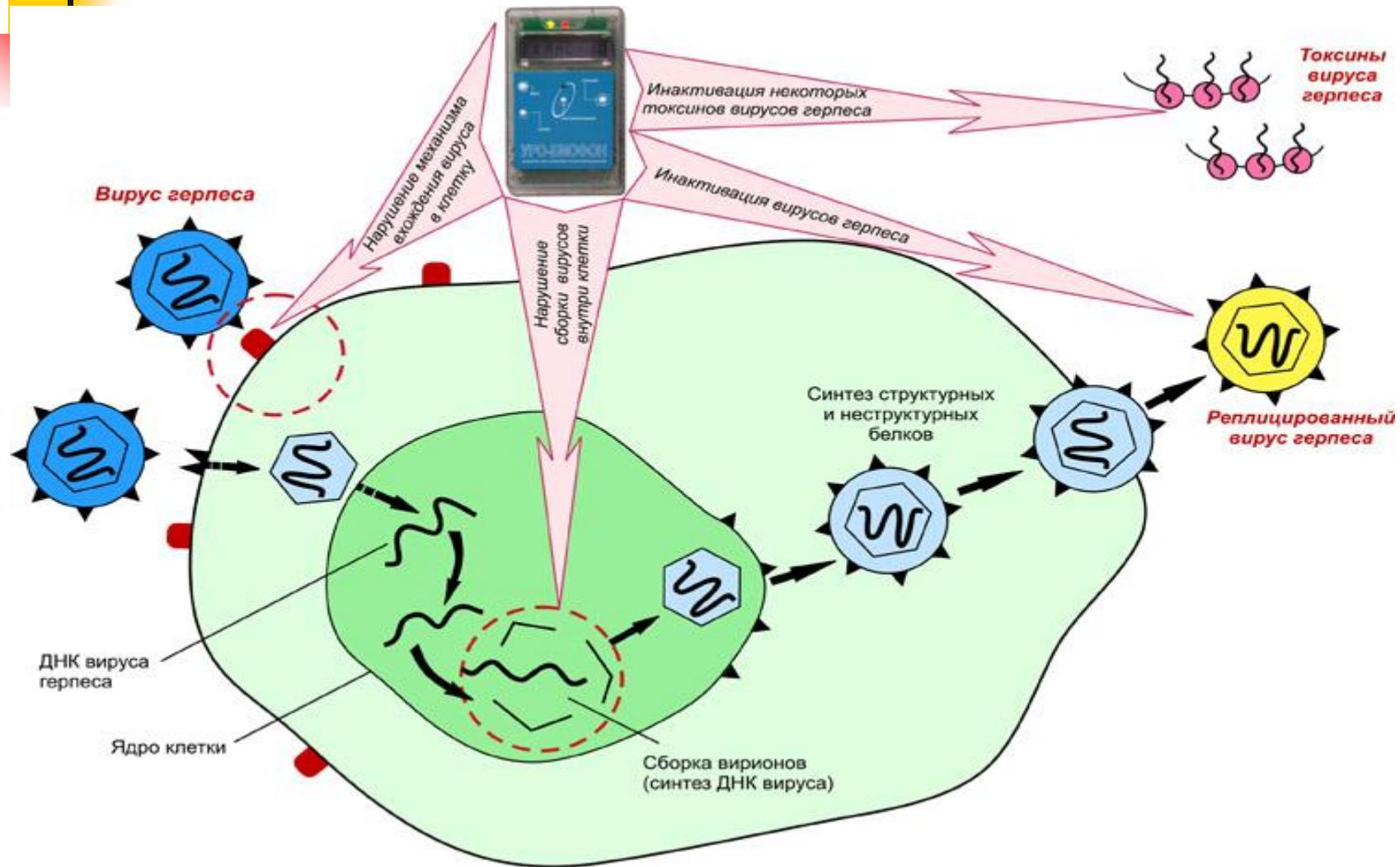


▲ **Figure 24.11** Sites of events in genital herpesvirus infections. Infections occur when herpesviruses invade the lips, the genitalia, or broken skin. Viruses may remain latent for years in the trigeminal, brachial, or sacral ganglia before traveling down nerve cells to cause recurrent symptoms in the lips, genitalia, fingers, or eyes. What factors

Микробиологическая диагностика простого герпеса

- Исследуют содержимое герпетических везикул, слону, соскобы с роговой оболочки глаз, кровь, сперму, мочу, цереброспинальную жидкость и мозг при летальном исходе.
- 1. **В мазках**, окрашенных по Романовскому—Гимзе, наблюдают синцитий — гигантские многоядерные клетки с увеличенной цитоплазмой и внутриядерными включениями Каудри.
- 2. **Заражают** культуру клеток HeLa, Нер-2, человеческих эмбриональных фибробластов. Проводят внутри-мозговое заражение куриных эмбрионов или мышей-сосунков, у которых развивается энцефалит.
- **Идентификация вируса:** РИФ и ИФА с использованием моноклональных антител; ПЦР.
- **Серодиагностику** проводят с помощью РСК, РИФ, ИФА и РН по нарастанию титра антител (IgM.IgG).

Лечение





Как передается простой герпес (герпес губ)

контактным путем
(например, при поцелуях)



через предметы обихода
воздушно-капельным путем

Лечение



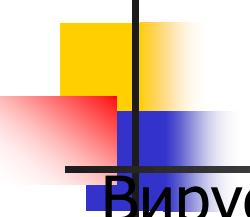
Использование специальных препаратов и мазей, которые избирательно блокируют процесс репликации **вирусной ДНК** и размножение вирусных частиц



Раннее применение противовирусных препаратов позволяет значительно снизить локальное поражение кожи и слизистых оболочек, снижает зуд и раздражение



Позднее применение не оказывает существенного влияния на течение болезни. При частых обострениях данной вирусной инфекции (более 6 вспышек за год) назначают супрессивную терапию с использованием препаратов системного действия



Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса

Вирус получил название Varicella-zoster virus (VZV), или вирус герпеса человека типа 3, относится к семейству *Herpesviridae* роду *Varicellovirus*

Вирус вызывает две болезни (ветряную оспу и опоясывающий лишай).

Ветряная оспа (varicella) встречается главным образом у детей, протекает с лихорадкой, интоксикацией, сыпью в виде везикул с прозрачным содержимым.

Опоясывающий герпес (herpes zoster), или опоясывающий лишай, — эндогенная инфекция взрослых, перенесших в детстве ветряную оспу.

Болезнь проявляется в виде везикулезной сыпи по ходу нервов

Ветряная оспа



Ветрянка
(ветряная оспа)



Острое вирусное заболевание с воздушно-капельным путём передачи. Обычно характеризуется лихорадочным состоянием, папуловезикулезной сыпью с доброкачественным течением. Вирус является причиной двух клинически несходных заболеваний: ветряной оспы, возникающей преимущественно в детском возрасте, и опоясывающего герпеса. Иммунитет при ветряной оспе обуславливает невосприимчивость к новому заражению и не обеспечивает удаление вируса из организма. Вирус пожизненно пребывает в спинальных ганглиях, ядрах черепно-мозговых нервов, которые связаны с зонами кожи, наиболее пораженных при первичной инфекции. Повторная активация вируса происходит в условиях ослабленного иммунитета в виде опоясывающего герпеса.

Ветряная оспа: патогенез

■ аэрозольный

■ контактный



первичная репликация в эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей



лимфатические сосуды



кровь



вторичная репликация в эпителиальных клетках кожи и слизистых оболочек всего организма

■ высыпания на коже и слизистых

мацерация пузырьков



передача вируса

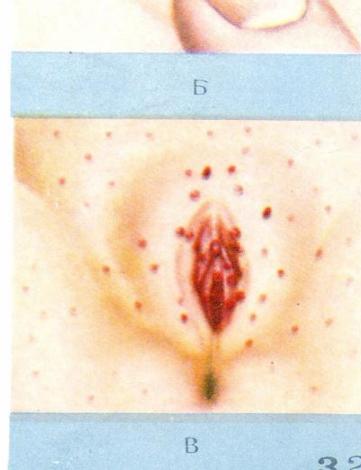
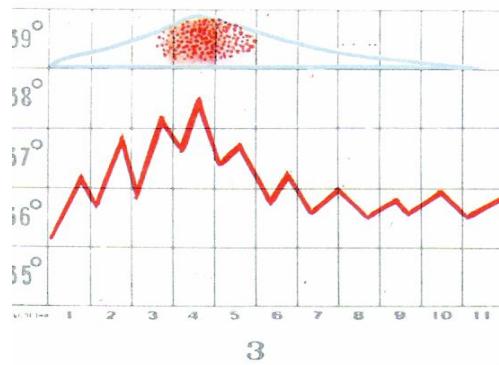
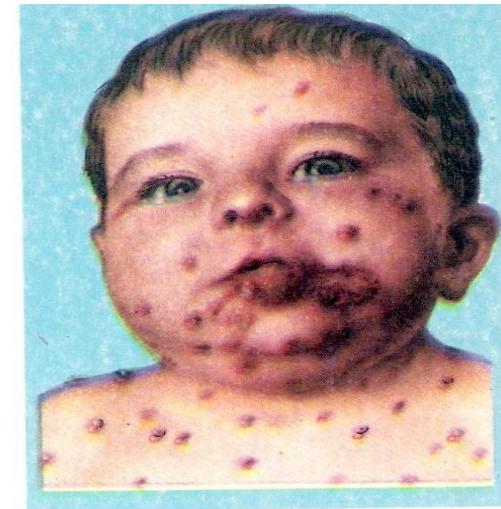
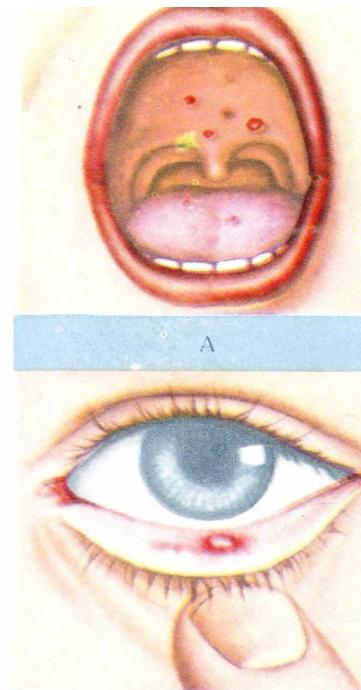
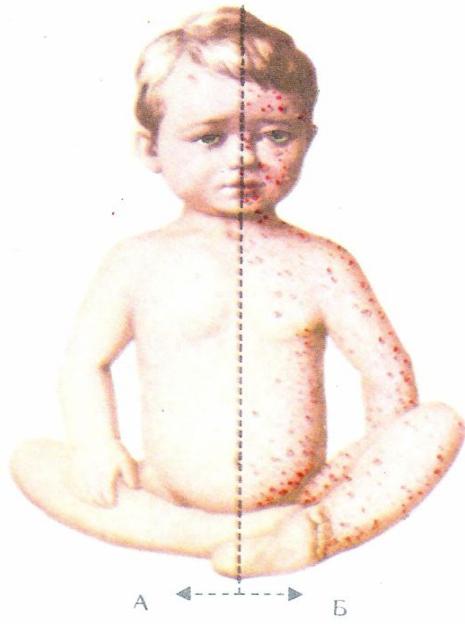
трансплацентарно

(в первый триместр беременности)

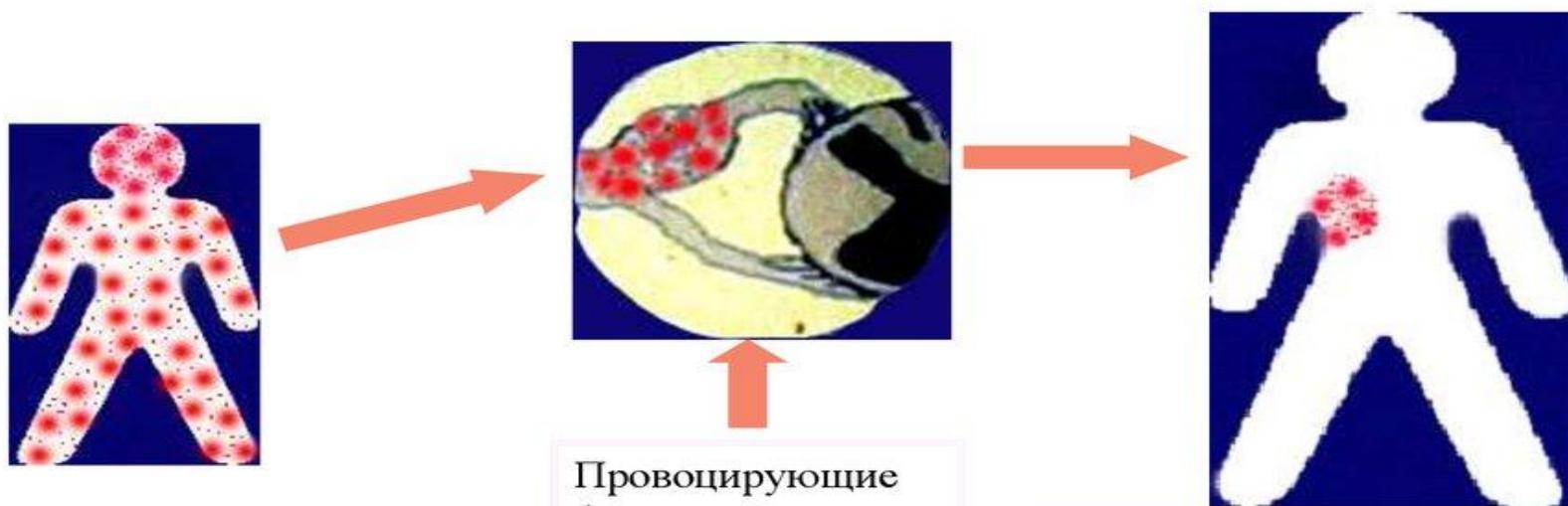


патология плода

Клинические проявления ветряной оспы



Реактивация вируса варicелла-зостер



Ветряная оспа (первичное проявления ВВЗ)

ВВЗ проникает в спинной ганглий и переходит в латентное состояние

Провоцирующие факторы

Латентный период.
Может длиться всю жизнь

При реактивации вирус мигрирует по сенсорным нервам, вызывая Herpes zoster на одной стороне тела

Опоясывающий герпес

— Herpes zoster —



Fig. 8.6 The varicella zoster viruses (VZV) persist in the latent state in spinal ganglia cells. When reactivated, they cause dermal efflorescences in the corresponding dermatome.

Внутриутробная ветряная оспа

1. Инфицирование в ранние сроки беременности

- **Патология ЦНС** – микроцефалия, гидроцефалия, корковая атрофия
- **Патология глаз** – гипоплазия дисков зрительных нервов, хориоретинит, врожденная катаракта, синдром Горнера
- **Поражение скелета** – гипоплазия конечностей, множественные контрактуры
- **Патология внутренних органов** – гидронефроз, кишечный фиброз, диафрагмальный паралич

2. Инфицирование в поздние сроки беременности

- **Общеинфекционный синдром** – более выражен при заболевании беременной непосредственно перед родами
- **Везикулезная экзантема**
- **Поражение внутренних органов(дисеминированная форма)** – пневмония, миокардит, нефрит, этероколит



ВРОЖДЕННАЯ ВЕТРЯНАЯ ОСПА

- развивается при инфицировании в первые 4 месяца беременности
- клинически проявляется недоразвитием конечностей из-за рубцов, патологией глаз, отставанием в психомоторном развитии;
- при инфицировании за 5-6 дней до родов у ребенка симптомы заболевания могут проявиться сразу после рождения;
- при заболевании беременной непосредственно перед родами ветряная оспа у новорожденного проявляется на 5-10-й день жизни.

Микробиологическая диагностика ветряной оспы и опоясывающего герпеса

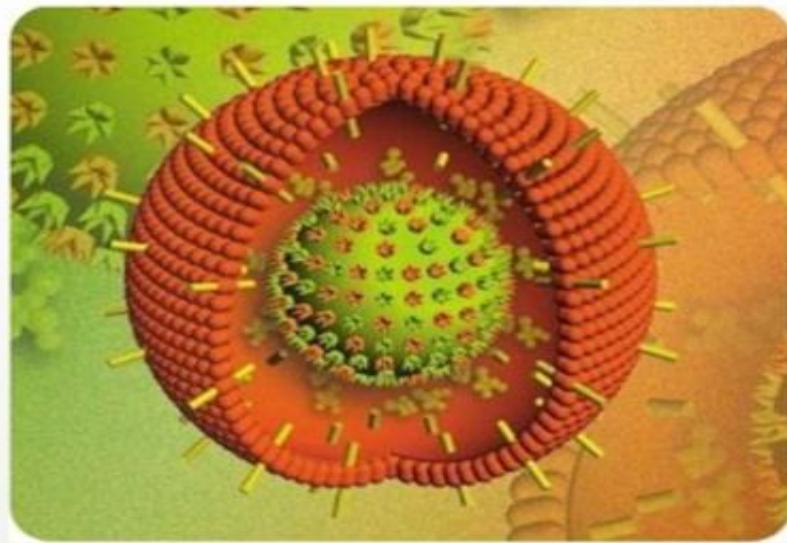
- Исследуют содержимое высыпаний, отделяемое носоглотки и кровь.
- Вирус выявляют в мазках-отпечатках, окрашенных по Романовскому—Гимзе, **по образованию синцития и внутриядерных включений**.
- Вирус **растет** (после длительного инкубационного периода) в человеческих диплоидных фибробластах.
- Идентифицируется вирус в РИФ, РСК, ИФА и реакции нейтрализации.
- При серодиагностике применяют ИФА, РСК и реакцию нейтрализации.

ГВЧ-4 (вирус Эпштейн-Барр)

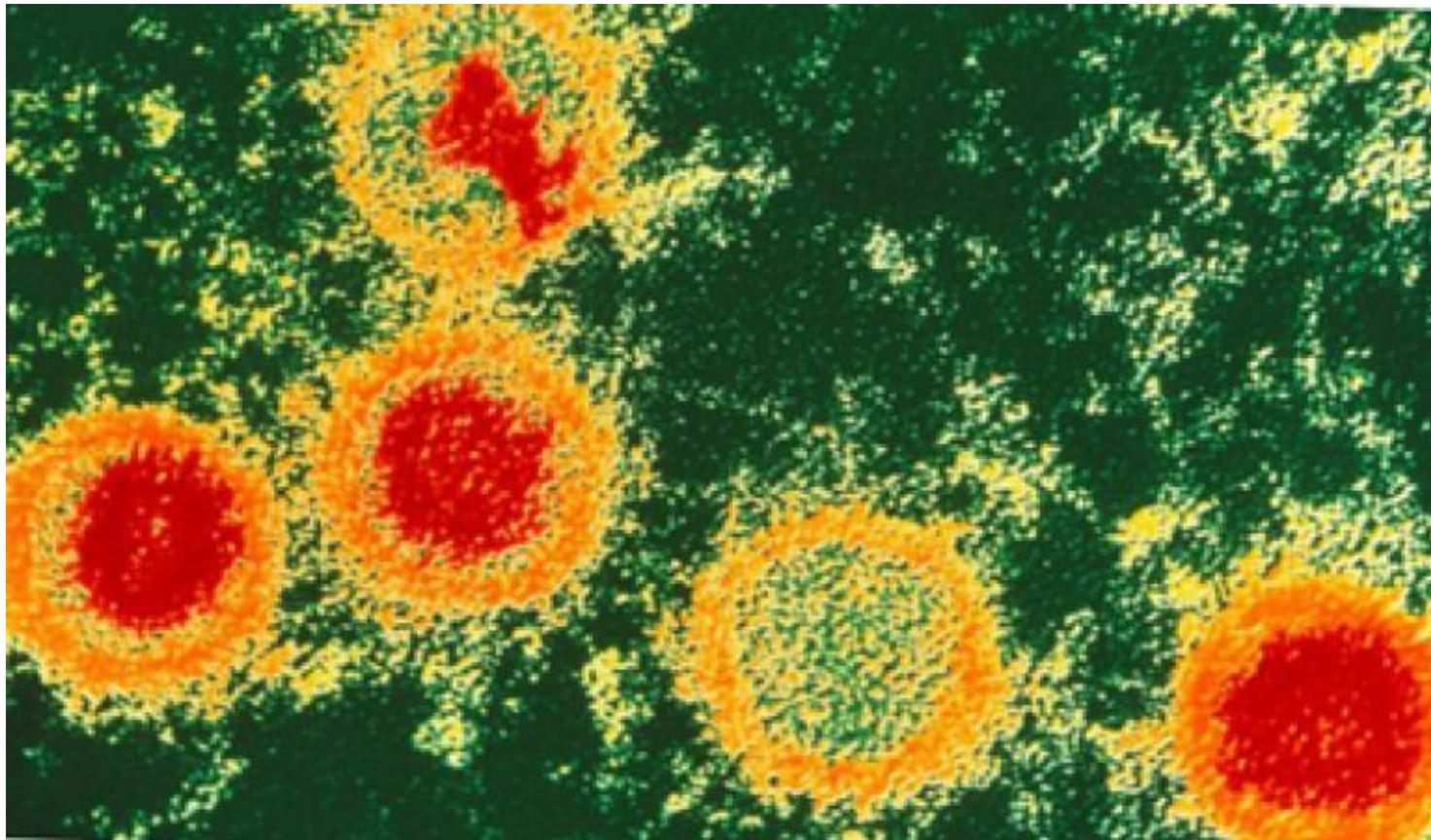
Этиология

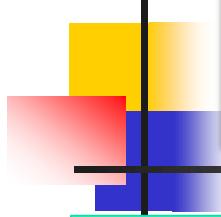
Эпштейн-Барр- вирус:

- содержит ДНК
- диаметр 120-150 нм
- содержит антигены:
 - капсидный (VCA),
 - ядерный(EBNA),
 - ранний (EA)
 - мембранный (MA) .
- вызывает пролиферацию поврежденных клеток
- неустойчив во внешней среде
- этиологический фактор саркомы и носоглоточной карциномы , В-клеточной лимфомы



Электронограмма ультратонкого среза ВЭБ





Gamma-herpesvirinae

- Вирус Эпштейн-Барр (ЭБВ) инфицирует главным образом лимфоидные клетки, преимущественно В-лимфоциты
- ЭБВ передается через слюну
- Начальная инфекция – в ротоглотке, потом проникает в кровь, где инфицирует В-лимфоциты
- Т-лимфоциты реагируют против инфицированных В-лимфоцитов
- ЭБВ становится латентным в В-лимфоцитах

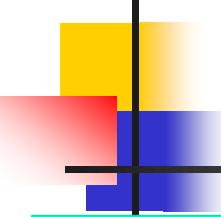
Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) – наиболее частая этиологическая причина острого инфекционного мононуклеоза.

Мишень - В-лимфоциты с CD-21 рецептором.

Пролиферация и поликлональная активация инфицированных В-лимфоцитов приводит к избыточному синтезу и секреции гетерофильных антител и разрушению клеток-продуцентов с образованием «атипичных мононуклеаров».



Сохраняется в В-лимфоцитах, поддерживая латентную инфекцию.



Gamma-herpesvirinae

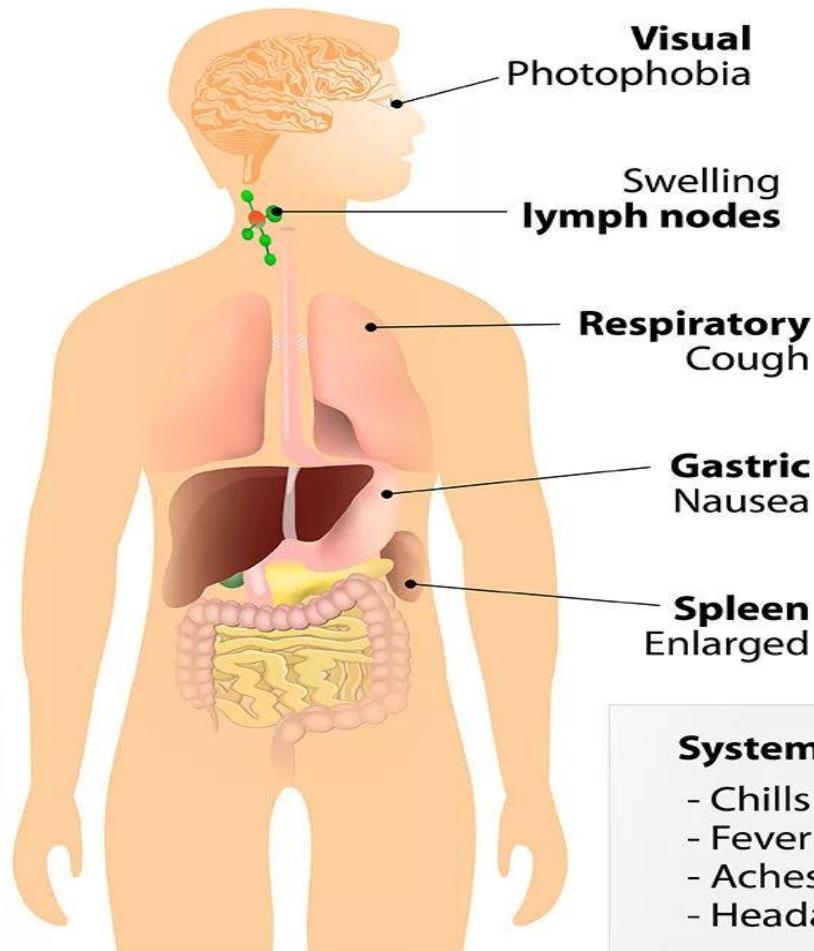
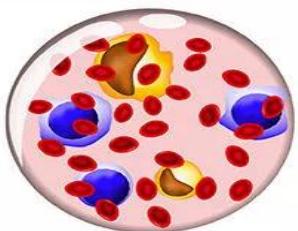
- ЭБВ вызывает инфекционный мононуклеоз, который характеризуется:
- Лихорадкой, острым горлом, лимфоаденопатией, спленомегалией
- ЭБВ связан с развитием лимфомы Беркитта, у детей в Африке и назофарингиальной карциномой, которая встречается в некоторых популяциях в Китае

Mononucleosis

**Whitish coating
on the tonsils**



**Atypical white
blood cell**



Systemic:

- Chills
- Fever
- Aches
- Headache



Лимфома Беркитта

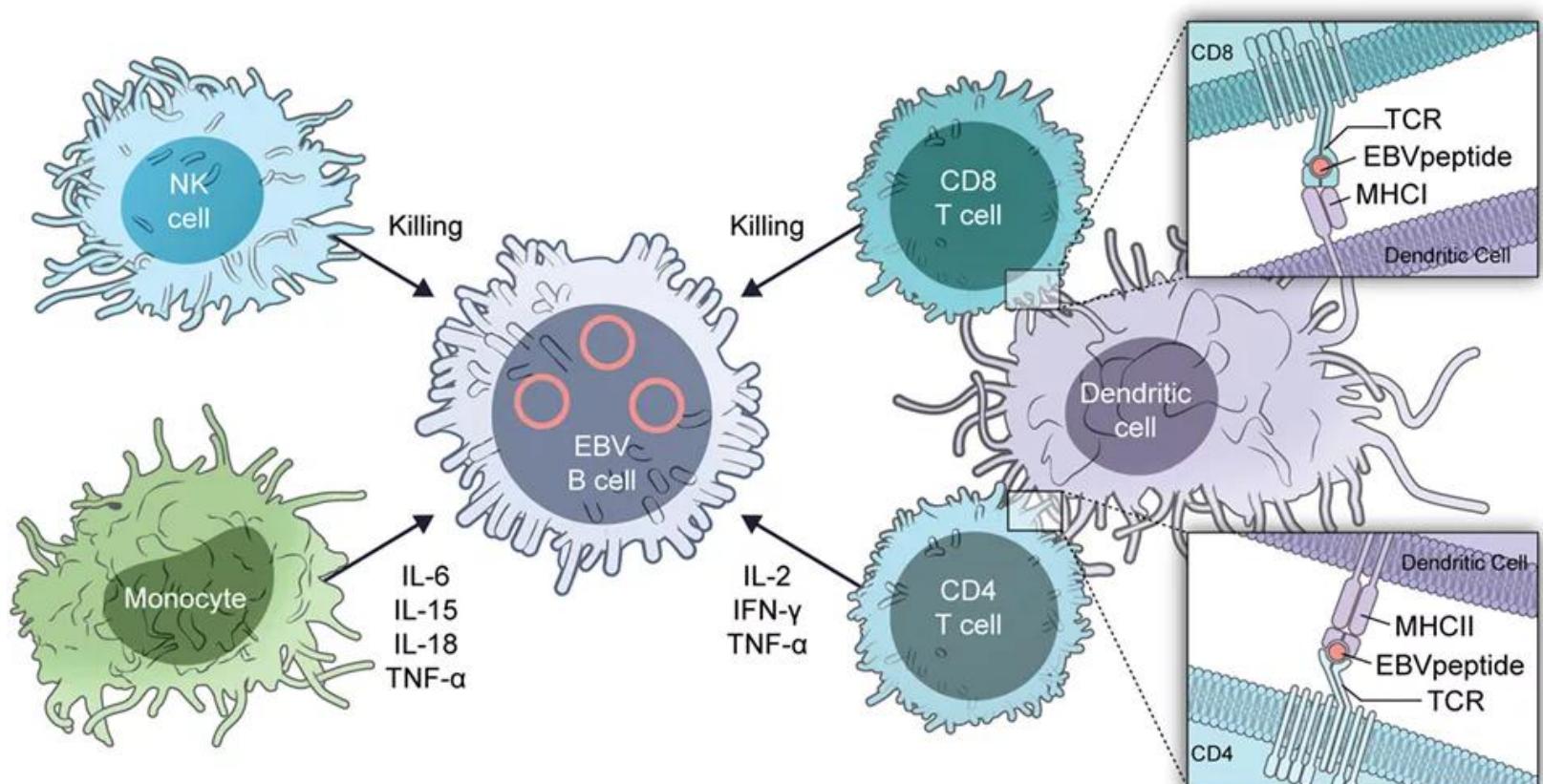


Burkitt's lymphoma (shown)
Chronic fatigue syndrome*
Nasopharyngeal cancer

Волосистая лейкоплакия



Клетки иммунной системы, важные для борьбы с В-клетками, инфицированными вирусом Эпштейна-Барра (EBV).



Микробиологическая диагностика ВЭБ-инфекции

- ❖ Исследуют кровь, грудное молоко, мочу, слюну, отделяемое цервикального канала и спинномозговую жидкость
- ❖ Инфицированные клетки в организме человека характеризуются увеличенными размерами и внутриядерными включениями в виде «глаза совы» при окраске гематоксилином и эозином.
- ❖ Вирус выделяют в **культуре клеток**
- ❖ **Идентификацию** проводят с помощью ПЦР, а также в РИФ и ИФА с использованием моноклональных антител
- ❖ **Антитела** (IgM, IgG) к вирусу **в сыворотке крови** больных определяют посредством ИФА, РСК, реакции нейтрализации и др.

Специфическая лабораторная диагностика

Исследование крови и слюны методом ПЦР на ДНК ВЭБ

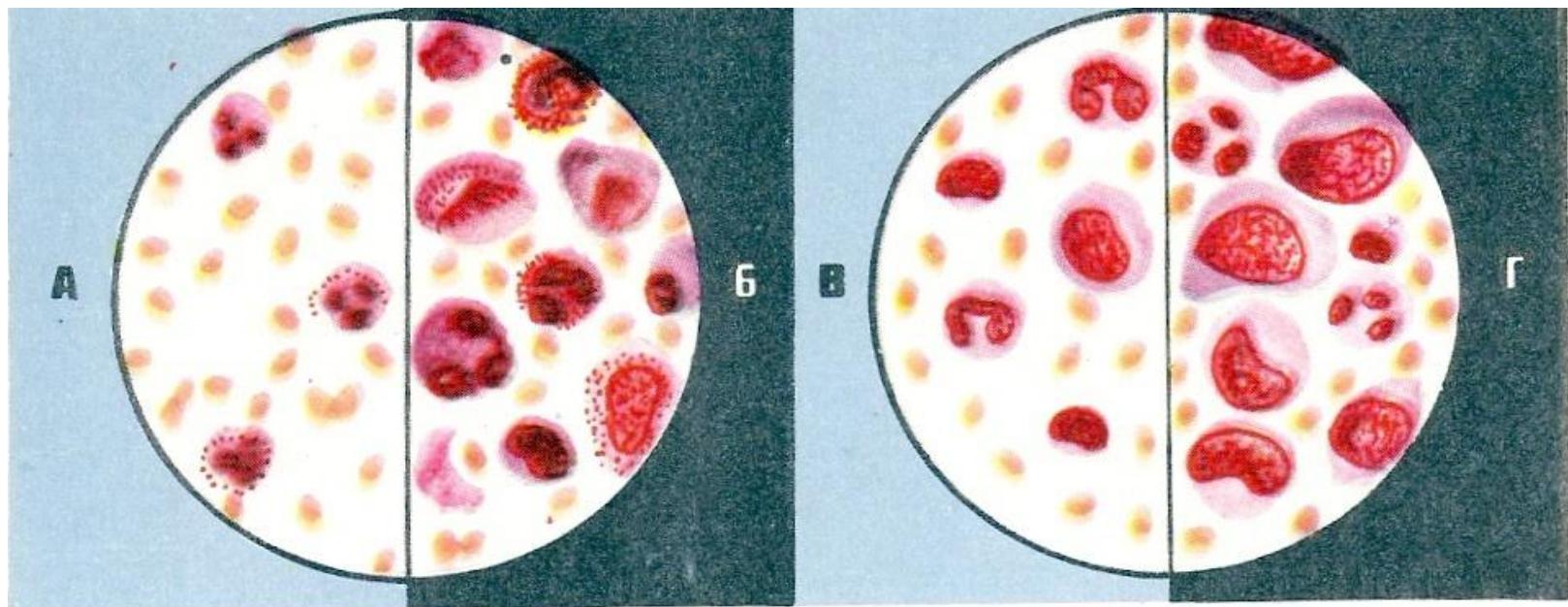
Исследование крови методом ИФА

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

IgM VCA исчезает через 2-3 месяца после выздоровления

IgG VCA сохраняется пожизненно после выздоровления

Инфекционный мононуклеоз (мононуклеары в препарате крови)

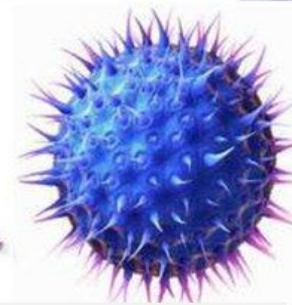
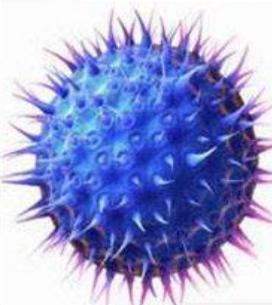


ВГЧ-5 (вирус цитомегалии)

Цитомегаловирусная инфекция

Цитомегаловирус

Цитомегаловирус - это группа вирусов, которые относятся к семейству герпетических вирусов. Резервуаром цитомегаловируса является человек. Заражение происходит воздушно-капельным путем, через половые секреты, мочу и кровь.



Возбудителем заболевания является *Cytomegalovirus hominis*, который попадая в организм один раз, остается там навсегда.

Цитомегаловирусная инфекция, которая способна жить только в организме человека, способствует увеличению размеров нормальных клеток хозяина. Попадая в организм, вирус приводит к иммунной перестройке в организме. Для того чтобы появились симптомы заболевания, т.е. произошел переход от латентной формы к клинически выраженной форме, необходимы провоцирующие факторы.

Beta-herpesvirinae

- **Цитомегаловирус (ЦМВ) характеризуется:**
- Медленным размножением
- Образованием гигантских клеток с внутриядерными включениями, напоминающие совиный глаз
- Резистентен к ацикловиру, так как не синтезирует тимидинкиназу в инфицированных клетках

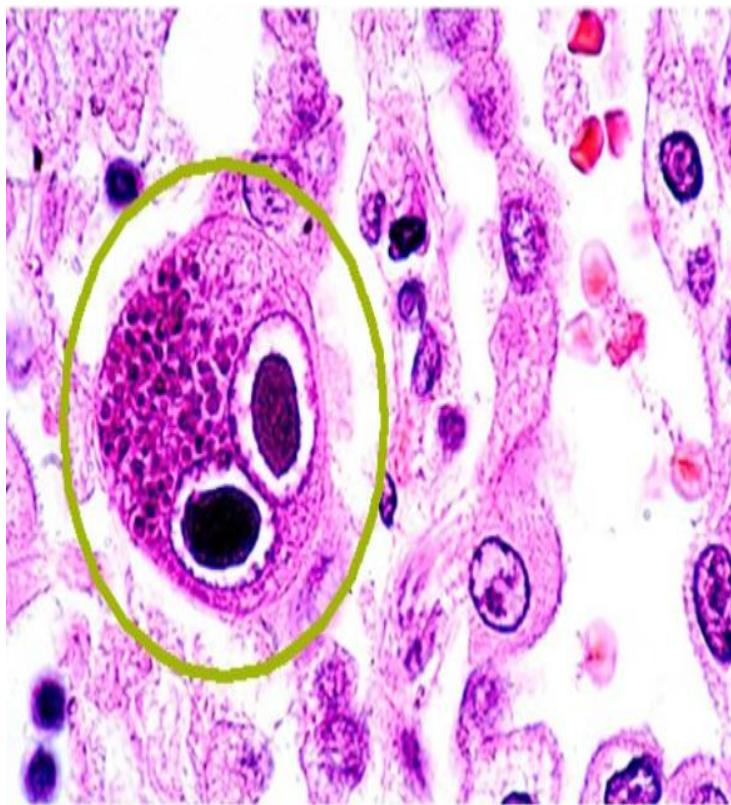
Цитомегаловирус (ЦМВ)

- Передается:
- Через слюну
- Половым путем (он присутствует как в семени, так и в цервикальной секреции)
- Через кровь
- Проходит через плаценту, через родовой канал через материнское молоко
- ЦМВ-антитела обнаружены у 80% взрослых
- Способен переходить в латентное состояние в лейкоцитах, почках, семени
- Инфекция у детей и взрослых обычно протекает бессимптомно (кроме иммунодефицитных лиц)

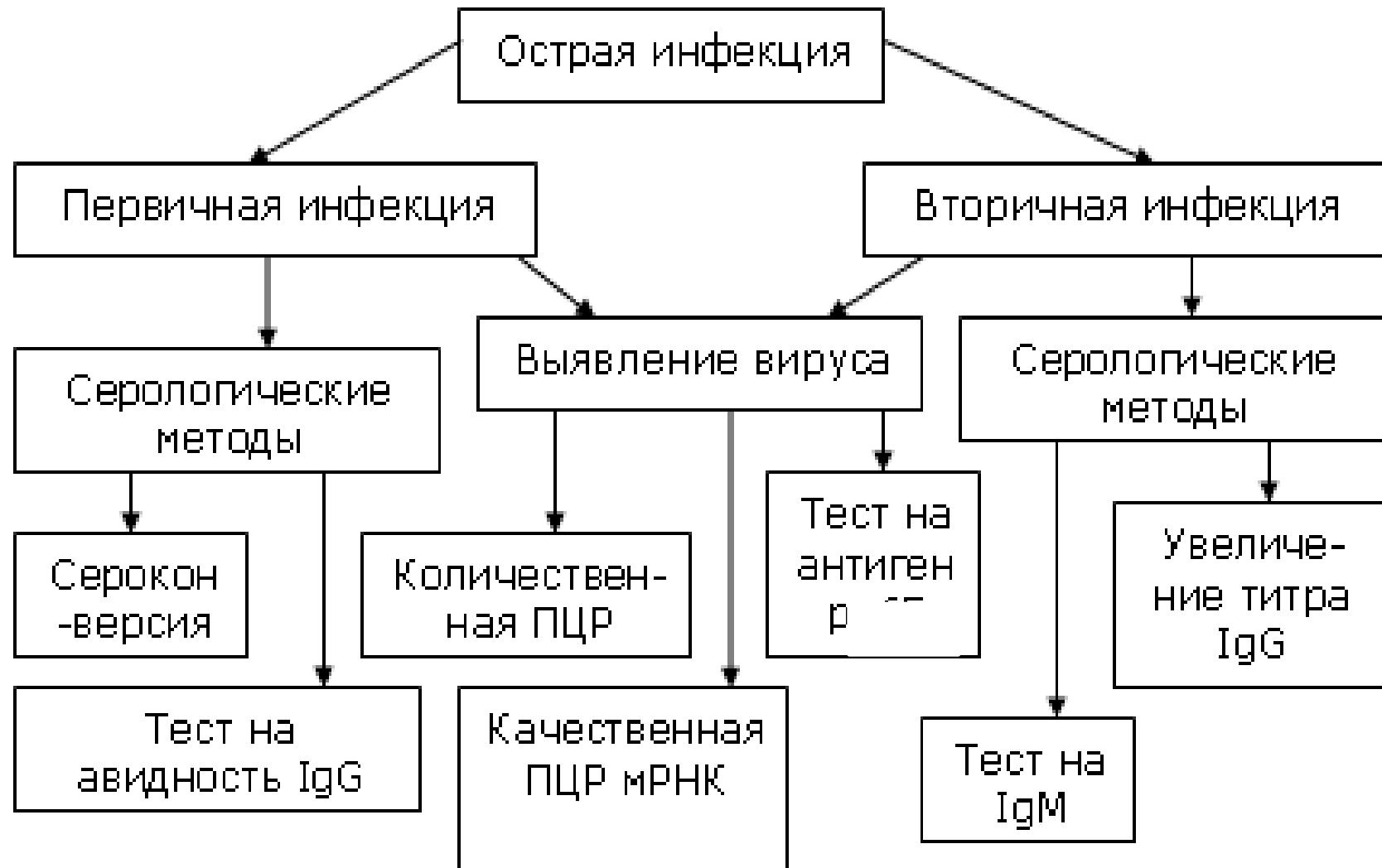
Передача цитомегаловируса



Внутриядерные включения при ЦМВ-инфекции



Лабораторная диагностика ЦМВИ



Вирус герпеса 6 типа (ВГЧ - 6)

- Имеет тесное сродство с цитомегаловирусом. Инфекция, обключенная HHV - 6 передается через слону и широко распространена.
- Доказано проявление первичной HHV-6 инфекции в виде бессимптомных форм, развития **внезапной экзантемы** у новорожденных (exanthema subitum) и у детей первого года жизни.

Типичное течение **внезапной экзантемы** характеризуется начальными проявлениями в виде высокой лихорадки, интоксикационного синдрома, лимфаденопатии с увеличение шейных и затылочных лимфоузлов, иногда энантемой в виде мелкой макулопапулезной сыпи на мягком небе и язычке, гиперемией и отечностью конъюнктивы век; барабанные перепонки часто гиперемированы, отчасти из-за лихорадки и легкого катарального отита.

Вирус герпеса 6 типа

ВГЧ-6.

По разным данным от 80 до 94% обследованных имеют антитела к этому вирусу.

Вероятно участвует в развитии розеолы детской (внезапной экзантемы) или псевдокраснухи у детей раннего возраста, эритемы новорожденных и синдрома хронической усталости (СХУ).

Микробиологическая диагностика.
Определение вирусной ДНК в ПЦР и накопления противовирусных АТ в ИФА.

Вирус герпеса 7 типа (ВГЧ - 7)

HHV-7 передается через слону, в которой вирус активно реплицируется . Заражение HHV-7 более характерно для младшего детского возраста. Вирус вездесущ, он присутствует в секретах почти всех взрослых.

Клинические проявления

Доказана взаимосвязь HHV-7 с внезапной экзантемой и рецидивирующей экзантемой у детей старшего возраста, а также с синдромом хронической усталости у взрослых.

ВГЧ-7

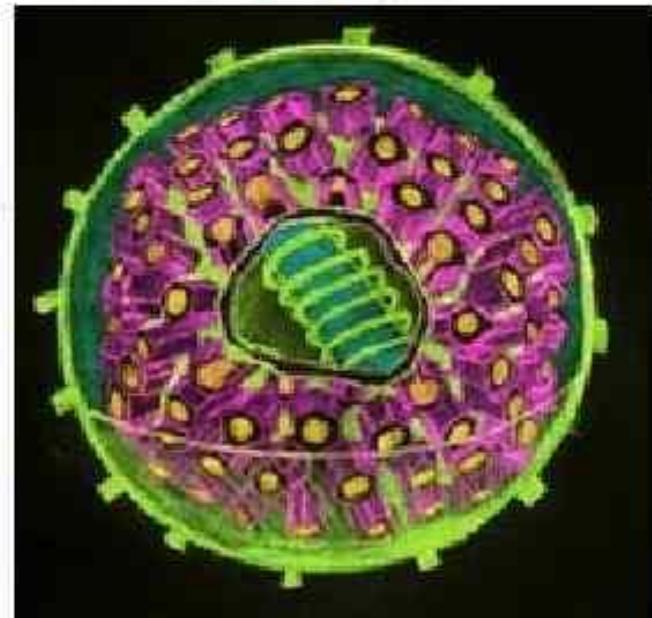
Растет медленно, лишь на CD-4 лимфоцитах человека, которые имеют клеточные рецепторы к этому вирусу. Вирус определяется в периферической крови и слюне.

Очень часто у людей с герпесвирусом 7 типа выделяют и герпесвирус человека 6 типа

Вызывает заболевания: является возможной причиной Синдрома Хронической усталости. Полагают, что ВГЧ-7 типа может быть причиной лимфопролиферативных заболеваний.

Герпесвирус человека 8 типа

- HHV-8 является этиологическим агентом всех форм саркомы Капоши, первичной лимфомы серозных оболочек и большинства форм болезни Кастелмана
- HHV-8 эндемичен для популяций Средиземноморья, таких, как Южная Италия и Израиль

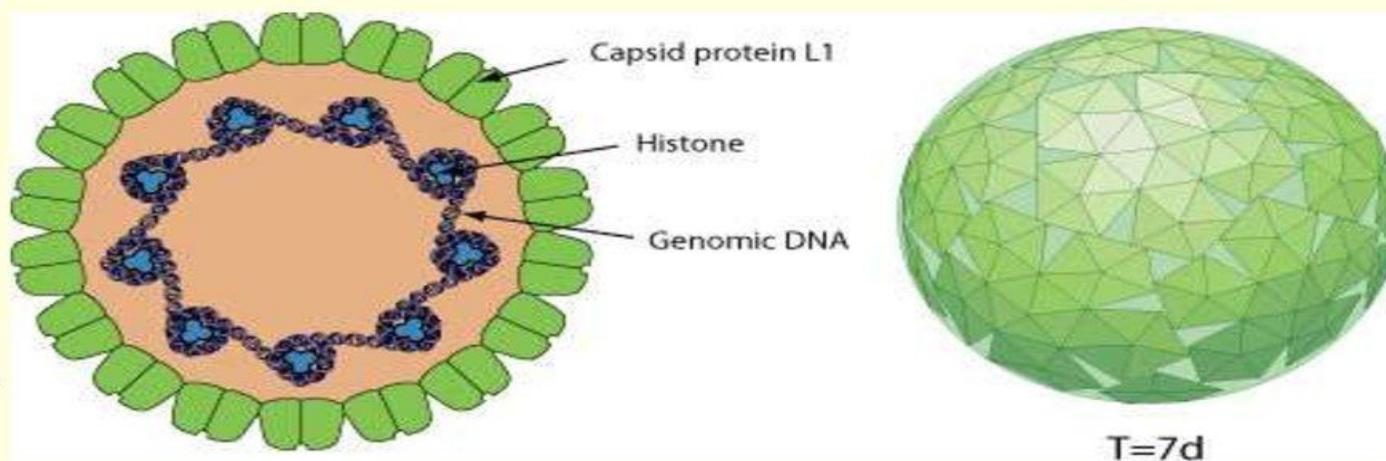


Саркома Капоши у больного СПИД-ом



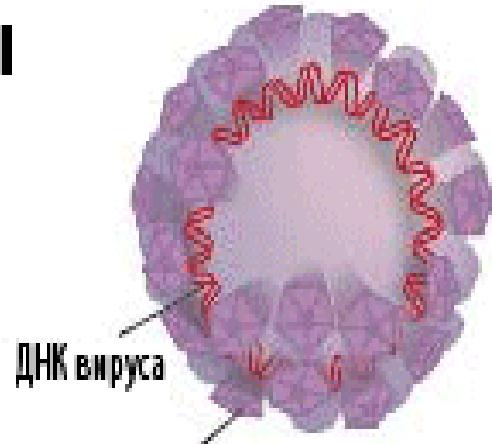
Семейство Papillomaviridae

Морфология папилломавирусов

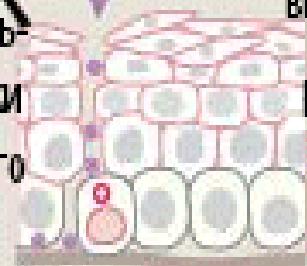


Ø 40-55 нм

Вирус папилломы человека (ВПЧ)



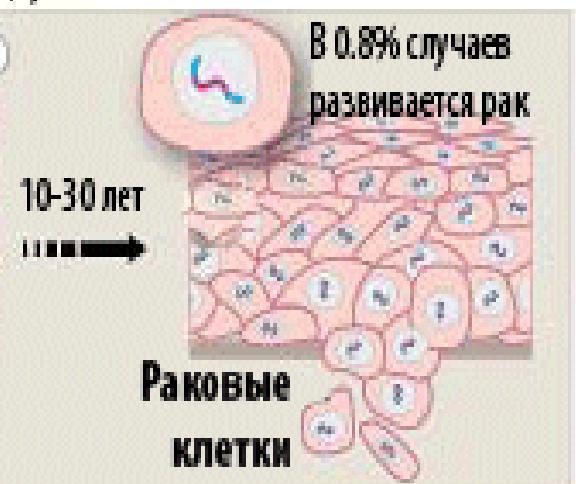
ВПЧ инфицирует эпителиальные клетки слизистой шейки матки. Развитие онкогенного процесса сопровождается интеграцией ДНК ВПЧ в геном клетки.



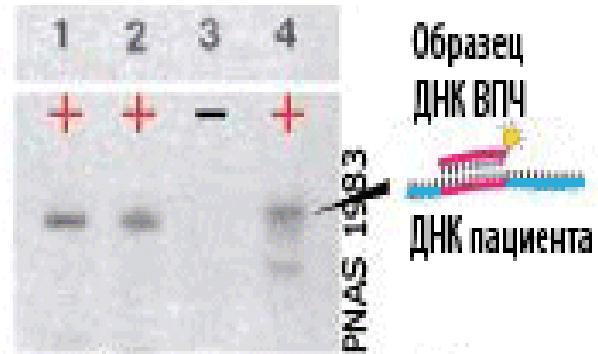
Заражённая базальная клетка



ВПЧ в клетках эпителия



Открытие ДНК папилломавируса в раковых клетках



Гарольд цур Хаузен открыл, что в ДНК пациента содержится ДНК ВПЧ (+)

~90% выздоравливают ДНК ВПЧ, интегрированная в течение двухлет в геном клетки

В 0.8% случаев развивается рак



сем. Poxviridae (2ДНК)

- р. Orthopoxvirus – вирус натуральной оспы (Variola), вирус оспы обезьян, вирус осповакцины (коровьей оспы)
- р. Molluscipoxvirus – вирус контагиозного моллюска

Поксвирусы (Poxviridae от англ. рох — оспа + вирусы) — семейство крупных ДНК-содержащих вирусов, включающее два подсемейства: Chordopoxvirinae — вирусы оспы позвоночных (табл. 16.6), Entomopoxvirinae — вирусы оспы насекомых. Семейство содержит вирусы натуральной оспы, вакцины, оспы обезьян и др.

Оспенные поражения на коже мумии Рамзеса II

1279 — 1212 годах до н. э.

(photo courtesy of Alan Cann)



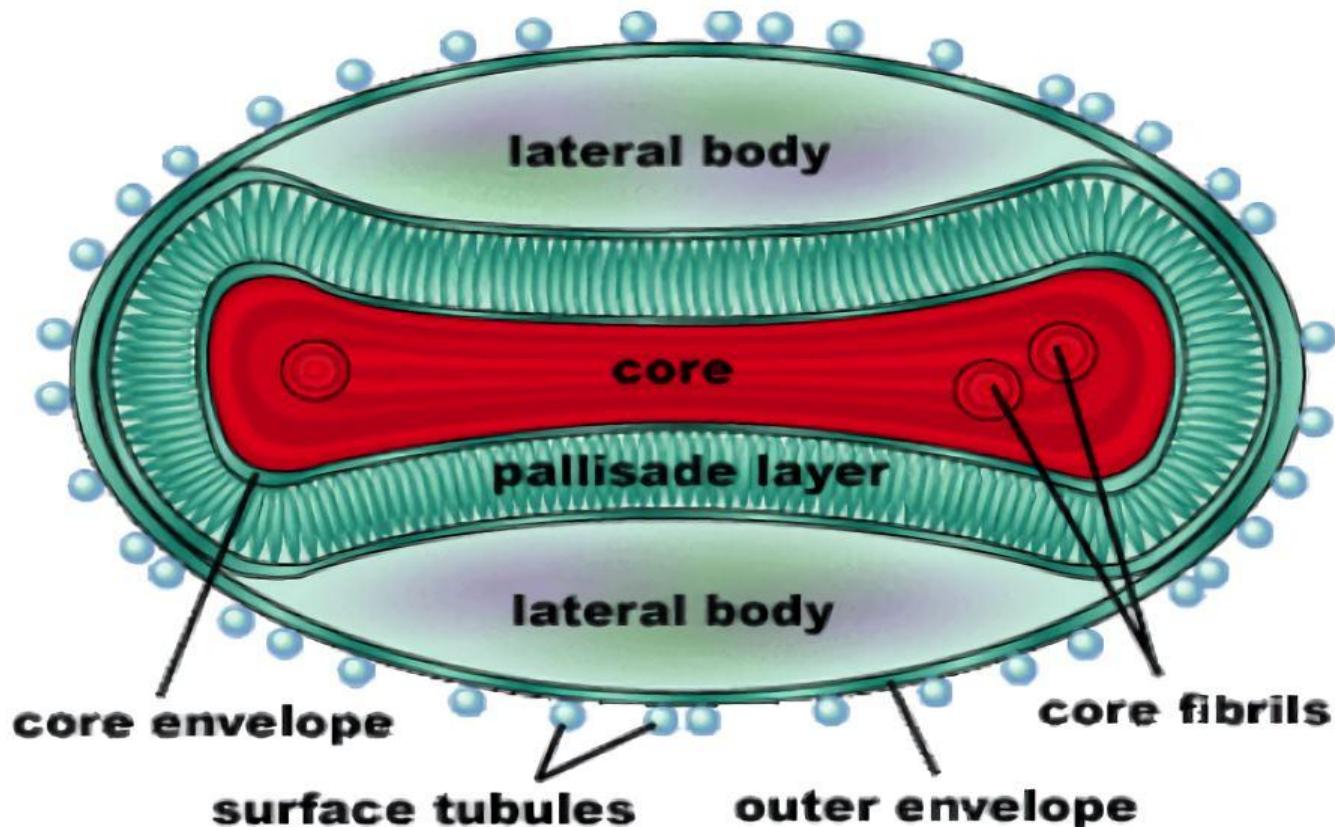
Натуральная оспа



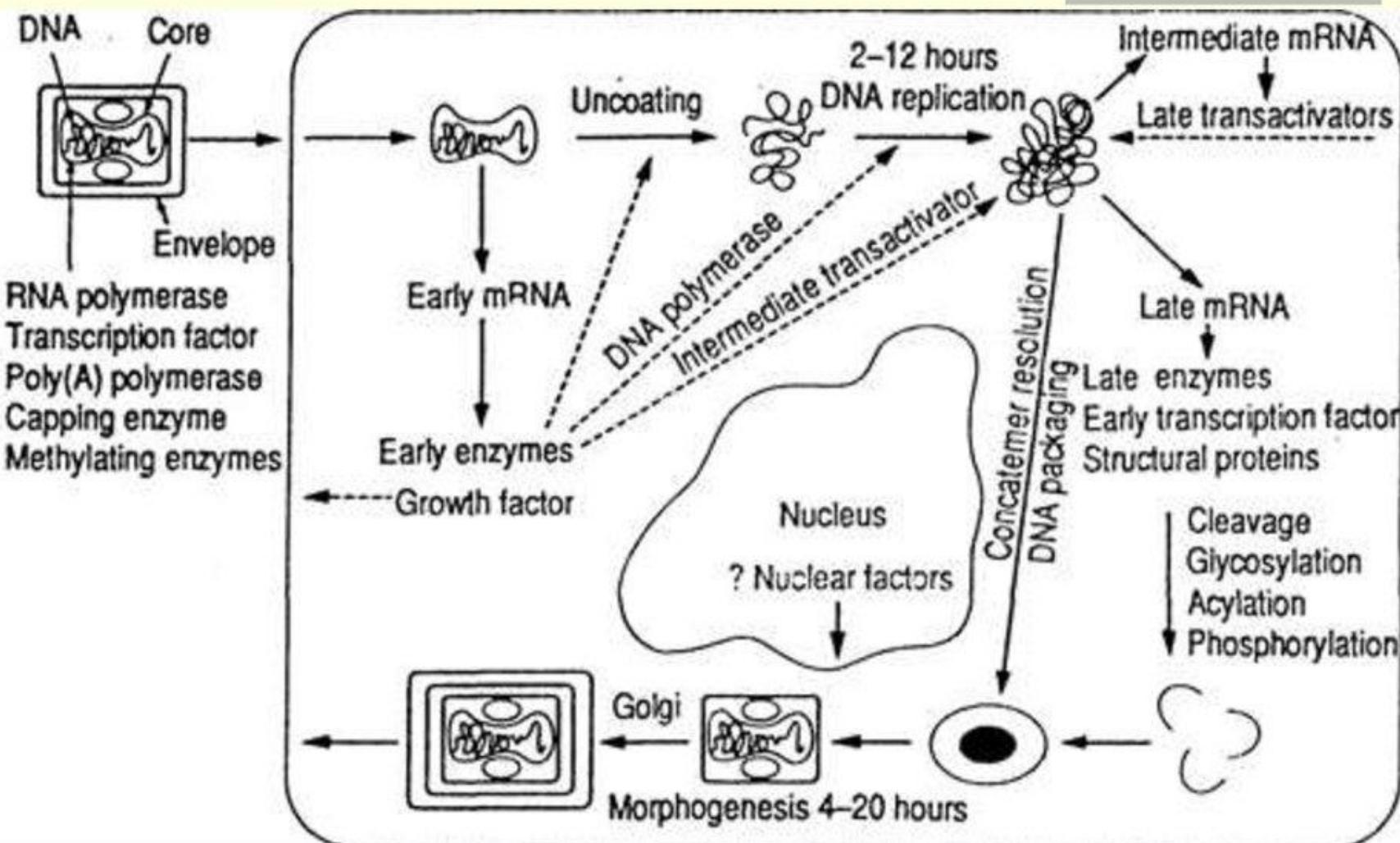
История заболевания

- Описание оспы нашли в египетском папирусе Аменофида I, составленного за 4 тысячи лет до нашей эры
- 70г.н.э. – оспа спасает Мекку, погубив врагов
- От оспы умер Людовик XV, Людовику XVI – сделали прививку, уже знали **принцип вариаляции** – ослабление вируса в организме больного (брали пустулу у выздоравливающего).
- 1768г. Екатерина II сделала прививку себе и Павлу I (вариоляцию).
- 1796г. Эдвард Дженнер (англ.) разработал метод вакцинации коровьей оспой.
- 1801г. начало вакцинации населения в России
- **1892г. Гварнери описал включения в клетках роговицы инфицированного кролика.**
- **1906г. Пащен обнаружил вирусные тельца в жидкости осипенных пузырьков.**
- 1937г. последний случай черной оспы в СССР
- 1977г. – последний случай черной оспы в Сомали
- Сейчас в 5 лабораториях мира хранится этот вирус (по официальным данным его уже не хранят).

Строение вирусной частицы



Жизненный цикл вируса оспы (from Bernhard Moss, 1991)



Патогенез

- Способ заражения – воздушно-капельный, контактный
- Лимфатическая система (накопление вируса)
- Выход в кровь и распространение по всем тканям, сопровождается появлением сыпи

- К возможным осложнениям относятся энцефалиты, менингоэнцефалиты, пневмонии, панофтальмиты, кератиты, ириты, сепсис.

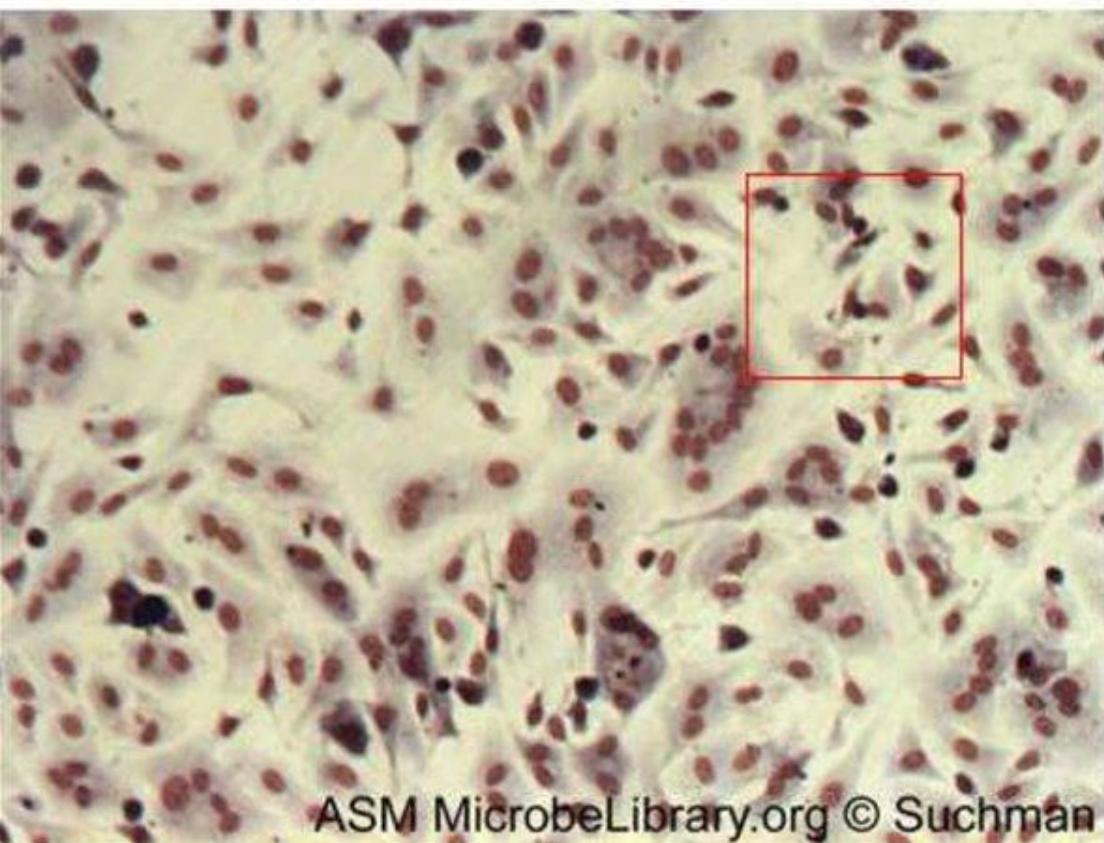
Стадии заболевания оспой

- Инкубационный период длится 8—12 дней. Начальный период характеризуется ознобом, повышением температуры тела, сильными болями в пояснице, крестце и конечностях, сильной жаждой, головокружением, головной болью, рвотой. Иногда начало болезни мягкое.
- На 2—4-й день на фоне лихорадки появляется инициальная сыпь на коже либо в виде участков гиперемии (кореподобная, розеолезная, эритематозная), либо геморрагическая сыпь.
- На 4-й день наблюдается снижение температуры тела, ослабляются клинические симптомы начального периода, но появляются типичные осипины на коже. Одновременно появляются осипины на слизистой оболочке. Они вскоре превращаются в эрозии.
- На 8—9-й дни болезни в стадии нагноения пузырьков вновь ухудшается самочувствие больных, возникают признаки токсической энцефалопатии (нарушение сознания, бред, возбуждение, у детей — судороги). Период подсыхания и отпадения корок занимает около 1—2 недель. На лице и волосистой части головы образуются многочисленные рубцы.

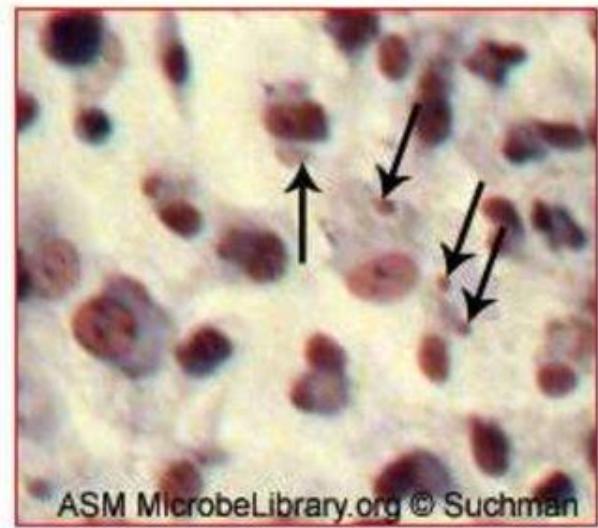
Лицо ребенка, больного натуральной оспой (развитие элементов сыпи от папул до пустул и шелушения): везикулярная сыпь с единичными пустулами (5-й день высыпания). Фотография ВОЗ.



Тельца Гварниери



ASM MicrobeLibrary.org © Suchman



ASM MicrobeLibrary.org © Suchman

Area of red callout box has been enlarged via Photoshop to better view CPE.

имеют округлую или серповидную форму, располагаются в околоядерной зоне

Вирус оспы обезьян

Инфекционная болезнь, вызываемая вирусом оспы обезьян, характеризуется интоксикацией, лихорадкой и пустулезно-папулезной сыпью.

Вирус выделен в 1958 г. от больных обезьян, а в 1970 г. — от больного ребенка. В основном вирус поражает белок, дикобразов и грызунов в Африке. Заболевание встречается в Африке у жителей деревень, контактирующих с животными.

Вирус оспы обезьян патогенен для человека, хотя восприимчивость людей относительно невысокая.

Источником инфекции для людей являются обезьяны. Контагиозность больного человека невысокая.

Механизм передачи возбудителя **воздушно-капельный**.

Разновидность этого вируса в 2003 г. была завезена в США не с обезьянами, а с популярными экзотическими животными — гамбийскими крысами и так называемыми луговыми собачками. Вирус передавался контактным путем от этих животных.

Вирус оспы обезьян



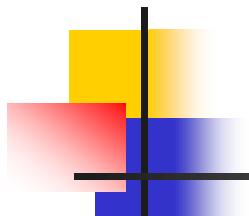
В 2006г. у красных колобусов, обитающих в Национальном парке КибALE, западная Уганда, выявили антитела к неизвестной разновидности ортопоксвируса, возбудителя оспы - обезьян и коров.

Molluscipoxvirus

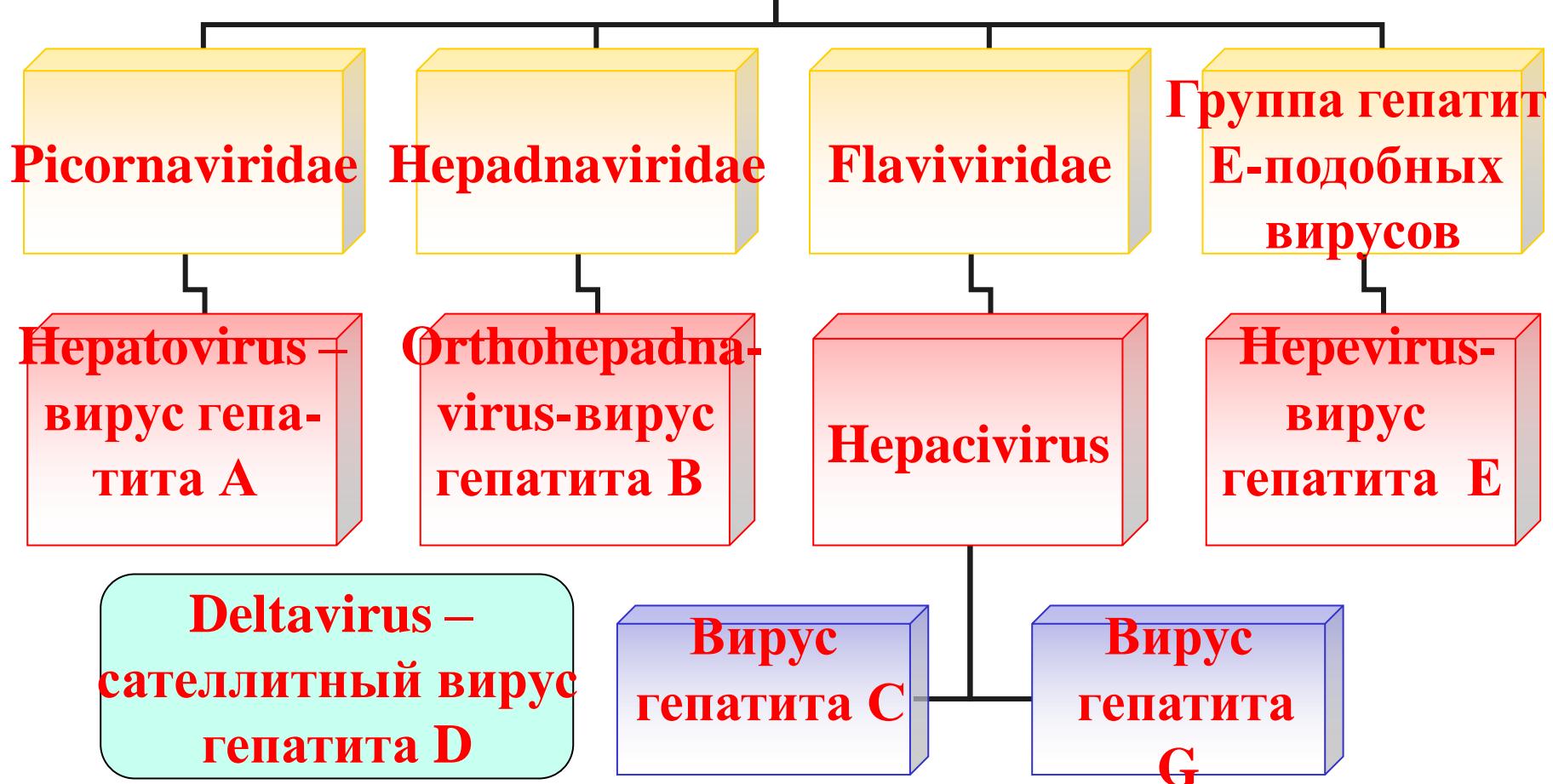
- Существует 4 типа вируса контагиозного моллюска (MCV-1, MCV-2, MCV-3, MCV-4). Из них наиболее распространены MCV-1 и MCV-2 (только половой путь передачи)
- Заражение через воду (например, бассейн), общие предметы быта, игрушки у детей
- Инкубационный период болезни продолжается от 2 недель до 2-9 месяцев
- Лечение – использование комплексной противовирусной терапии, удаление высыпаний.

Molluscipoxvirus- вирус контагиозного моллюска



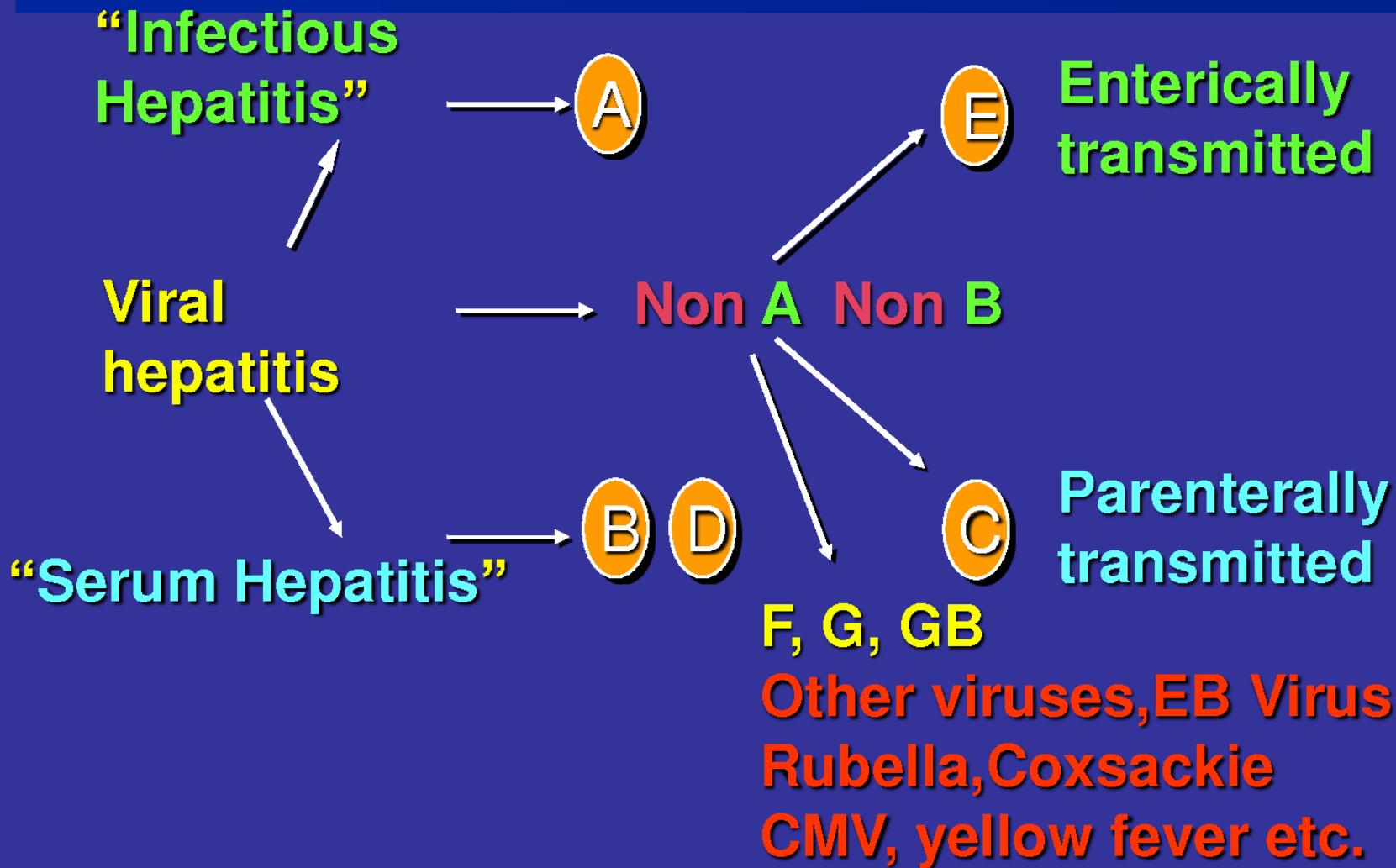


Вирусы гепатитов



ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ –
группа антропонозных заболеваний со
сходной клинической картиной, которые
проявляются интоксикацией и
преимущественным поражением печени,
нередко с желтухой, но отличаются по
этиологии, эпидемиологии, патогенезу,
течению и исходам

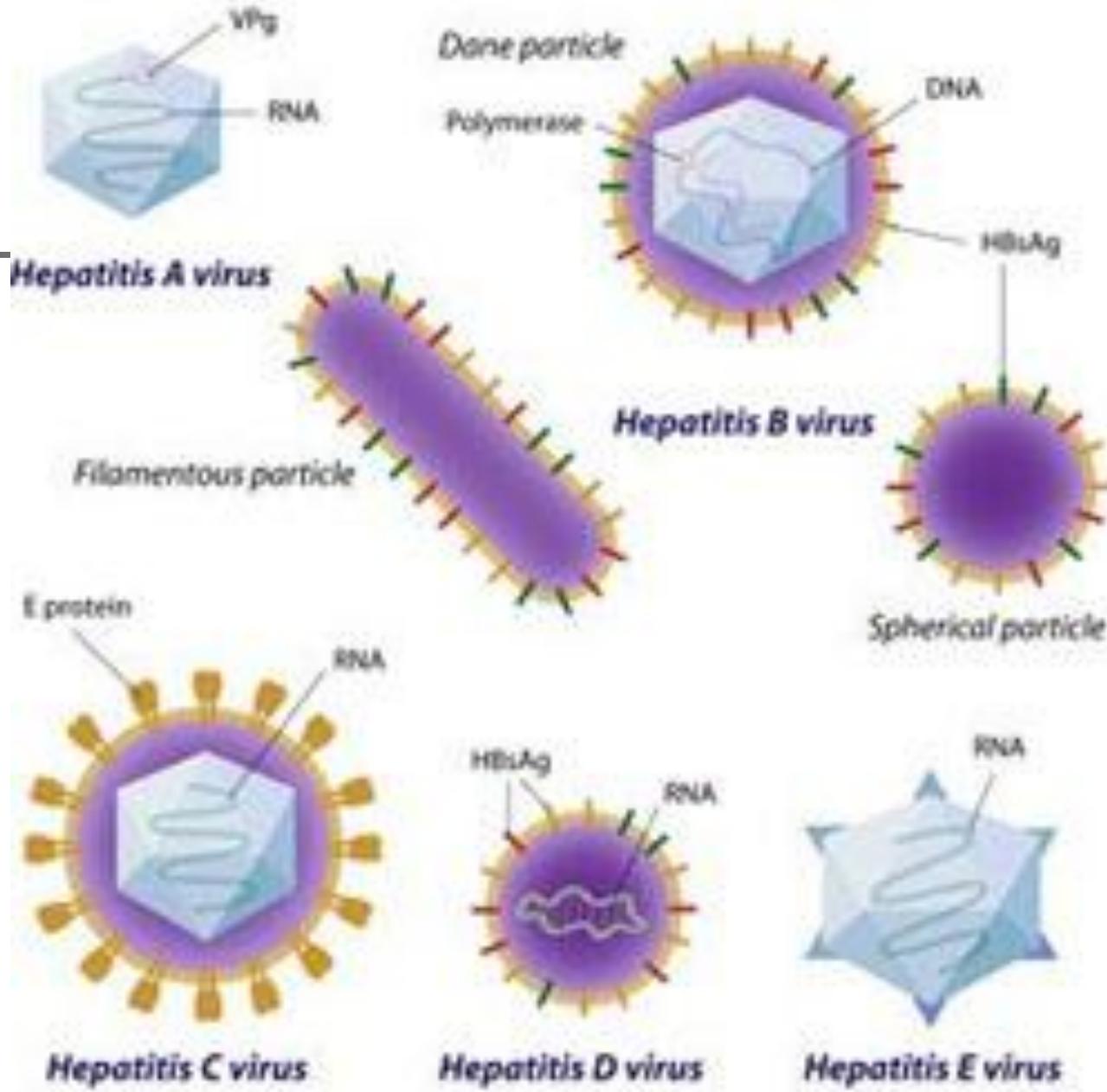
Viral Hepatitis - Etiology



ВИРУСЫ ГЕПАТИТОВ

РНК	Путь передачи	ДНК	Путь передачи
HAV	Фекально-оральный	HBV	Парентеральный
HCV	Парентеральный	TTV	Парентеральный Фекально-оральный
HDV	Парентеральный	SEN	Парентеральный
HEV	Фекально-оральный		
HGV	Парентеральный		

Вирусы гепатитов A,B,C,D,E

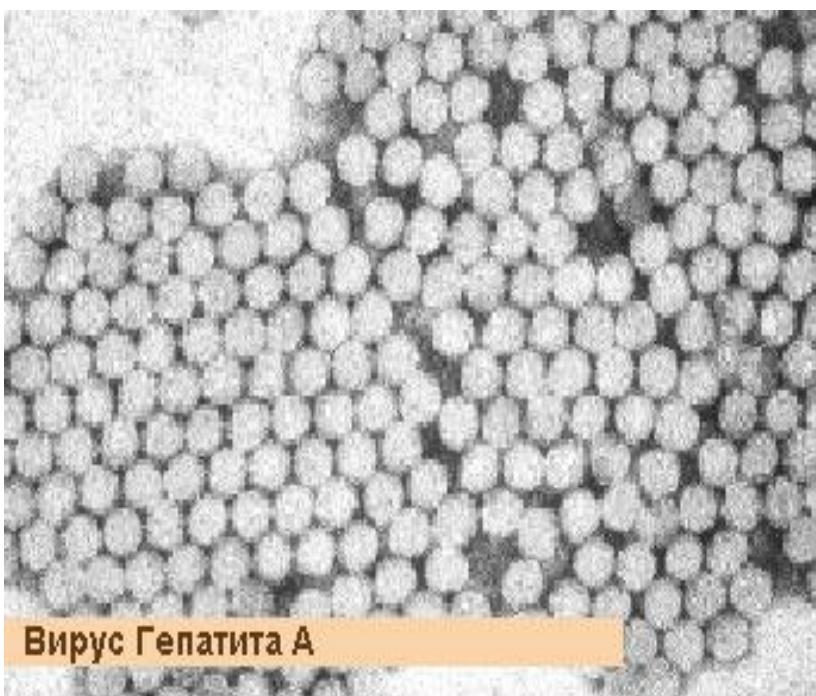


Гепатит А. Этиология.



- Возбудитель — Hepatitis A virus (HAV) — относят к семейству Picornaviridae, роду Hepatovirus. Открыт в 1973 году С. Фейнстоуном. HAV — мелкий вирус, содержащий рибонуклеиновую кислоту (РНК), имеет один специфический Аг (HAAg), обладающий высокой иммуногенностью. Известны четыре генотипа HAV, которые принадлежат к одному серотипу, что служит причиной развития перекрёстного иммунитета. АнтиHAV IgM циркулируют в крови с первых дней болезни короткое время (2–4 мес), а появляющиеся позже HAV IgG сохраняются в организме длительное время.
- Вирус гепатита А весьма устойчив в окружающей среде, однако чувствителен к ультрафиолетовому облучению и кипячению (погибает через 5 мин).

Электроннограмма и схема строения и ВГА

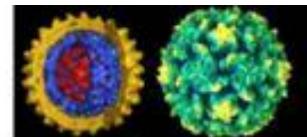


Вирус Гепатита А



Рис. 4.43. Схема строения вируса гепатита А

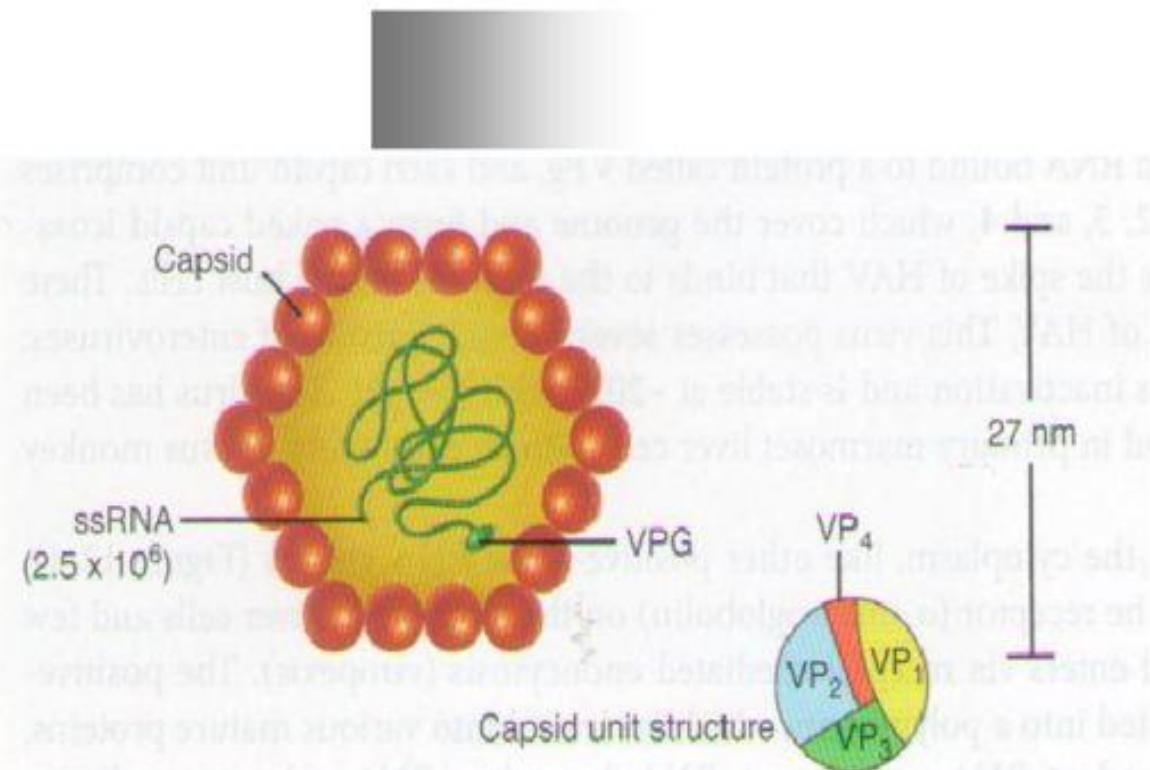
Вирус гепатита А (ВГА, HAV)



VP1 – прикрепительная структура вириона, отвечающая за связывание с рецептором чувствительной клетки

Рецептором является а₂-макроглобулин клеток печени.

На 5' конце вирусного генома находится геномный белок (VPg)



В природе существует один серотип ВГА.

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ

- Перевиваемые культуры клеток почки эмбриона макаки резус и перевиваемой линии клеток почек зеленых мартышек (4647). ЦПД не выражено.
- Экспериментальную инфекцию можно воспроизвести только на обезьянах – мармозетах, павианах, гамадрилах и шимпанзе.



Вирус гепатита А

■ Устойчив к нагреванию, к низким температурам. Относительно устойчив во внешней среде (воде, выделениях больных). Сохраняет свою патогенность в пресной и морской воде в течение 3 месяцев. При рН , равной единице, вирус сохраняет свою жизнеспособность, в то время как другие пикорнавирусы инактивируются. Инактивируется при кипячении в течении 5 минут. Чувствителен к УФ.

- Источником инфекции являются больные как с выраженным, так и с бессимптомными формами инфекции. Основные пути передачи – водный, алиментарный (через воду, пищевые продукты, предметы обихода, грязные руки; в детских коллективах – через игрушки, горшки).

Патогенез гепатита А

Инкубационный период составляет от 15 до 50 дней, чаще около месяца. Начало острое, с повышением температуры и явлениями со стороны ЖКТ (тошнота, рвота и др.). Возможно появление желтухи на 5 – 7 день. Клиническое течение заболевания, как правило, легкое, без особых осложнений; у детей до 5 лет – обычно бессимптомное. Продолжительность заболевания 2 -3 недели. Хронические формы не развиваются.

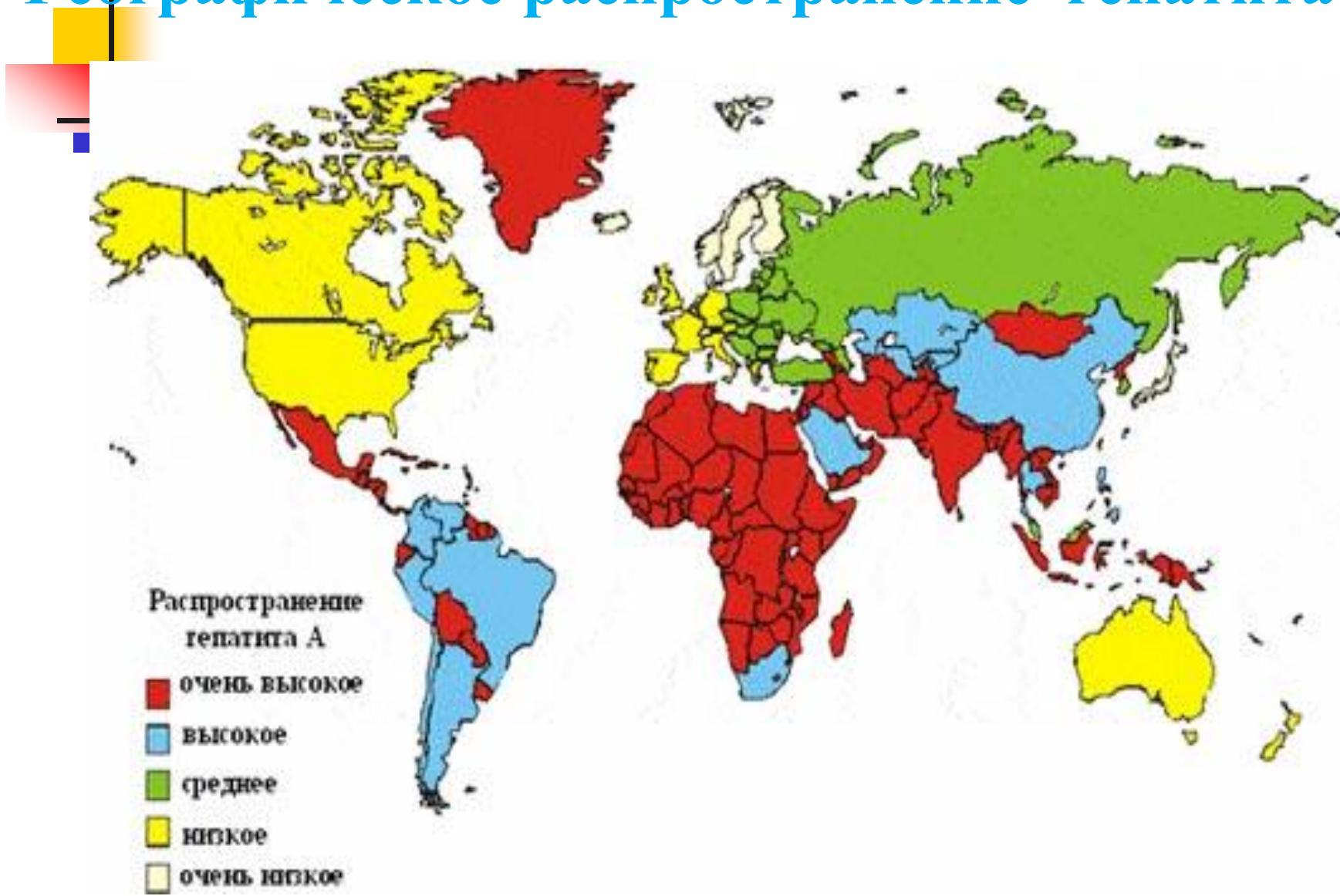
Вирус проникает в организм через тонкий кишечник, в эпителиоцитах и лимфоидных клетках которого он размножается.

Оттуда кровью или лимфой попадает в печень, где размножается в гепатоцитах, вызывая их разрушение.

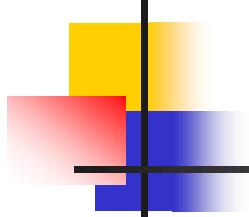
Разрушению гепатоцитов в большей мере способствует развитие аутоиммунных реакций.

Последующее развитие иммунных реакций ограничивает распространение инфекции, при этом высвобождающиеся из клеток вирионы с желчью попадают в просвет кишечника и выводятся с испражнениями.

Географическое распространение гепатита А



Маркеры вирусного гепатита А



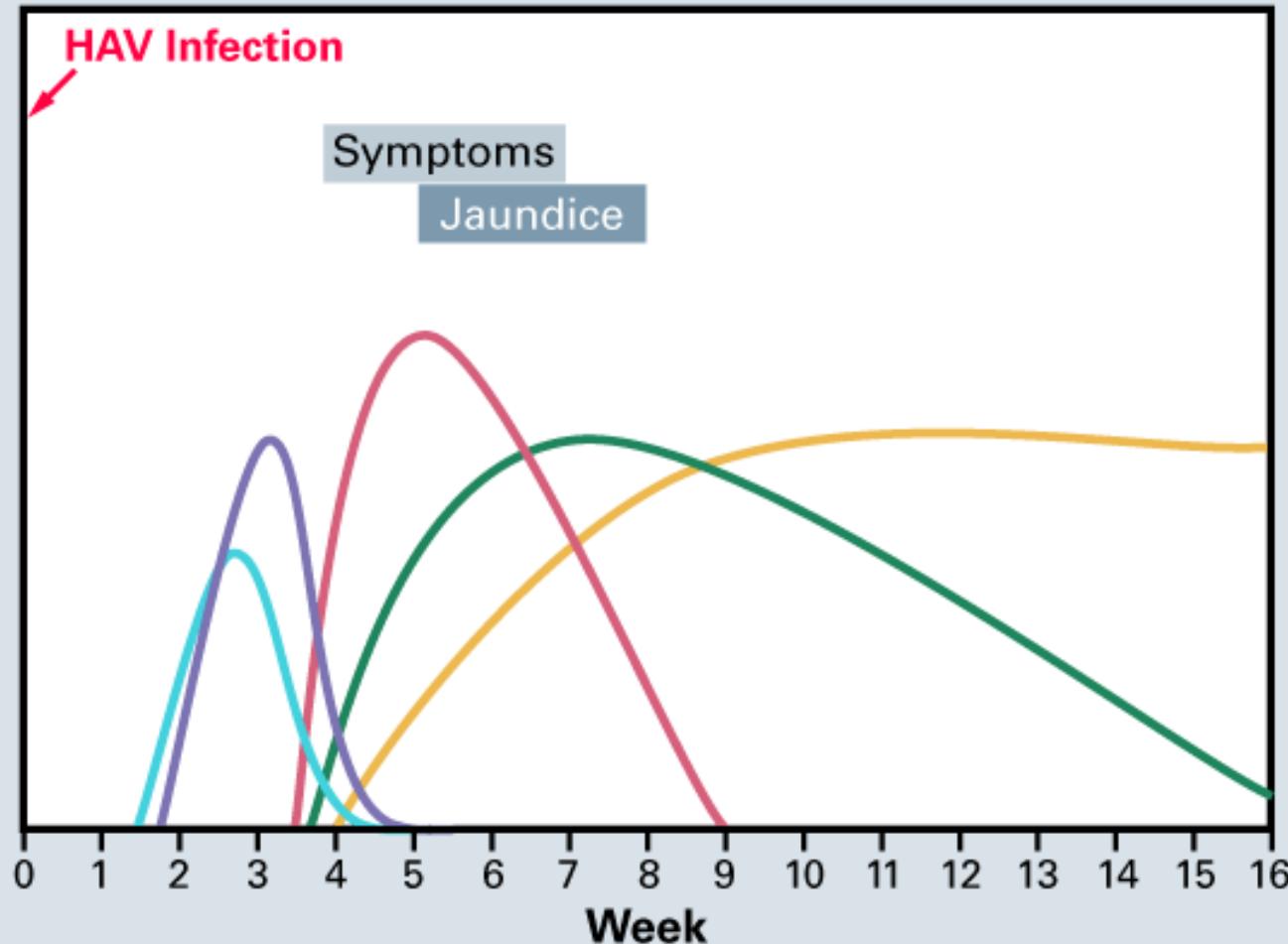
После инфекции формируется стойкий пожизненный иммунитет, связанный с IgG. IgG появляются в сыворотке после исчезновения из нее вируса, их титр сохраняется пожизненно

В начале заболевания в крови появляются IgM, которые сохраняются в организме 4 – 6 месяцев и являются маркерами острого периода заболевания, предохраняя от повторного заражения. У детей первого года жизни обнаруживают антитела, полученные от матери через плаценту. Помимо гуморального, развивается местный иммунитет в кишечнике

Динамика выявления маркеров вирусного гепатита А

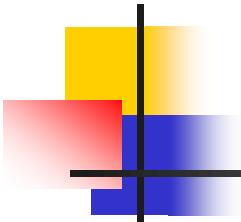


Response



- Serum HAV
- Fecal HAV
- ALT
- IgM anti HAV
- IgG anti HAV

Микробиологическая диагностика гепатита А



Материалом для исследования служат сыворотка и испражнения.

Диагностика основана главным образом на определении в крови IgM с помощью ИФА, РИА и иммунной электронной микроскопии. Этими же методами можно обнаружить вирусный антиген в фекалиях.

Вирусологическое исследование не проводят из-за отсутствия методов, доступных для практических лабораторий

Вирус гепатита Е

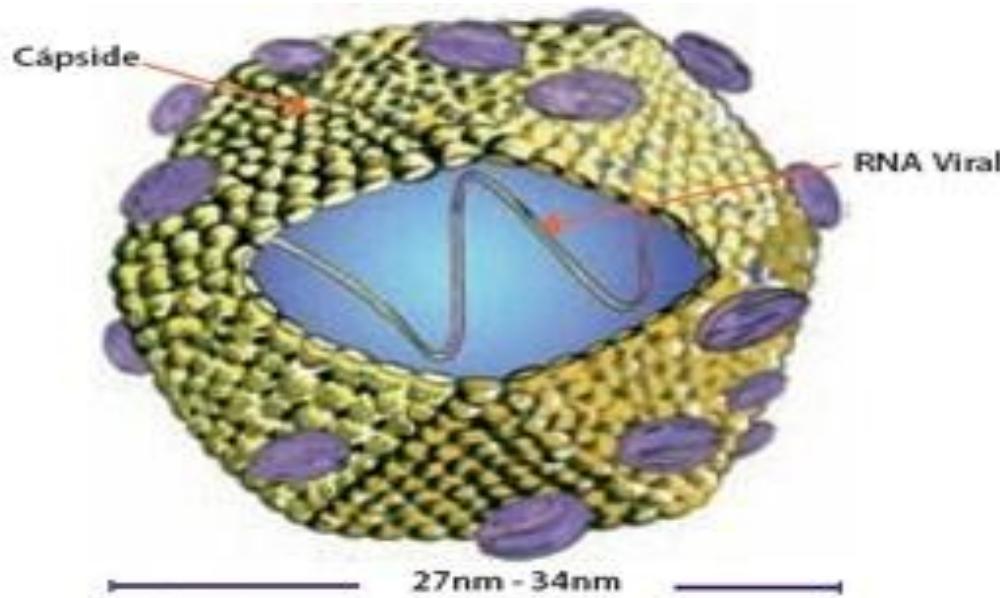
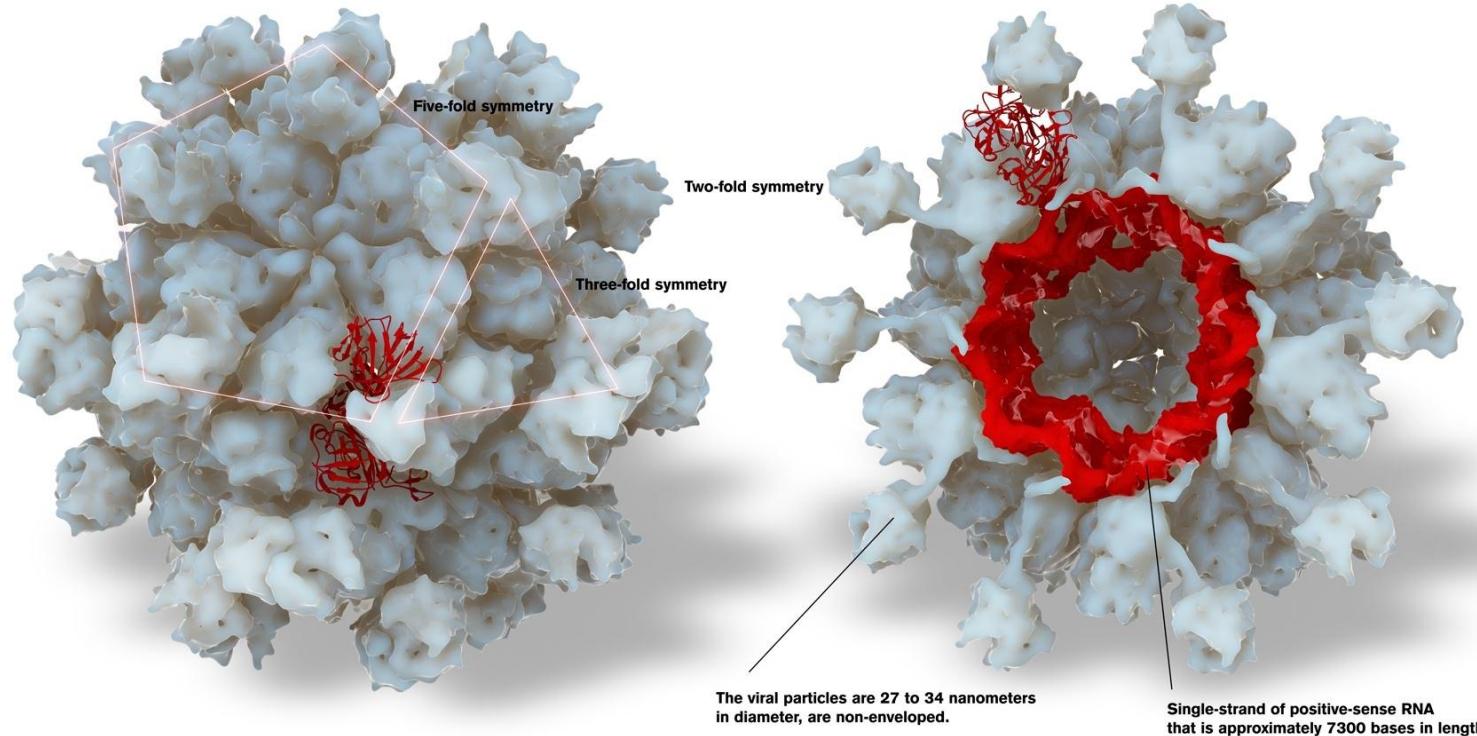


Иллюстрация: Eduardo Dias.

Структура. Вирион безоболочечный, сферический; диаметр 27–34 нм. Капсид икосаэдрический. Геном — односинтетическая плюс-РНК, которая кодирует РНК-зависимую РНК-полимеразу, папанинподобную протеазу и трансмембранный белок, обеспечивающий внедрение вируса в клетку.

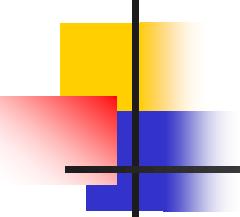
Структура гепатит Е-подобных вирусных частиц

Structure of the hepatitis E virus-like particle



Эпидемиология гепатита Е

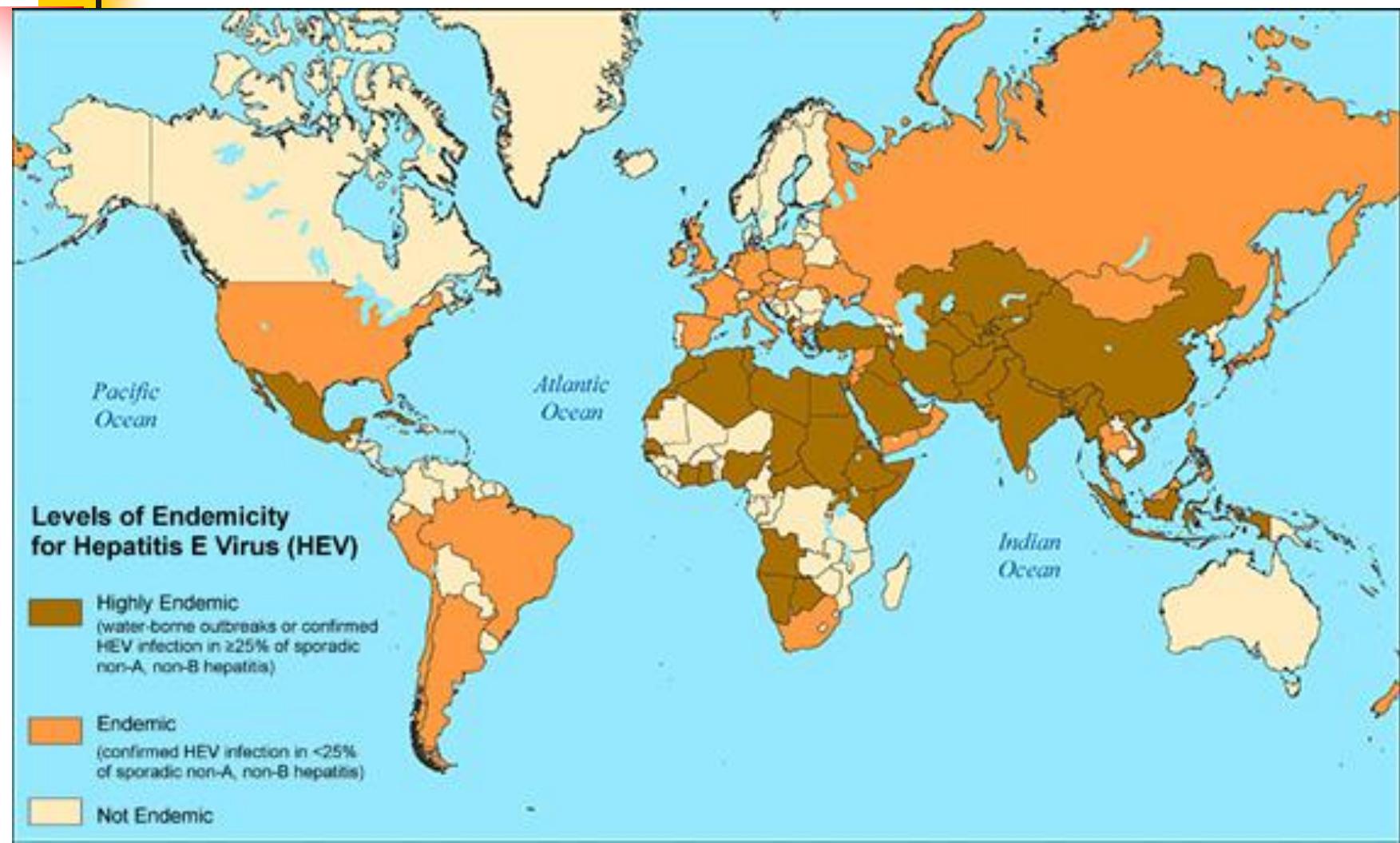
- Источник – человек с клинически выраженной или субклинической инфекцией, а также некоторые дикие (грызуны) и сельскохозяйственные животные (свиньи).
- Механизм передачи возбудителя – фекально-оральный.
- Основным фактором передачи служит зараженная питьевая вода и продукты, полученные от инфицированных животных.
- Инкубационный период - 15-60 дней.
- Вирус гепатита Е вызывает острый спорадический и эпидемический гепатит.



Распространенность гепатита Е

- Ежегодно в мире происходит примерно 20 млн случаев инфицирования гепатитом Е, 3,3 млн острых случаев заболевания и 56000 случаев смерти.
- Более 60% всех случаев инфицирования гепатитом Е и 65% всех случаев смерти от гепатита Е происходят в Восточной и Южной Азии.
- Различия в эпидемиологии определяются разными генотипами вируса гепатита Е.
- Факторы риска связаны с плохой санитарией во многих районах мира и с выделением вирусов в фекалиях.

Географическое распространение гепатита Е



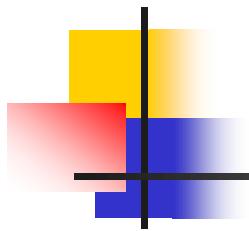
Патогенез гепатита Е

Главный путь передачи инфекции – водный.

Инкубационный период от 2 до 6 недель.

- Патогенез гепатита Е сходен с патогенезом гепатита А.
- **Заболевание сопровождается умеренным поражением печени, интоксикацией и желтухой.** Прогноз как правило благоприятный, за исключением беременных у которых возникают геморрагический синдром, острая почечная недостаточность, смертность при этом от гепатита Е составляет 16-20%.

Микробиологическая диагностика гепатита Е

- 
- 1) серологический метод — в сыворотке, плазме крови с помощью ИФА определяют антитела к вирусу (анти-HEV IgM, анти-HEV IgG);**
 - 2) молекулярно-генетический метод — применяют ПЦР для определения РНК вируса (HEV RNA) в кале и сыворотке крови больных при острой фазе инфекции**

Вирус гепатита В

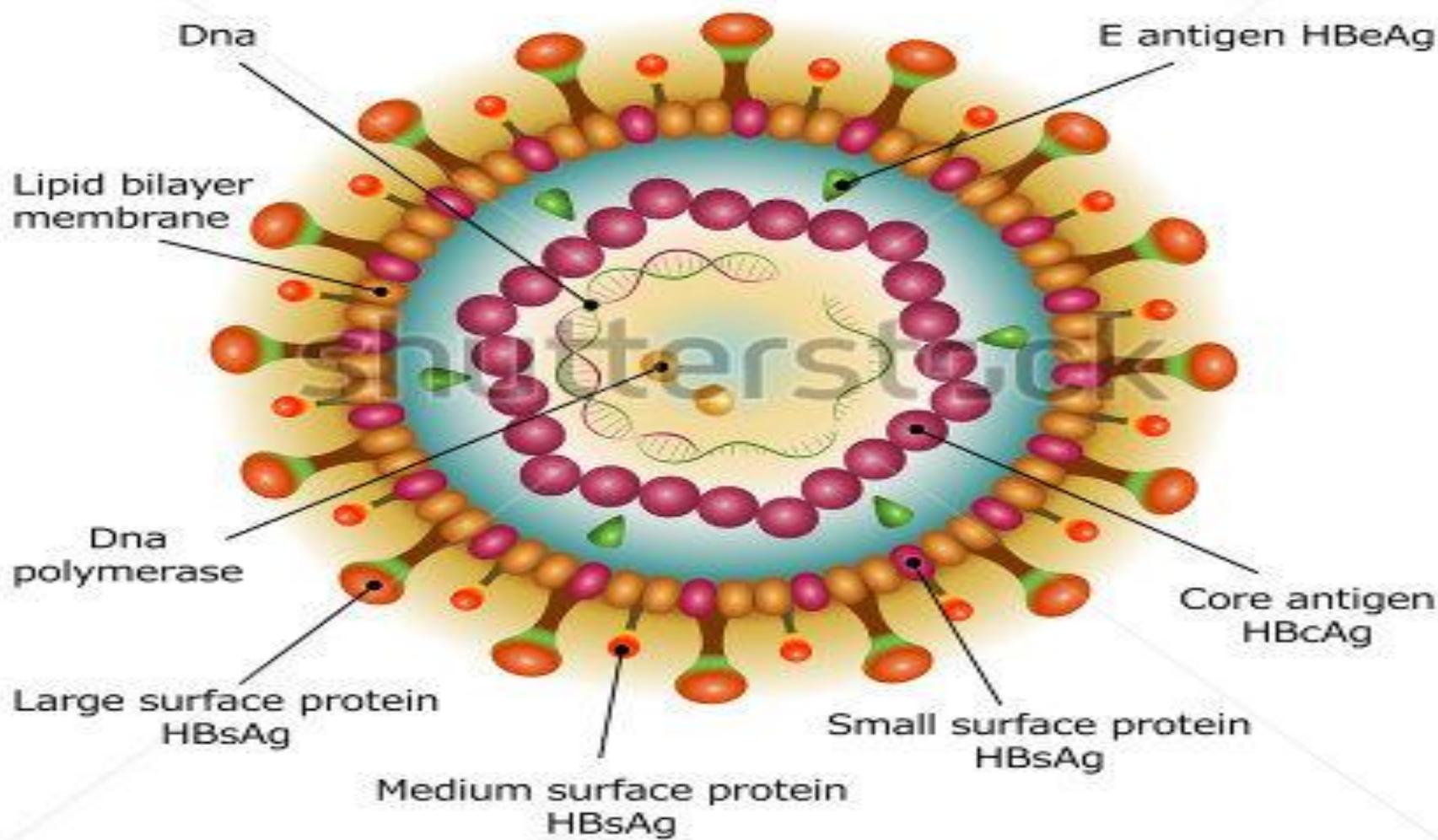
Сложноорганизованный, ДНК-содержащий вирус сферической формы, его диаметр 42-47 нм Он состоит из сердцевины (core), построенной по кубическому типу симметрии, состоящей из 180 белковых частиц, составляющих сердцевинный HBs-антитело, диаметром 28нм и липидной оболочки, содержащей поверхностный HBs-антитело.

Внутри сердцевины находятся ДНК-полимераза, протеинкиназа и концевой белок HBe-антитело.

ДНК-полимераза является полифункциональным ферментом: она способна синтезировать новые цепи ДНК, как на матрице ДНК, так и на матрице РНК, обладая, как полимеразной, так и ревертазной активностями. Нуклеазная активность деградирует РНК цепь в гибриде РНК-ДНК

Hepatitis B Virus

Baltimore Group VII (dsDNA-RT)



Антигены ВГВ

В оболочке вируса находится **HBs-антиген** в формировании которого участвуют 3 полипептида в гликозированной форме:

PreS1- большой полипептид (L – large), **PreS2** – средний полипептид(M-middle), S – малый мажорный (small). Антигенная специфичность связана с **S** – малым мажорным белком,, который входит во все 3 оболочечных белка.

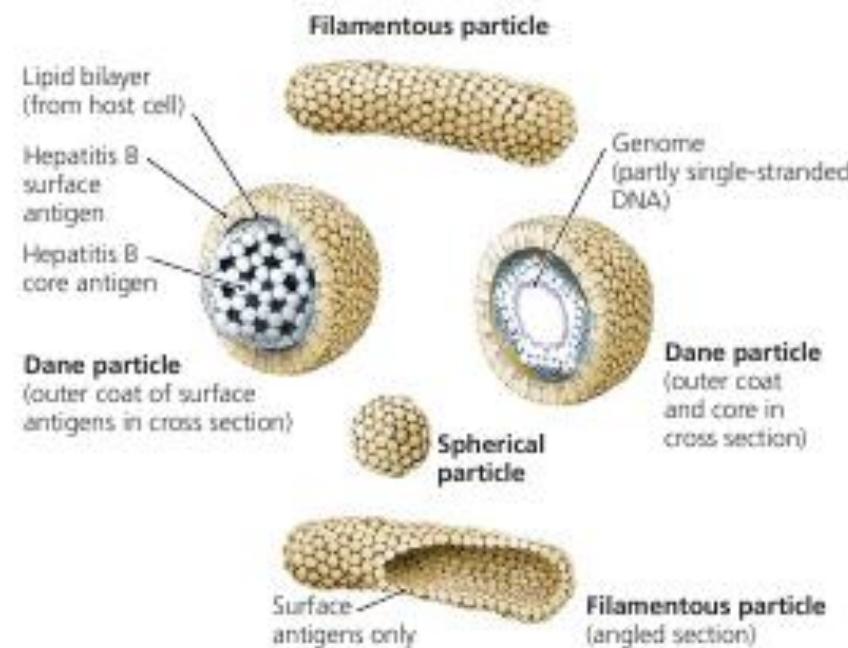
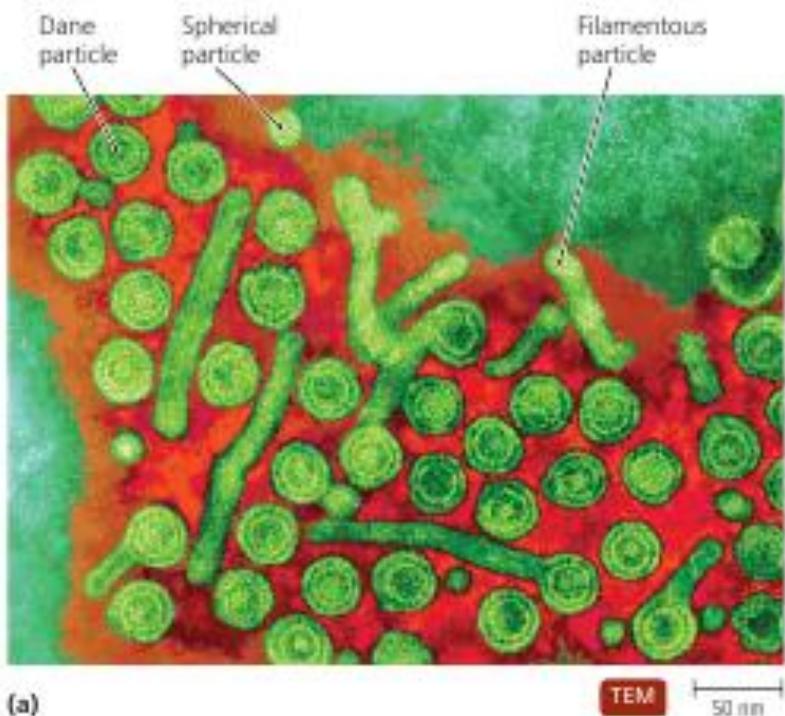
HBs-антиген обнаруживается в крови не только в составе вириона, но и в виде самостоятельных «пустых» фрагментов, сферической или филаментозной формы, которые неинфекционны, но высокоиммуногенны и индуцируют анти-HBs- нейтрализующие антитела

Сердцевинный **HBc-антиген** никогда не присутствует в свободной форме в крови, являясь внутренним компонентом вирусной частицы. Его можно обнаружить в зараженных вирусом гепатоцитах.

HBe-антиген также является сердцевинным антигеном, производным **HBc-антигена**. Появление **HBe-антигена** в крови связано с репликацией вируса.

HBx-антиген – трансактиватор, накопление которого в крови связывают с развитием первичного рака печени .

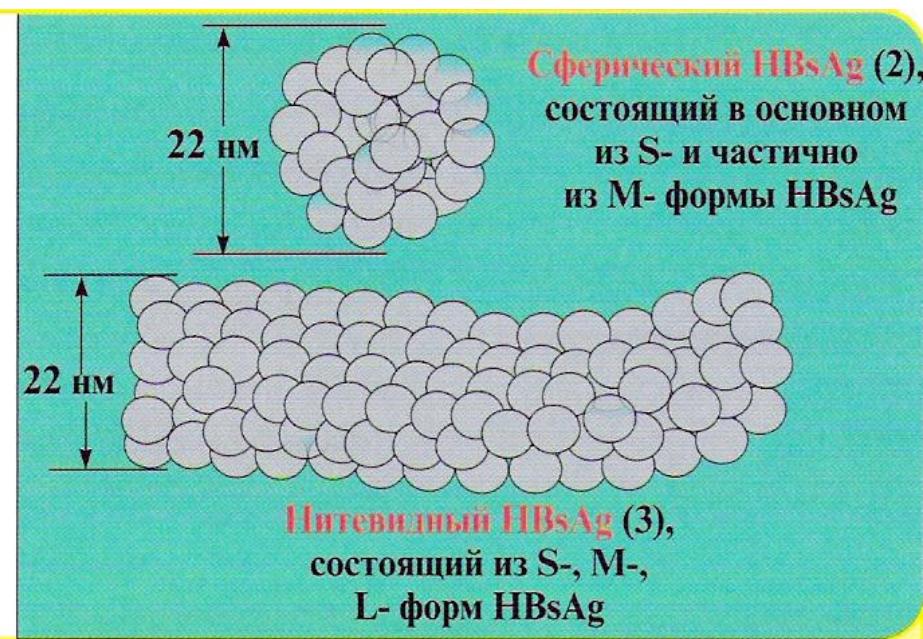
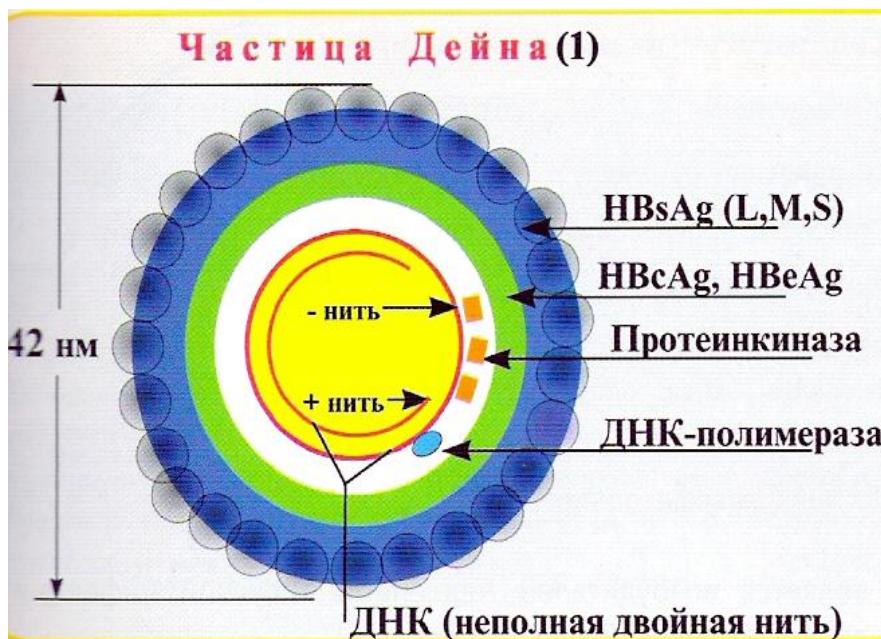
Три типа вирусных частиц, продуцируемых вирусом гепатита В



▲ **Figure 23.15** Three types of viral protein particles produced by hepatitis B viruses.

Dane particles are complete virions, whereas filamentous particles and spherical particles are capsomeres that have assembled without genomes. (a) Micrograph. (b) Artist's rendition.

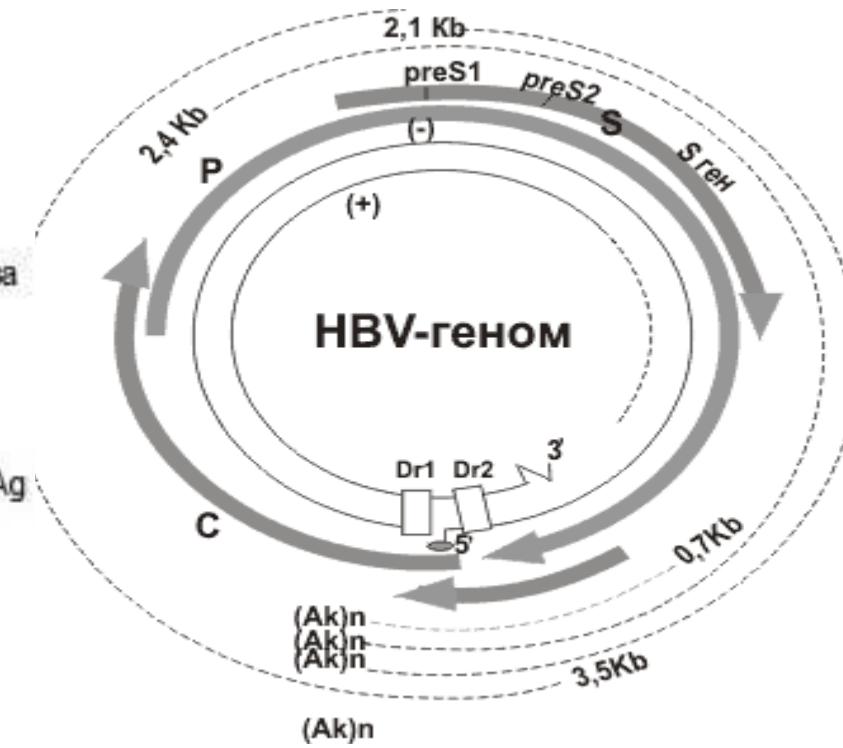
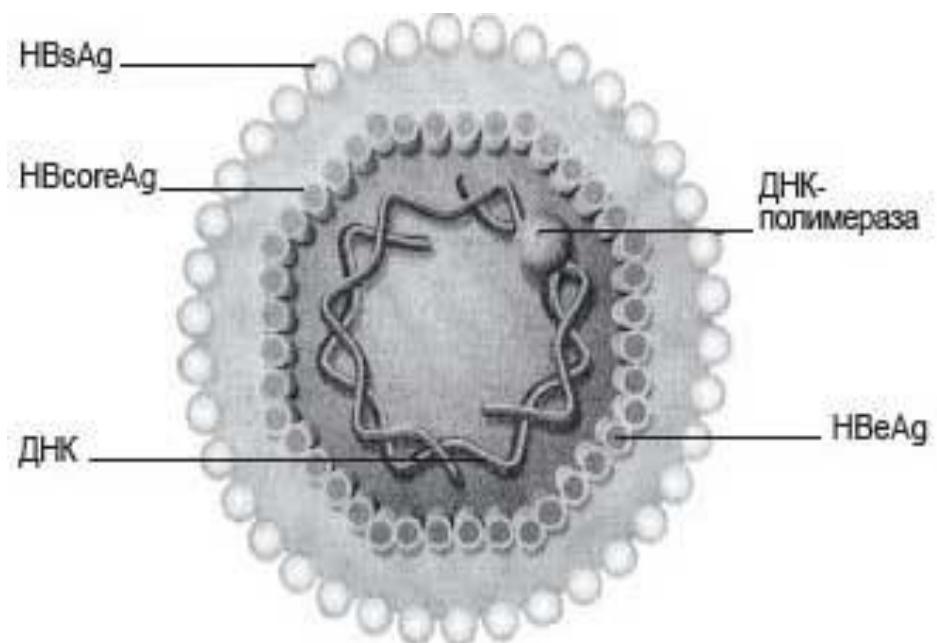
Строение частицы Дейна

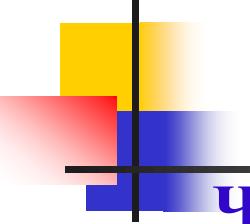


Геном вируса гепатита В

- Двухцепочечная кольцевая ДНК, около 3200 нуклеотидов, плюс-нить на 1/3 короче другой;
- В геноме есть 4 гена: S, C, P и X, кодирующих соответственно, HBsAg, HBcAg, полимеразу и белок-регулятор экспрессии генов;
- Выделяют 8 генотипов вируса: A,B,C,D,E,F,G,H.
- А и D распространены повсеместно.

Строение ДНК и геном ВГВ





**Сохраняет инфекционность при 0-20° С -15 лет,
при комнатной температуре – 1 час,**

при 100°С -20 минут,

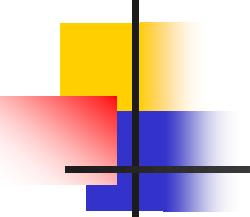
при сухом жаре 160°С -1 час.

В высушенной плазме 25 лет.

Устойчив к фенолу, УФ, спирту.

**Чувствителен к формалину, эфиру. 1-2% раствор
хлорамина действует 2 часа**

- ВГВ не культивируется на куриных эмбрионах,
- Не обладает гемолитической и гемагглютинирующей активностью
- Культивируется только в культуре клеток, полученной из ткани первичного рака печени без оказания цитопатического и цитолитического эффектов и с малым накоплением вирионов.
- К вирусу чувствительны приматы: гориллы, шимпанзе, африканские зеленые мартышки



Типы взаимодействия ВГВ с клеткой

Возможны 2 пути взаимодействия ВГВ и клетки:

1. Продуктивная инфекция – репликация ДНК, синтез вирусспецифических белков, формирование нового поколения вирусов.
2. Интегративная инфекция – ДНК ВГВ ковалентно присоединяется (встраивается) к ДНК инфицированной клетки, что ведет к изменению структуры клеточной ДНК и изменению функции близлежащих генов. Интеграция может происходить параллельно с репликативной инфекцией.

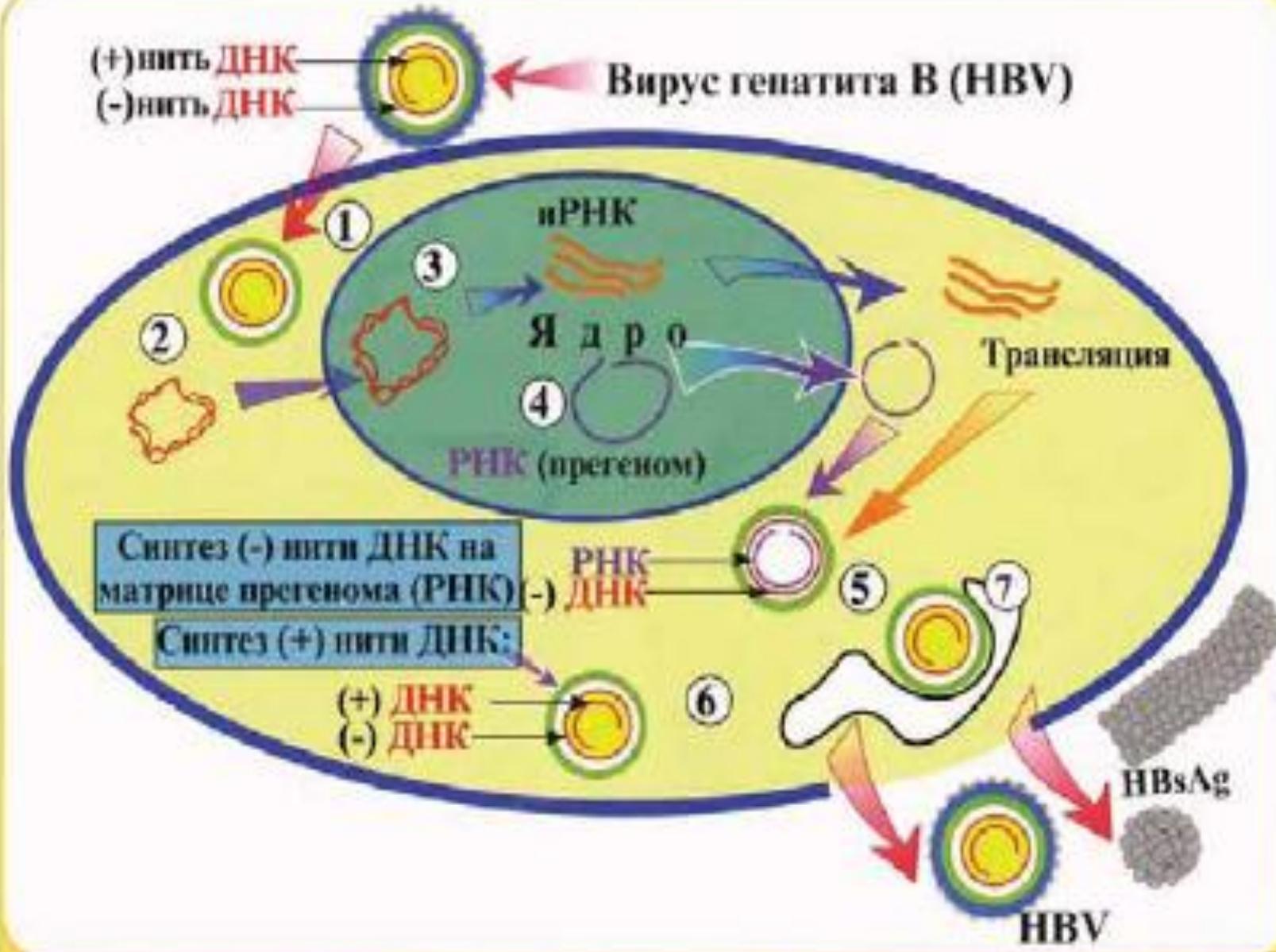
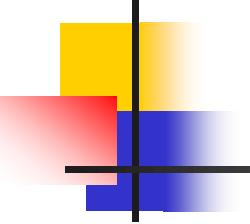


Рис. 4.7. Схема репродукции вируса гепатита В

Эпидемиология гепатита В

- Гепатит В – строгий антропоноз с парентеральным механизмом передачи.
- Источник инфекции – больные разными формами гепатита и бессимптомные носители;
- Пути передачи возбудителя:
 - естественные: половой и интранатальный (во время родов)
 - искусственные: переливание крови, пересадка органов и тканей, гемодиализ, использование нестерильных медицинских и косметологических инструментов.
- Инкубационный период 30-180 дней.
- Группы риска: реципиенты крови и ее компонентов, больные хроническими заболеваниями, потребители инъекционных наркотиков, лица, имеющие беспорядочные половые контакты.



Распространенность гепатита В

- Более 240 млн (около 5% населения Земли) имеют хроническую инфекцию.
- 780 тысяч больных умирают ежегодно.
- Хронически инфицировано от 2% до 5% общего населения Ближнего Востока и Индийского субконтинента
- В Северной Америке и Западной Европе инфицировано менее 1% населения.



Прогноз развития гепатита В

Инфицирование вирусом гепатита В

Инкубационный период ≈ 75 дней
(от 30 до 180 дней)

Острый период
 ≈ 212 дней
(продромальная, желтушная форма и период реконвалесценции)

Выздоровление

Молниеносный гепатит
(фульминантная форма)

Хроническая форма

Исход болезней при инфицировании HBV

Хронический гепатит



Излечение



Бессимптомный носитель



Устойчивая ремиссия



Активный гепатит



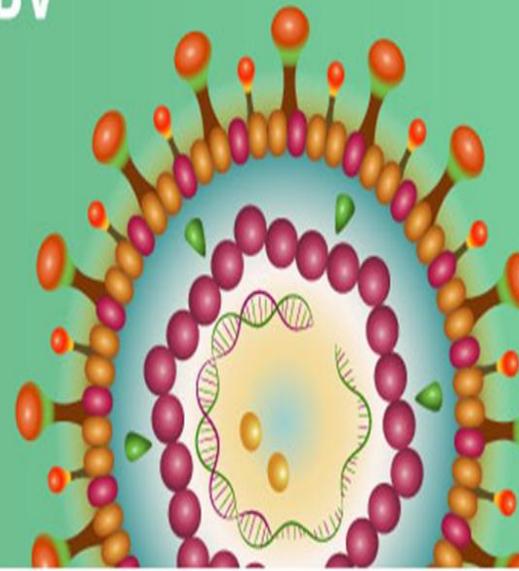
Внепеченочные поражения (артриты, ревматические полимиалгии и т. д.)



Цирроз печени



Рак печени



Патогенез гепатита В (1)

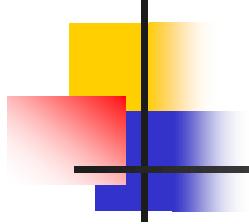
- После попадания в организм парентеральным путем вирусы инфицируют лейкоциты, которые заносят их в кровяное русло.
- Вирусы проникают и размножаются в ретикуло-эндотелиальных клетках (купферовские и др.) печени и др. органов, вызывая воспалительно-пролиферативные реакции.
- Затем вирус проникает в гепатоциты, где развивается репродуктивная или интегративная инфекции.
- При репродуктивной инфекции в гепатоцитах формируются вирусспецифические белки, которые внедряются в мембрану гепатоцита и изменяют ее антигены, вызывая аутоиммунные реакции, разрушающие гепатоциты.

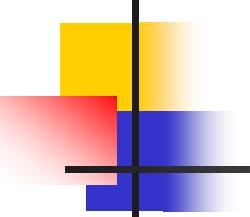
Патогенез гепатита В (2)

Интенсивность и характер повреждения гепатоцитов зависит от характера иммунного ответа.

- При нормergicеском ответе гепатоциты под действием иммунной атаки разрушаются, а освободившиеся вирионы инактивируются иммуноцитами и антителами (острый гепатит средней тяжести).
- При гиперergicеском ответе происходит массовый гепатоцеллюлярный некроз (тяжелые формы острого гепатита, вплоть до фульминантного).
- При гипоergicеском ответе деструкции подвергается лишь часть инфицированных гепатоцитов, поэтому дальнейшее развитие инфекционного процесса идет по двум вариантам.

Патогенез гепатита В (3)

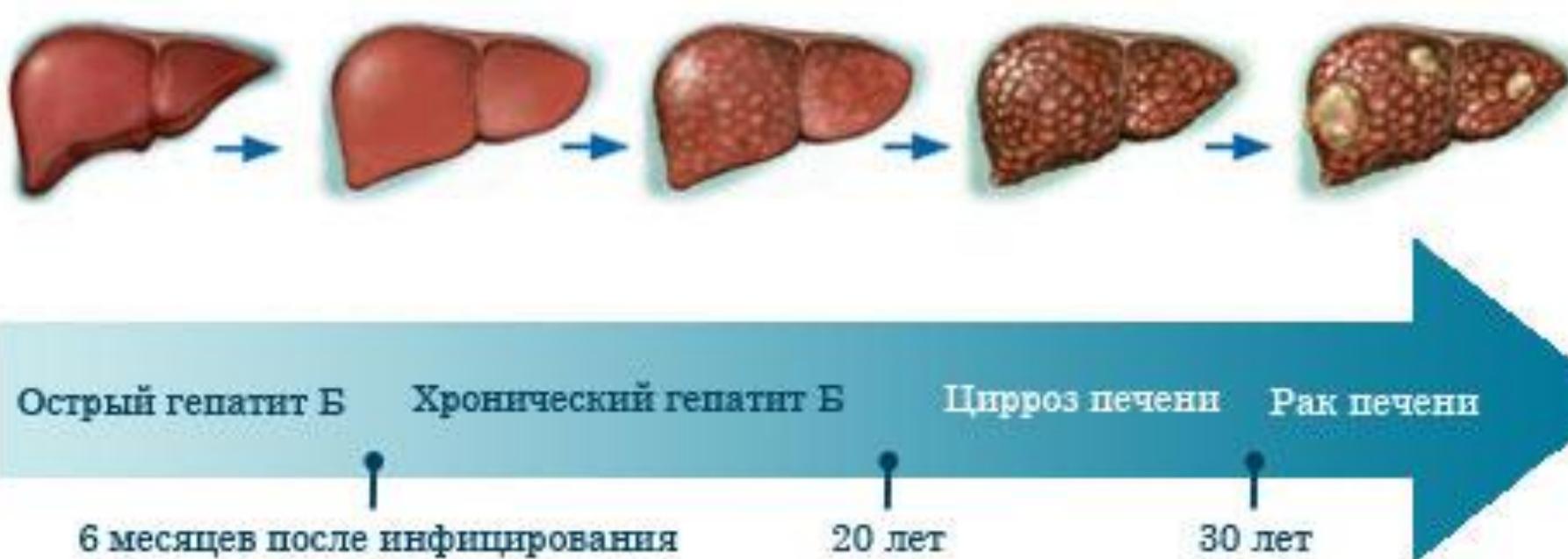
- 
- Если некроз имеет локальный характер, а иммунный ответ модулируется, даже с запозданием, то развивается острая субклиническая форма гепатита В, которая в конечном итоге завершается элиминацией вируса и выздоровлением.
 - Если некроз интенсивен, а сила иммунного ответа не нарастает, то развивается хроническая инфекция в виде 2х вариантов: 1. субклиническая инфекция (носительство вируса гепатита В) и 2. клинически-манифестная инфекция (хронический гепатит В).



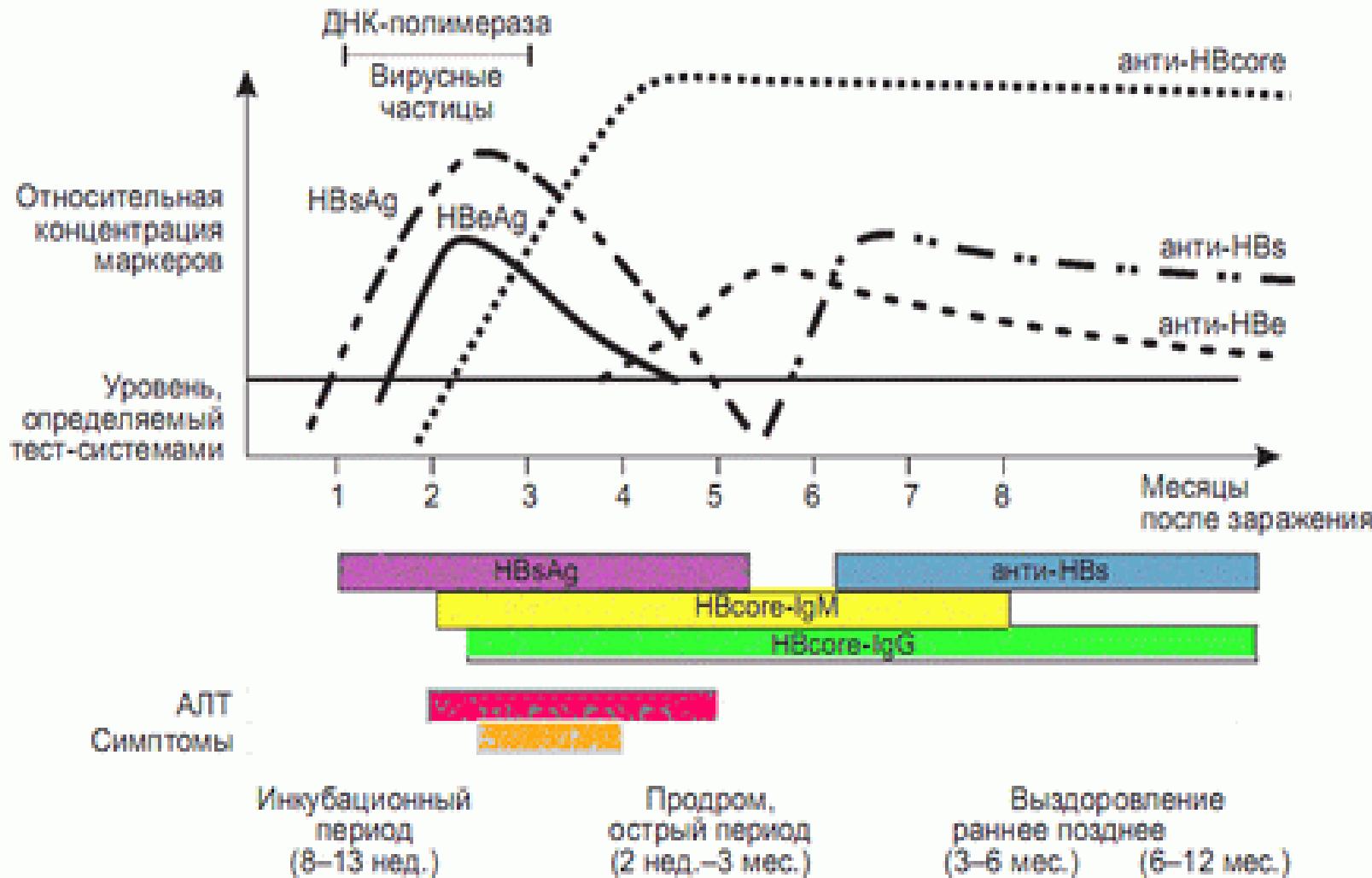
Патогенез гепатита В (4)

- Хронические инфекции развиваются у 80-90% детей, инфицированных в течение первого года жизни, и у 30-50% детей, инфицированных до 6-ти лет.
- Хронические инфекции развиваются у 5% инфицированных взрослых людей.
- 15-25% взрослых людей, ставших хронически инфицированными в детстве, умирают от связанных с гепатитом В рака или цирроза печени.

Характер изменений, происходящих в печени при вирусном гепатите В

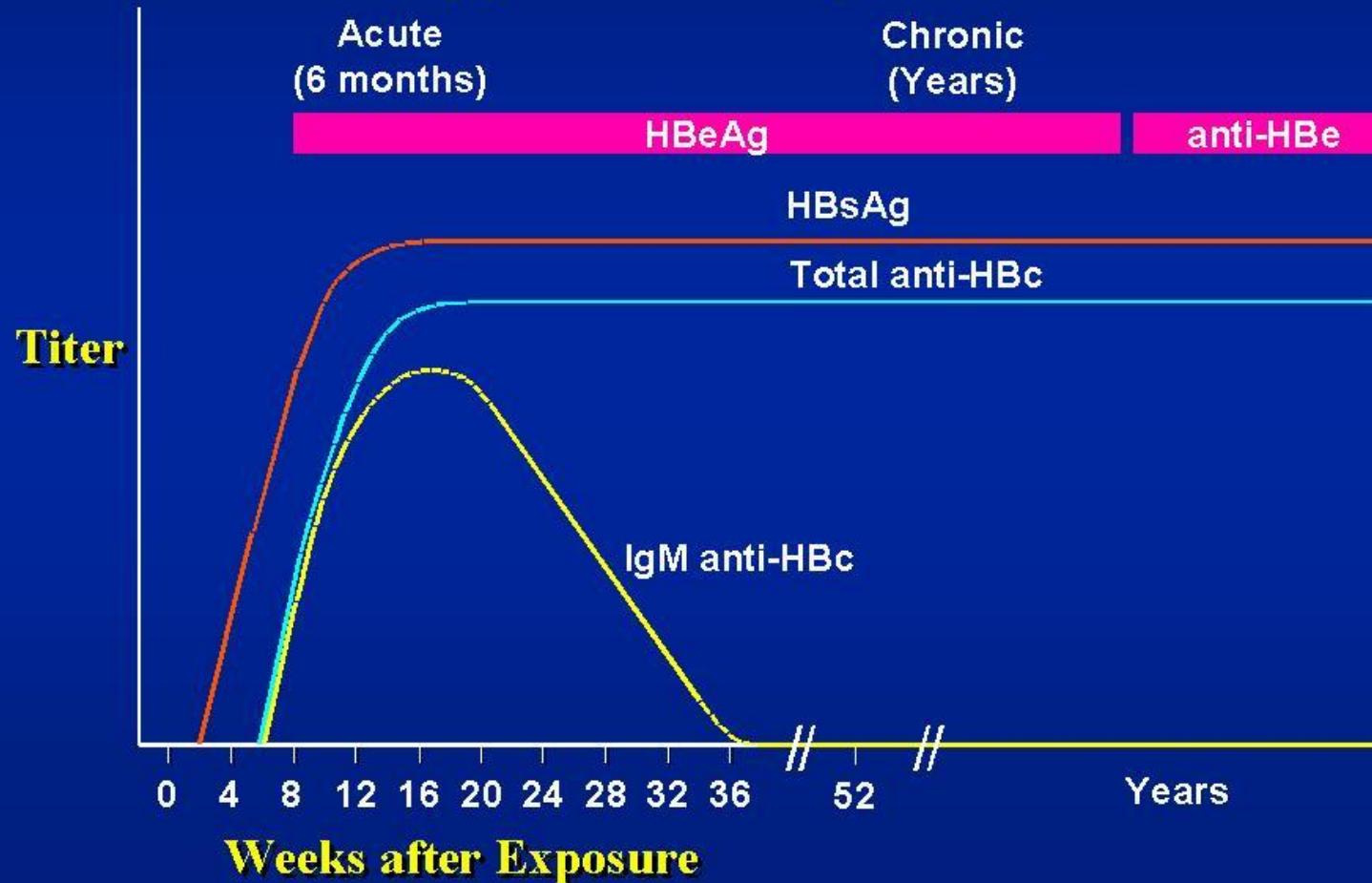


Серологические маркеры острой ВГВ-инфекции



Серологические маркеры хронической ВГВ-инфекции

Progression to Chronic Hepatitis B Virus Infection Typical Serologic Course



Микробиологическая диагностика

- **Серологический метод:** методами ИФА и РНГА в крови определяют маркеры гепатита В: антигены (HBs и HBe) и антитела (анти-HBc-IgM, анти-HBc-IgG, анти-HBs, анти-HBe-IgM).
- В **ПЦР** определяют наличие вирусной ДНК в крови и биоптатах печени.
- Для острого гепатита в преджелтушном и начальной стадии желтушного периода характерно обнаружение HBs-антigena, HBe-антigena и анти-HBc IgM антител.
- В период реконвалесценции — анти-HBe-IgM, анти-HBc IgG, анти-HBs антител.

Профилактика

■ Важнейшей и наиболее эффективной мерой профилактики гепатита В является исключение попадания вируса при парентеральных манипуляциях и переливаниях крови

- Специфическая профилактика осуществляется вакцинацией рекомбинантной генно-инженерной вакциной, содержащей **HBs**-антиген. Вакцинации подлежат все новорожденные в первые 24 ч жизни, далее — по календарю прививок.
- Среди взрослого населения трехкратной вакцинации подвергаются лица, относящиеся к группе высокого риска заражения гепатитом В. Длительность поствакцинального иммунитета — не менее 7 лет



ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ D (гепатит Дельта)

- ЭТИОЛОГИЯ – возбудитель *Deltavirus*, дефектный вирус, способный к репликации только в присутствии гепаднавируса, вызывающего гепатит В
- Возможна коинфекция – одновременное заражение вирусами гепатита В и гепатита D (5%) и суперинфекция (в 10% при фульминантном гепатите и 80% при хроническом)

ВИРУС ГЕПАТИТА D

Вирион (ВГД) имеет сферическую форму (д. 36нм), который состоит из однонитчатой негативной цепи РНК кольцевой формы и нуклеокапсидного HD –антитела-антигена).

- Дельта-антителен представлен в нуклеокапсиде в виде 60 копий и является единственным белком, синтез которого кодируется вирусной РНК.
- В качестве внешней оболочки для защиты генома (ВГД)использует HBs-антителен внешней оболочки вируса гепатита В. Репликация вирусного генома выполняется клеточной РНК-полимеразой-II без помощи вируса гепатита В. Различают 3 генотипа вируса. В России преобладает 1 генотип. Все генотипы относятся к одному серотипу.

Электроннограмма и схема строения ВГД

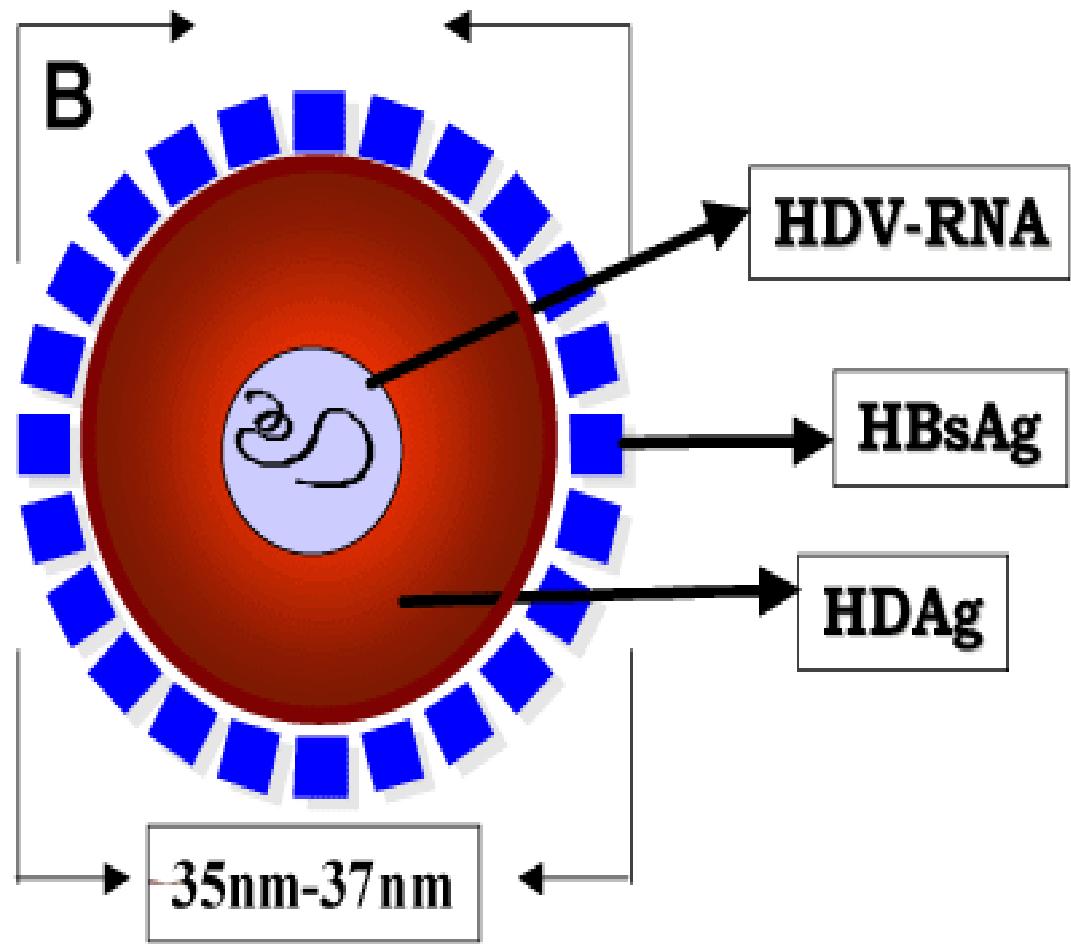
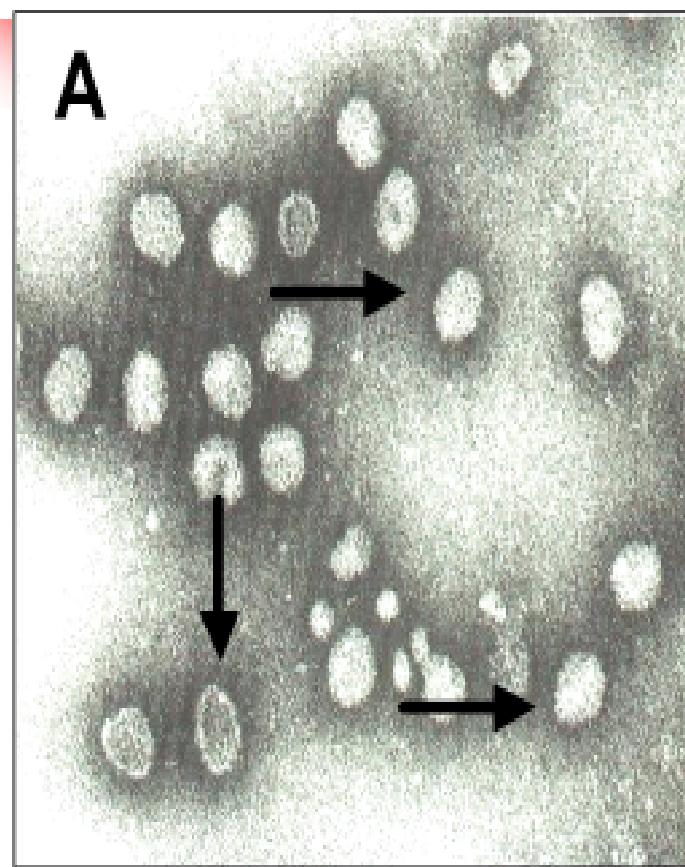
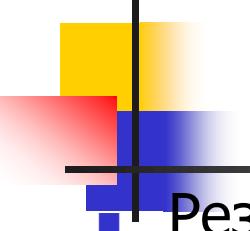
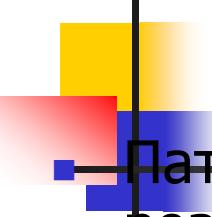


Figura 1 - A) Microscopia eletrônica do VHD, setas (Cortesia do Dr.Mario Rizzetto, Turim, Itália). B) Representação esquemática da partícula do VHD com envoltório do VHB (HBsAg).



Эпидемиология гепатита D

- Резервуаром вируса гепатита D являются лица с хронической ВГВ-инфекцией, одновременно инфицированные ВГД (они составляют примерно 5% хронических носителей ВГВ).
- Механизм передачи вируса гепатита D идентичен передаче при гепатите В.
- Показатели инфицированности гепатитом D колеблются от 0,15% до 25%. Наиболее высок он в странах Южной Америки и Центральной Африки.
- Вирус гепатита D имеет три генотипа, 1-ый считается европейским, 2-ой выявлен у больных из Японии и Тайваня, 3-ий генотип обнаружен у больных в Перуанской части бассейна реки Амазонка.



Патогенез гепатита D

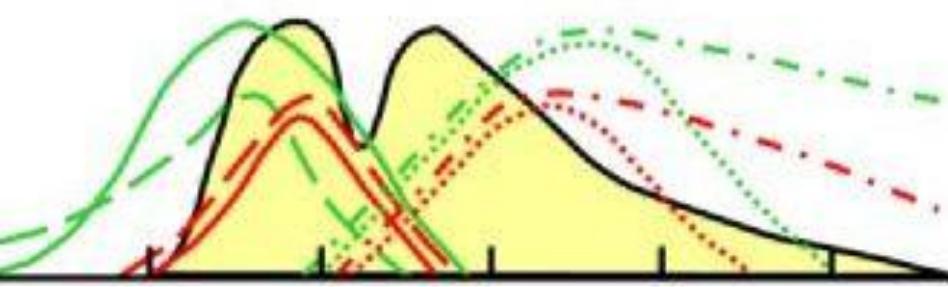
- Патогенные свойства вируса гепатита D могут быть реализованы только при смешанной инфекции с гепатитом В.
- Инкубационный период – 30-60 дней.
- Гепатоциты повреждаются в результате прямого цитопатогенного действия вируса гепатита D и опосредованного действия вируса гепатита В.
- При коинфекции характерно развитие тяжелых форм острого гепатита и низкая частота хронизации. При этом отмечается двухфазное течение вирусного гепатита.
- При суперинфекции характерно более редкое развитие тяжелых и фульминантных гепатитов и более высокая частота хронизации ВГВ-инфекции (до 80%).
Суперинфицирование при хроническом гепатите приводит к более частому переходу в цирроз печени.

Коинфекция и суперинфекция гепатитами В и Д

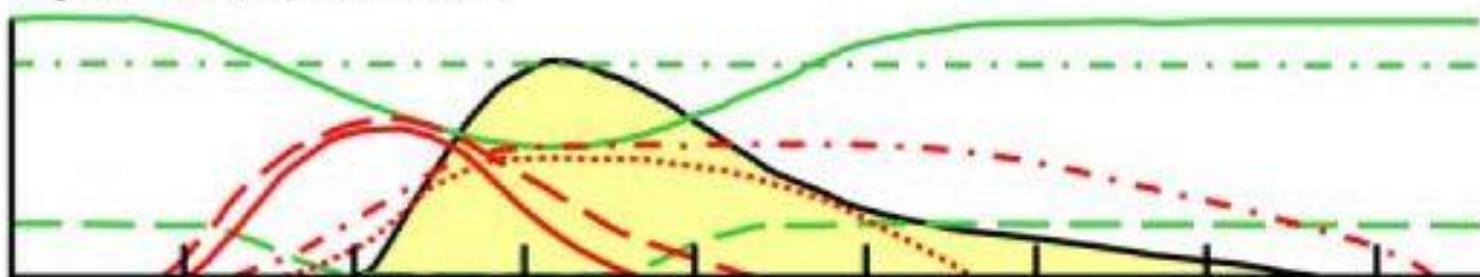
Medscape

Coinfection HBV-HDV

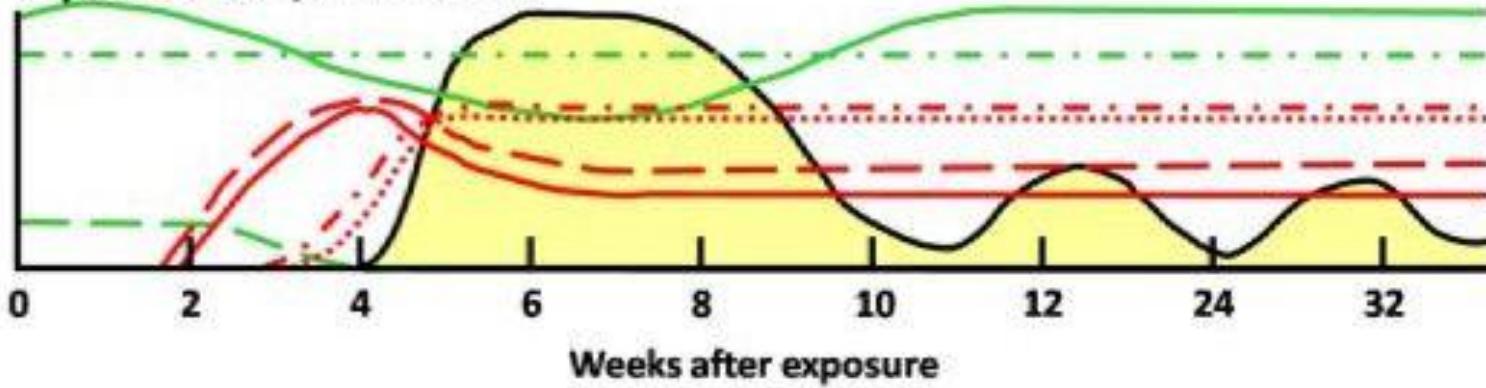
- HDV
- HBV
- ALT
- Ag
- DNA /RNA
- IgM
- - - IgG



Superinfection, acute HDV



Superinfection, chronic HDV



Weeks after exposure

Таблица 4.18. Характеристика вируса гепатита D

Геном	Размер вириона	Механизм заражения	Диагностические маркеры
РНК	35–40нн	Парентеральный	HDAg, anti-HDV IgM, anti-HDV IgG, HDV РНК

Диагностика осуществляется путем обнаружения серологических маркеров, включая наличие дельта-антитела и антидегенов к нему, и вирусной РНК.

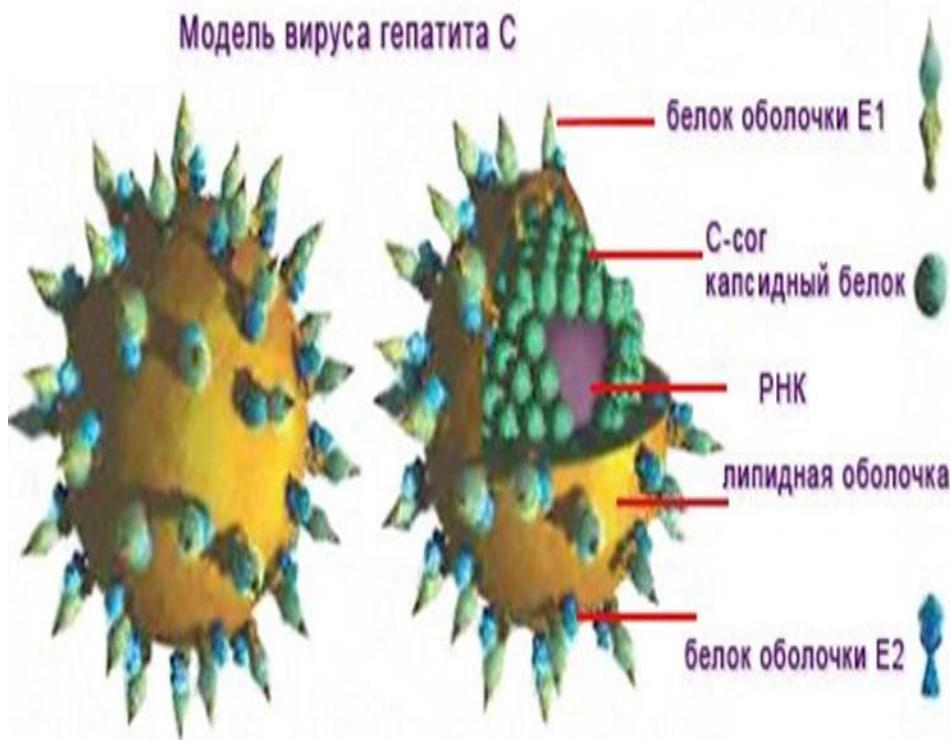
Микробиологическая диагностика. В сыворотке, плазме крови определяют РНК и антигены вируса, а также антитела к вирусу. РНК вируса (HDV RNA) выявляют с помощью молекуллярной гибридизации, ПЦР. Антиген вируса (HDV Ag) выявляют в ИФА, РИА, иммуноблотинге. Антитела к вирусу (анти-HDV IgM, анти-HDV IgG) выявляют в ИФА.

Дифференциация проводится с учетом маркеров других возбудителей вирусных гепатитов.

Специфическая профилактика. Вакцина против гепатита В защищает против гепатита дельта из-за общности HBsAg.

Вирус гепатита С (ВГС) относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*.

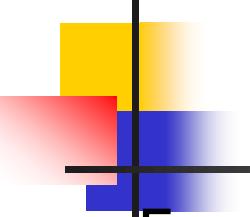
ВГС является сложноорганизованным РНК-содержащим вирусом сферической формы, диаметром 55-65 нм.



Капсид построен по кубическому типу симметрии, содержит структурный белок сердцевины (core), НС-антителен и неструктурные белки (NS), которые являются ферментами для репродукции вируса. Липопротеиновая оболочка содержит *gp E1* и *gp E2/NS1*

Изменчивость и генотипы вируса гепатита С

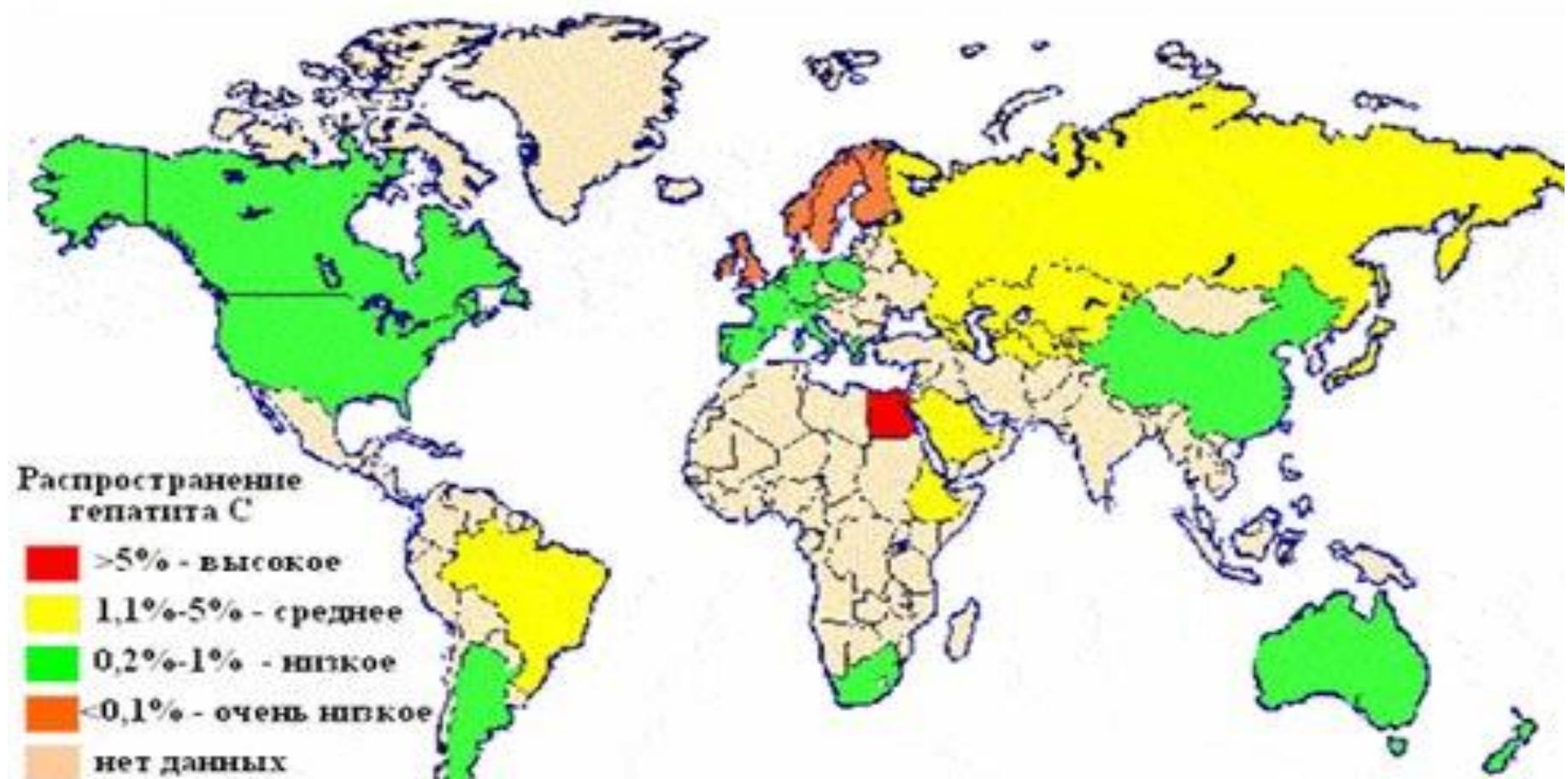
- Вирус гепатита С отличается высокой изменчивостью.
- Существует 6 генотипов вируса гепатита С: 1(1а,1в,1с), 2 (2а,2в,2с), 3в,4, 5,6.
- Определение генотипа имеет практическое значение, так как считается, что инфекция, вызванная 1(особенно 1в) и 4 генотипами тяжело поддаются лечению.
- Кроме того, выявлено около 100 субтипов вируса гепатита С, РНК которых по последовательности нуклеотидов отличается более, чем на 25%.
- Существует также множество квазивидов вируса, РНК которых отличается более, чем на 15% (у одного пациента число квазивидов вируса может исчисляться миллионами).



Эпидемиология гепатита С

- Гепатит С –антропоноз.
- Источник инфекции – больные острым и хроническим гепатитом С.
- Пути передачи – аналогичны путям при гепатите В, однако низкая концентрация вируса в крови и других биологических жидкостях снижает индекс контагиозности (в два раза ниже, чем при гепатите В), поэтому половой путь заражения составляет менее 10%, а вертикальный – 5-7% всех случаев заражения.
- Группы риска те же, что и при гепатите В.

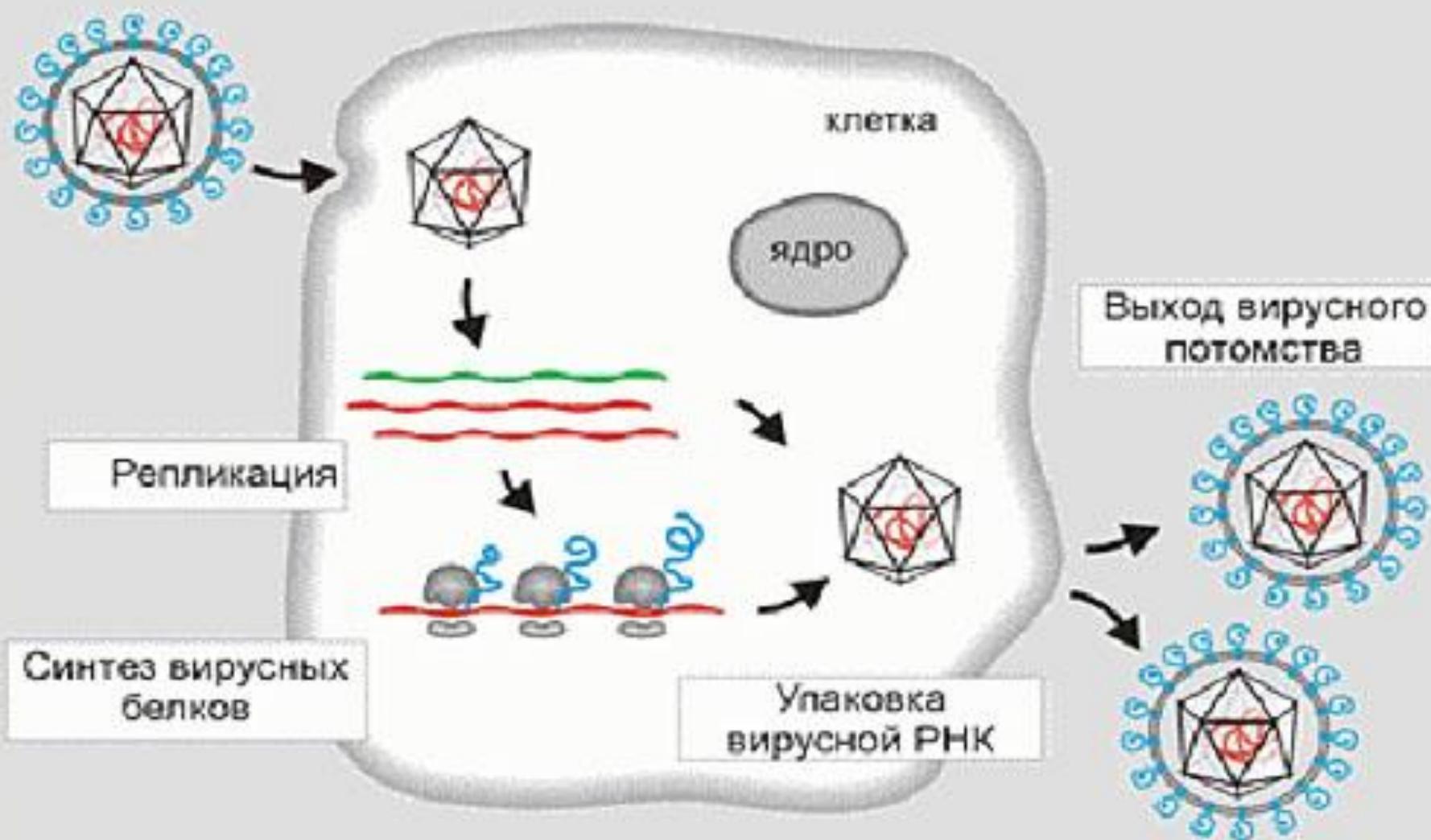
Во всем мире хронической инфекцией гепатита С страдают 185 млн человек (примерно 3% населения Земли). Ежегодно от гепатита С умирают 350000-500000 человек. Гепатит С встречается во всем мире. В наибольшей степени затронуты регионы Центральной и Восточной Азии и Северная Африка.



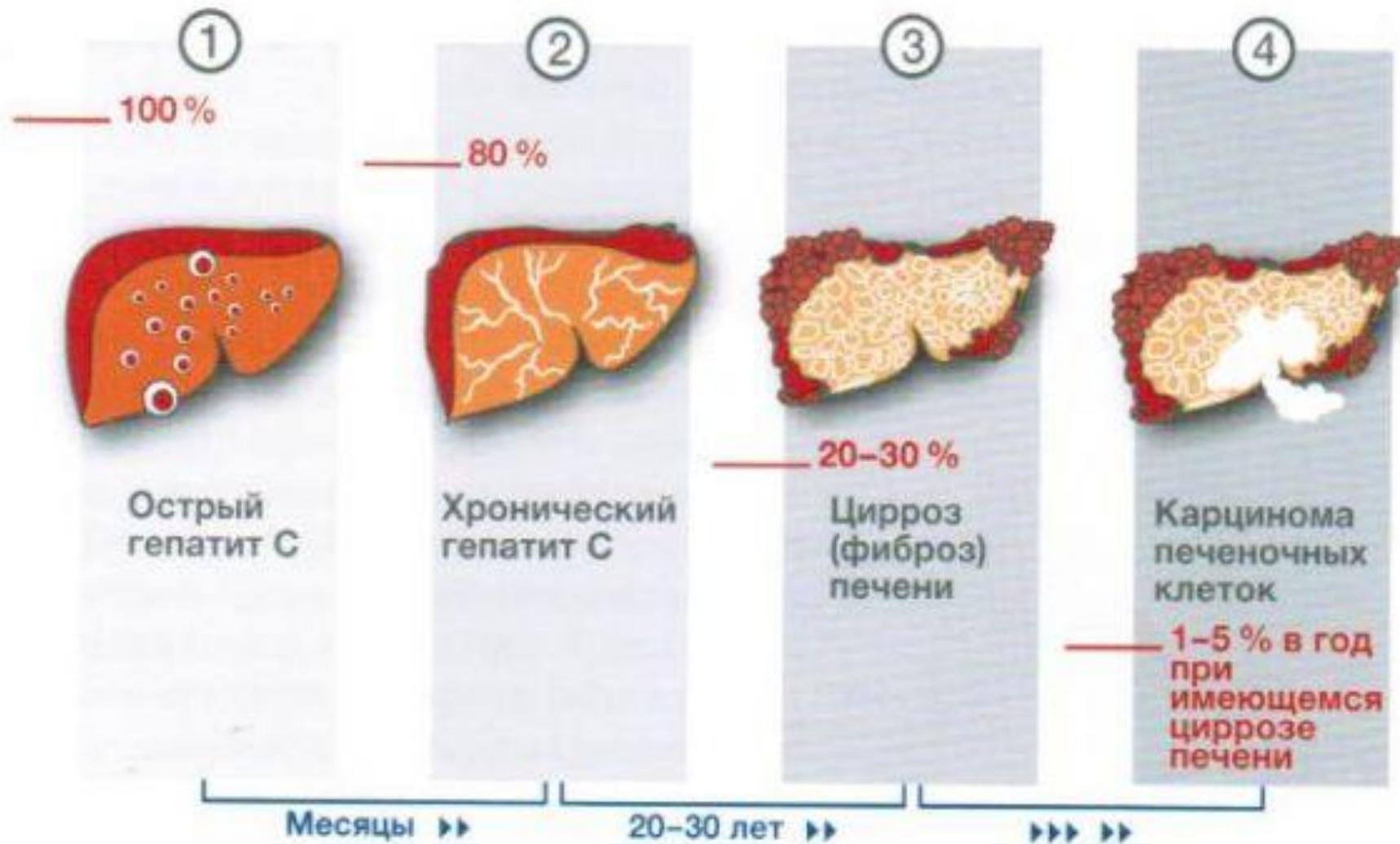
Патогенез гепатита С

- Вирус гепатита С вызывает острую и хроническую инфекцию.
- Инкубационный период – 15-150 дней.
- Примерно 15-45% инфицированных лиц спонтанно избавляются от вируса в течение 6 месяцев после заражения без всякого лечения.
- У остальных 55-85% лиц развивается хроническая инфекция ВГС.
- У лиц с хронической инфекцией ВГС риск цирроза печени составляет 15-30% в течение 20 лет.
- У них же риск развития рака печени составляет 2-4% ежегодно.

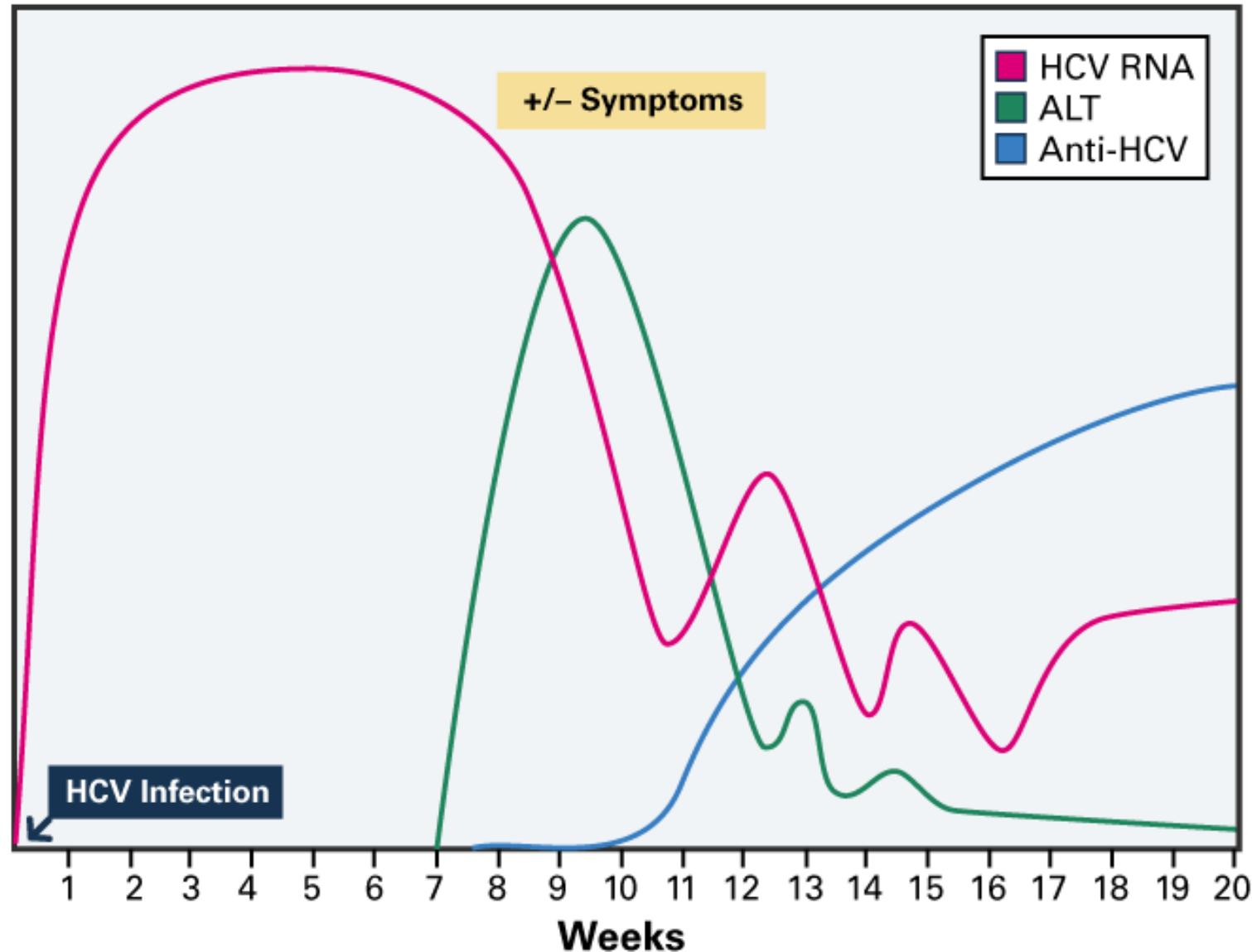
Жизненный цикл вируса гепатита С



Характер изменений, происходящих в печени, при вирусном гепатите С



Серологические маркеры ВГС-инфекции



Маркеры гепатита С и его лабораторная диагностика

Определение маркеров инфекции : РНК вируса методом ПЦР - РНК является показателем активной репликации вируса, может быть обнаружена уже на 1-2 неделе после инфицирования и является «золотым стандартом» диагностики. **ПЦР является методом выбора для ранней диагностики вирусного гепатита**

- Анти HBC антитела в 80% случаев обнаруживаются на 5-6- неделе от момента инфицирования и у 90% лиц – на 12 неделе после инфицирования.
- Для уточнения диагноза определяют наличие IgM и IgG к ядерному (core) антигену (HCC-аг) и антитела к неструктурным NS белкам вируса.
- Наличие IgM антител к HCC-аг указывает на текущую инфекцию(острую или хроническую в стадии развития).
- Обнаружение IgG к HCC-аг говорит об инфицированности вирусом или перенесенной инфекции.
- Антитела к неструктурным белкам обнаруживаются в хронической стадии.
-

Viral Hepatitis: Transmission and Incubation Periods

Incubation Period:

- Hepatitis A: 2-6 weeks
- Hepatitis E: 2-9 weeks

Type:

“Acute” types of hepatitis

Transmission:

Food & Water borne

Incubation Period:

- Hepatitis B: 2-6 months
- Hepatitis C: 15-150 days
- Hepatitis D: Unlimited
(Restricted by Hep. B)

Type:

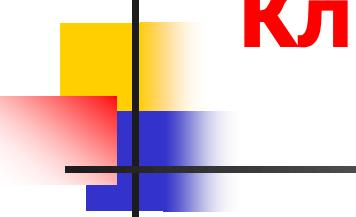
“Chronic” type of Hepatitis

Transmission:

Blood borne

Клиника вирусных гепатитов (1)

- **В продромальном периоде** наблюдаются: астено-вегетативный, диспепсический, лихорадочный, респираторный (катаральный или гриппоподобный), артралгический и общетоксический синдромы. Повышается активность АЛТ и АСТ, уровень билирубина, моча темнеет.
- **В период разгара:** усиливаются все синдромы продромального периода, появляется синдром желтухи (при желтушной форме), моча приобретает цвет темного пива, кал обесцвечивается, увеличиваются размеры печени, она становится болезненной при пальпации.



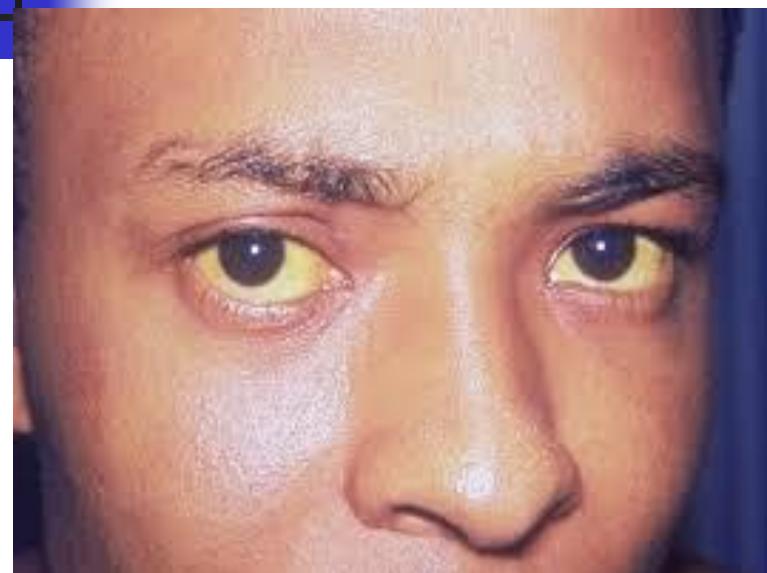
Клиника вирусных гепатитов (2)

- **Разрешение заболевания** зависит от ряда факторов:
 - если репаративные процессы преобладают над альтеративными, то наступает стадия выздоровления;
 - если же повреждение печени и гомеостатические сдвиги прогрессируют, то состояние больных усугубляется, может развиться энцефалопатия, нарушение функции надпочечников;
 - при гепатитах В и С возможен третий вариант – хронизация процесса.



Желтушная
форма ВГА:
темная моча,
желтые склеры
и кожа

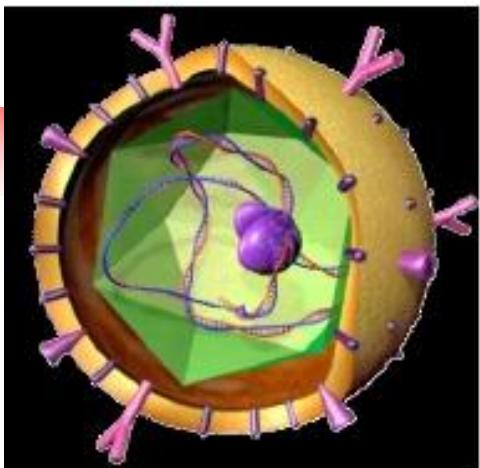
Некоторые клинические симптомы вирусных гепатитов



Некоторые клинические симптомы вирусных гепатитов



Вирусы гепатитов В и С характеризуются выраженным хрониогенным потенциалом



- У 5-15% больных **гепатитом В** острый инфекционный процесс трансформируется в хронический; у детей, рожденных инфицированными матерями, риск развития хронической инфекции может достигать 90%. Хронический гепатит В приводит к развитию ЦП и ГЦК у 1/3 – 1/4 инфицированных лиц; в эндемичных регионах около 80 % первичных раков печени связывают с HBV; у хронических носителей HBV риск развития ГЦК в 200 раз выше, чем у неинфицированных лиц.
- Многолетняя персистенция вируса **гепатита С** приводит к развитию хронического гепатита у 70-85% больных, у которых в 20-30% случаев наблюдается формирование ЦП с высоким риском прогрессирования в ГЦК (до 10%).

По прогнозам экспертов ВОЗ, в ближайшие 10-20 лет хронический гепатит С станет основной проблемой национальных органов здравоохранения.



Маркеры хронического вирусного гепатита В

Стадия ХГ	Маркер
ХГ В: – обострение	HBsAg, анти-HBc IgM, анти-HBc IgG, HBeAg, анти-HBE
– ремиссия	HBsAg, анти-HBc IgG
– репликативная фаза	HBsAg, анти-HBc IgM, анти-HBc IgG, HBeAg, ДНК вируса В (HBV)
– интегративная фаза (носительство)	HBsAg, анти-HBc IgG, отсутствие HBV
ХГ С: – обострение	Анти-HCV IgM, анти-HCV IgG, РНК вируса С (HCV)
– вне обострения	Анти-HCV IgG, отсутствие HCV и анти-HCV IgM

Маркеры хронических вирусных гепатитов В, Д и С

Стадия ХВГ	ХВГ В	ХВГ Д	ХВГ С
Репликации (реактивации)	HBeAg АнтиHB сор IgM HBV DNA	АнтиHDV IgM HDV RNA	АнтиHCV IgM Анти HCV NS ₄ HCV RNA
Свидетельствующие о перенесенном остром вирусном гепатите	АнтиHBs, HBsAg АнтиHBe АнтиHB сор	АнтиHDV	АнтиHCV
Интеграции (латентная стадия)	HBs Ag АнтиHB сор IgG АнтиHBe	АнтиHDV IgG	АнтиHCV IgG

Цирроз печени

ВГВ
30%

ВГС
27%

Прочие
43%

Рак печени

ВГВ
53%

ВГС
25%

Прочие
22%

Диагностика вирусных гепатитов

- **Клиническая диагностика** с использованием **физикальных** (пальпация и перкуссия печени) и **инструментальных** (УЗИ, КТ, ЯМР и биопсия печени, а также ее фибросканирование) методов исследования
- **Лабораторные исследования:** изменение **картины периферической крови** (лейкопения с лимфоцитозом, моноцитозом и эозинофилией на фоне нормальной СОЭ), повышение уровня **билирубина** в крови и моче и билирубинового показателя, повышение и активности некоторых **печеночных ферментов** (аминотрансфераз, щелочной фосфотазы и гамма-глютамилтранспептидазы), повышение **тимоловой пробы**, снижение **протромбинового индекса** и **плазменных факторов свертывания**.
- **Специфическая диагностика:** выявление **специфических маркеров инфицирования вирусами гепатитов (вирусы, их антигены, антитела к ним и их нуклеиновые кислоты)**. Проводится **серологическими и молекулярными** методами.

ПРОФИЛАКТИКА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Вирусные гепатиты А и Е

Медицинское наблюдение в эпидемическом очаге 35 дней

Лабораторное обследование контактных

Детям до 10 лет и беременным – введение донорского Ig; остальным – амизон, мефенамовая кислота.

Вакцины против гепатита А и Е.

Текущая и заключительная дезинфекция

Контроль за общественным питанием, водоснабжением

Парентеральные гепатиты (В, С, D)

Использование одноразового медицинского инструментария, тщательная стерилизация многоразового

Клинико-лабораторное и эпидемиологическое обследование доноров крови и органов

Вакцинация против гепатита В (моновакцины и комбинированные)

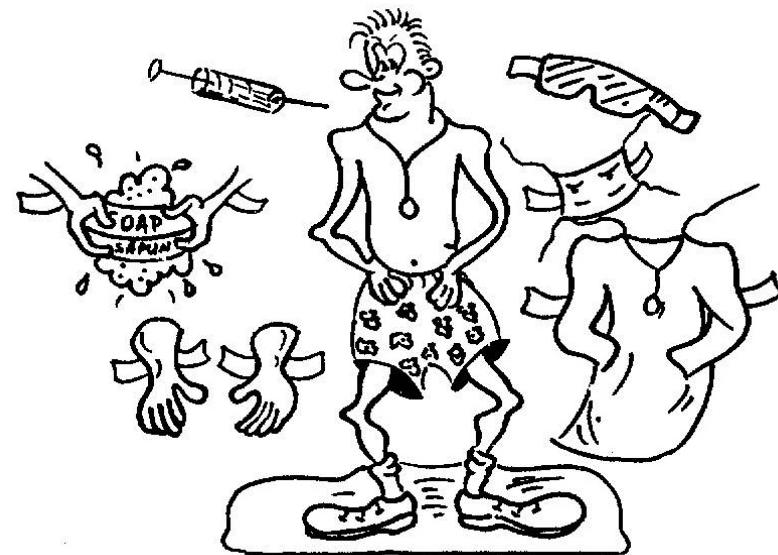


Вероятность заражения гемоконтактными инфекциями при уколе загрязненной иглой

Возбудитель	Средний риск, %	Диапазон, %
HIV	0,23	1 - 2,38
HCV (hepatit C)	0,75	1 - 10,3
HBV (hepatit B)	10	2,5 - 30

Универсальные меры предосторожности

- Правильное, полное использование средств защиты;
- Мыть руки и другие части кожи;
- Профилактика случайных и других профессиональных рисков инфицирования



ВИЧ, ВИЧ-инфекция, СПИД

ВИЧ – Вирус иммунодефицита человека (HIV - Human Immunodeficiency Virus);

- **ВИЧ-инфекция** (HIV – infection) - длительно протекающее инфекционное заболевание, которое развивается в результате инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и характеризуется прогрессирующим поражением иммунной системы.
- **СПИД – Синдром приобретенного иммунодефицита** (AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome) - терминальная стадия ВИЧ-инфекции, характеризующаяся глубоким поражением иммунной системы, в частности, уменьшением количества CD4+ лимфоцитов, множественными оппортунистическими инфекциями и неопластическими процессами

Вирус иммунодефицита человека

Вирус иммунодефицита человека — ВИЧ-1, ВИЧ-2 (*human immunodeficiency virus* — HIV-1, HIV-2) относится к семейству *Retroviridae*, роду *Lentivirus*. Вызывает у человека ВИЧ-инфекцию, терминальной стадией которой является СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), или AIDS (acquired immunodeficiency syndrome). ВИЧ-инфекция характеризуется преимущественным поражением иммунной системы, длительным течением, полиморфными клиническими проявлениями и высокой летальностью. Пути передачи — половой, через кровь, грудное молоко, трансплацентарно.

История открытия и изучения ВИЧ/СПИДа (1)

- 5 июня 1981 г. – в 21 номере еженедельного бюллетеня СДС (Центр по контролю заболеваний, США) было опубликовано сообщение «Пневмоцистная пневмония. Лос-Анджелес» Дональда Френсиса с соавт. о выявлении у молодых людей гомосексуалистов 5 случаев тяжелой (в двух случаях – смертельной) пневмоцистной пневмонии, наблюдавшихся в трех клиниках Лос-Анджелеса с октября 1980 г по май 1981 г;
- Через месяц в 26-ом номере этого бюллетеня появилась публикация А.Фридмана с соавт. «Саркома Капоши и пневмоцистная пневмония среди мужчин-гомосексуалистов. Нью-Йорк и Калифорния» об обнаружении пневмоцистной пневмонии еще у 26 мужчин-гомосексуалистов, у 8 из которых была выявлена и саркома Капоши

История открытия и изучения ВИЧ/СПИД (2)

- В конце 1981 г специалисты CDC дали провизорное определение заболевания и разработали временные критерии для его диагностики: 1) наличие Т-клеточного дефицита, 2) наличие пневмоцистной пневмонии и других инфекций, вызванных условно-патогенными возбудителями и 3) наличие саркомы Капоши у лиц моложе 60 лет и/или лимфомы головного мозга.
- В начале 1982 г. в отчете CDC Майкл Готлиб и его коллеги из Калифорнийского Университета назвали это заболевание Acquired Immune Deficiency Syndrome и впервые ввели аббревиатуру AIDS.

История открытия и изучения ВИЧ/СПИДа (3)

- 1983 г. – L.Montagnier, F.Barre-Sinoussi с соавт. (Франция) описали в журнале «Science» выделенный от больного СПИД вирус – Lymphadenopathy associated virus (LAV)
- 1984 г. – R. Gallo с соавт. (США) также выделили новый вирус, который назвали Human T-cell leukemia virus III (HTLV-III)
- С конца 1984 г возбудитель СПИДа стали обозначать как LAV/HTLV-III.
- 1986 г. – на 2-ой Международной конференции по проблеме СПИД с целью унификации номенклатуры было решено назвать возбудитель Human Immunodeficiency Virus (HIV), или вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

Первооткрыватели вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)

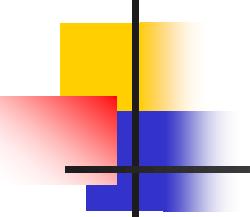


Люк Монтанье и Роберт Галло



Люк Монтанье и Франсуаза Барр-Синусси

В 2008 году лауреатами Нобелевской премии в области «Медицина и физиология» названы исследователи из Франции Люк Монтанье (Luc Montagnier) и Франсуаза Барр-Синусси (Francoise Barr-Sinoussi), первооткрыватели вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).



История борьбы с ВИЧ/СПИД

- **1987 г.** - появление первого препарата для лечения СПИДа
- **1988 г.** – 1 декабря объявлен ООН Всемирным днем борьбы со СПИД-ом
- **1995 г.** – применение препаратов высокоактивной ретровирусной терапии (ВААРТ)
- **1996 г.** – создание объединенной программы ООН по СПИД-у
- **2001 г.** – Генеральная Ассамблея ООН, принятие резолюции «Глобальный кризис-глобальные действия»
- **2011 г.** - Генеральная Ассамблея ООН, принятие новой резолюции по ВИЧ/СПИДу.

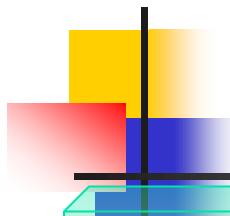


Общемировое число людей, живущих с ВИЧ, в 2020 г. составило 37,7 млн [30,2 млн– 45,1 млн] человек.

- Число новых случаев инфицирования ВИЧ в 2020 г. составило 1,5 млн [1,0 млн–2,0 млн] человек.
- Число людей, умерших от связанных со СПИДом болезней в 2020 г., составило 680 000 [480 000–1,0 млн] человек.
- 27,5 млн [26,5 млн–27,7 млн] человек получали антиретровирусную терапию в 2020 г.
- 79,3 млн [55,9 млн–110 млн] человек инфицировались ВИЧ с начала эпидемии.
- 36,3 млн [27,2 млн–47,8 млн] человек умерло от связанных со СПИДом болезней с начала эпидемии.

Новые случаи инфицирования ВИЧ

- Число новых случаев инфицирования ВИЧ сократилось на 52% по сравнению с 1997 годом, когда этот показатель достиг пикового значения.
- В 2020 году число новых случаев ВИЧ-инфекции составило около 1,5 млн [1,0 млн–2,0 млн] человек, по сравнению с 3,0 млн [2,1 млн–4,2 млн] человек в 1997 году.
- В 2020 году показатель новых случаев ВИЧ-инфекции снизился на 31% относительно 2010 года, с 2,1 млн [1,5 млн–2,9 млн] до 1,5 млн [1,0 млн–2,0 млн].
- В 2020 году показатель новых случаев ВИЧ-инфекции среди детей снизился на 53% относительно 2010 года, с 320 000 [210 000–510 000] до 150 000 [100 000–240 000].

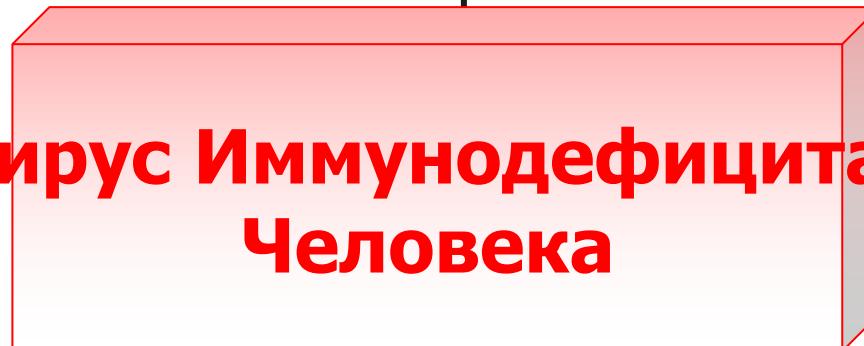


Вирус иммунодефицита человека (таксономия)

Retroviridae

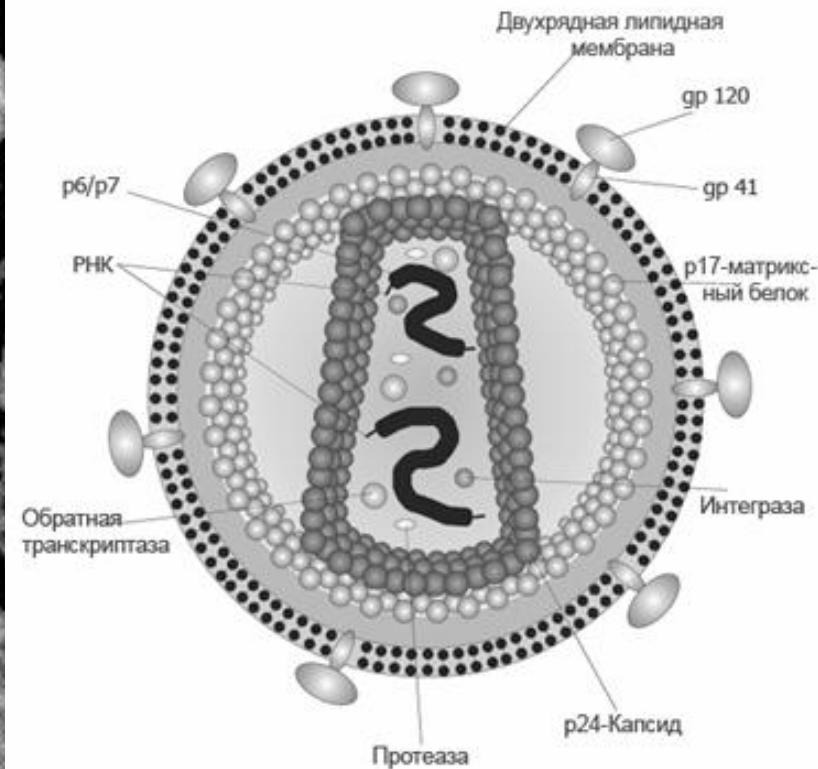
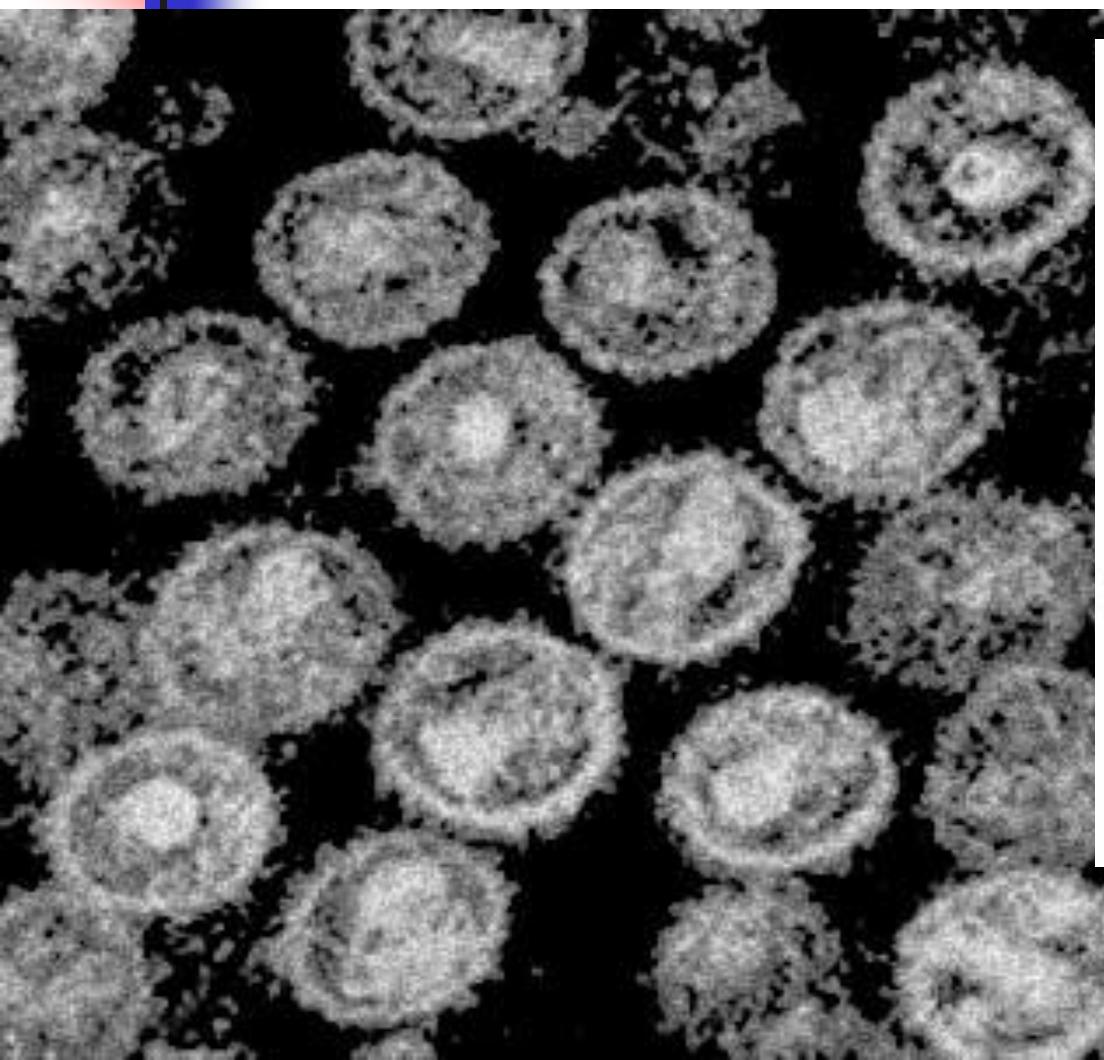


Lentivirus

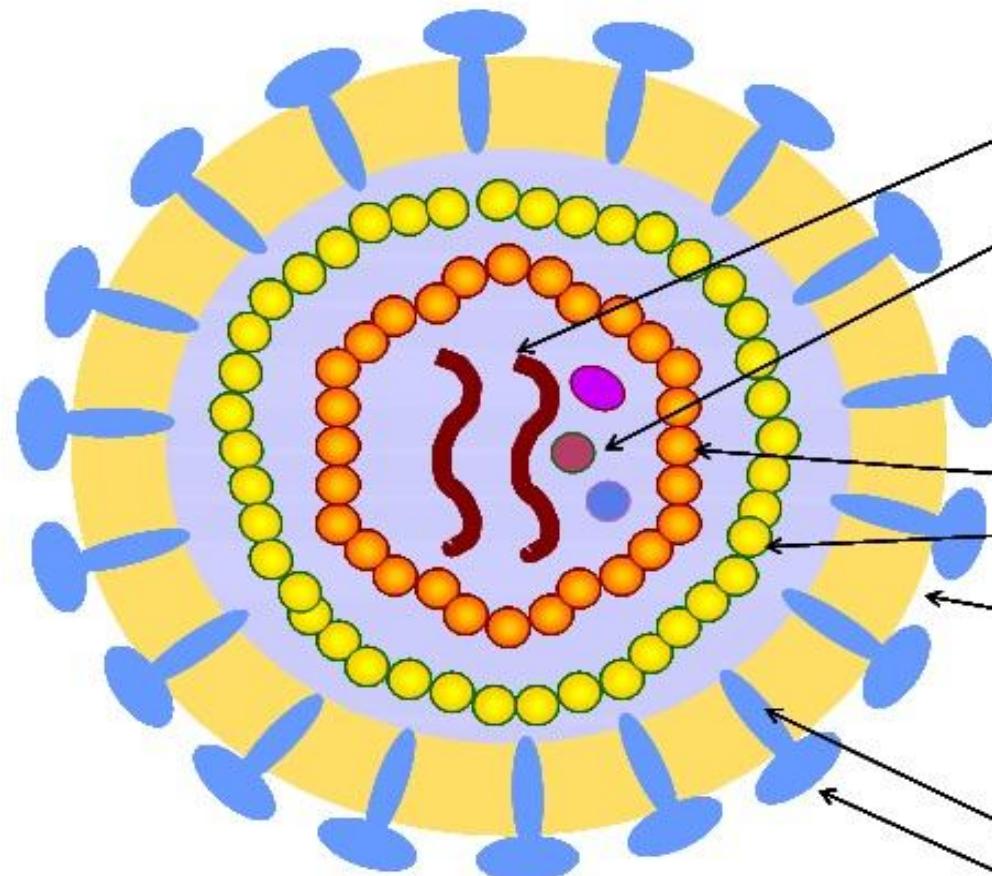


**Вирус Иммунодефицита
Человека**

Вирус иммунодефицита человека (электроннограмма и схема)



СТРОЕНИЕ ВИЧ:



две нити РНК(-)

ферменты:

p66 (RT) обратная транскриптаза (ревертаза)

p11 (IN) интеграза

p32 (P) протеаза

структурные белки:

p24 (CA) ядерный Ag (внутренняя оболочка)

p17 (MA) матриксный Ag

липидная оболочка (внешняя, формируется из оболочки клетки человека при выходе новых вирусов почкованием) с вкраплением белков клетки хозяина

рецепторный комплекс:

gp41 (TM) трансмембранный гликопротеин

gp120 (SU) рецепторный гликопротеин

антитела

спектр антител к разным белкам ВИЧ

Геном ВИЧ

1. Структурные гены:

Env (envelope) - кодирует трансляцию белка-предшественника gp160, который расщепляется на два белка оболочки вириона - gp120 и gp41;

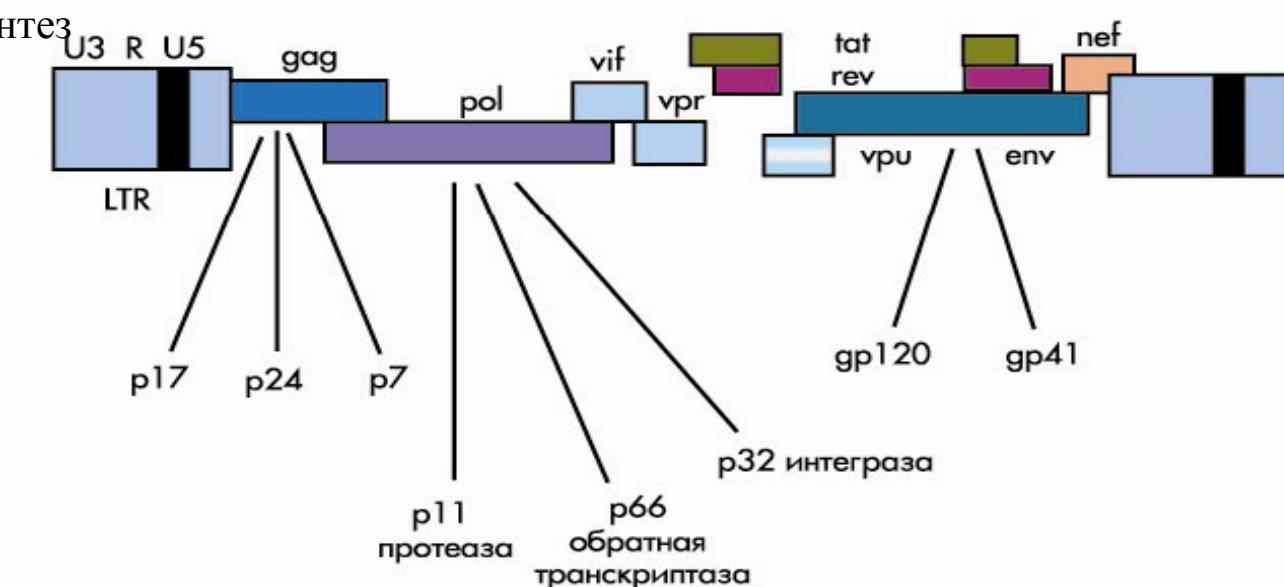
Gag (group-Specific antigens) – кодирует трансляцию белка-предшественника, который расщепляется на p17, p24, p7, p6. Gag формирует капсид;

Pol (polymerase) – кодирует синтез протеазы (p52/53), обратной транскриптазы (p64/66/68), РНКазы (p15) и интегразы (p31/32)

Регуляторные гены (основные):

Tat (transactivator of transcription) - кодирует регуляторный белок, необходимый для полноценного биосинтеза вирусной РНК и способный повысить синтез вирусных белков более чем в 1000 раз;

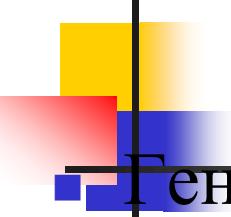
Nef (negative regulatory factor) - кодирует белок, который приводит к подавлению транскрипции мРНК и, как следствие, к снижению синтеза вирусных белков;



Изменчивость ВИЧ

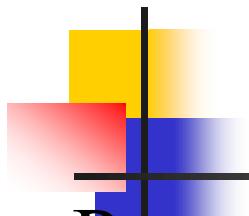
- Изменчивость ВИЧ связана с высокой скоростью мутаций (частота спонтанных мутаций 1:10000)
- Причины высокой скорости мутаций:
 - высокая скорость репродукции (за сутки может образовываться до 10^{10} новых вирионов)
 - в процессе обратной транскрипции регулярно (с частотой 3×10^{-5}) возникают генетические ошибки – точечные мутации, при этом отсутствуют механизмы reparации
 - В процессе обратной транскрипции с высокой частотой происходят рекомбинации

Генетическая гетерогенность ВИЧ



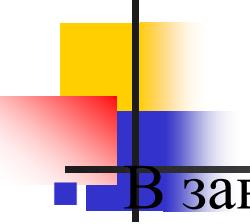
Генетическая гетерогенность – наличие различных генетических вариантов вируса

- Квазивид – генетически близкая, но в то же время гетерогенная и постоянно изменяющаяся по составу популяция вируса, представленная вирионами (и вирусными РНК), отличающимися друг от друга по нуклеотидным последовательностям в вирусной РНК до 10%.
- В организме ВИЧ-инфицированного в доклинической фазе содержится 10^6 , а на стадии СПИД – 10^8 квазивидов



Генетические группы ВИЧ

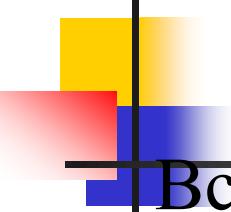
- Различают 3 группы ВИЧ – М (major), Н (new) и О (outline)
- По составу нуклеотидных последовательностей в вирусной РНК генетические группы отличаются на 25-40%
- В пределах группы различают генетически разнородные «клады» (субтипы), которые отличаются по генетическому составу на 20-30%.



Фенотипические проявления изменчивости

■ В зависимости от скорости репродукции и инфекционности :

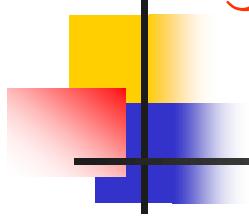
- высокоинфекционные и быстро репродуцирующиеся (rapid/high)
- низкоинфекционные и слабо репродуцирующиеся (slow/low)
- По цитопатическому действию:
 - слабо репродуцирующиеся и не образующие синцитий
 - быстро репродуцирующиеся, но не образующие синцитий
 - быстро репродуцирующиеся и образующие синцитий
- По клеточному тропизму:
 - лимфоцитотропные
 - моноцитотропные



Антигены ВИЧ

Все структурные и регуляторные белки ВИЧ обладают антигенными свойствами и вызывают образование соответствующих антител. Антигены ВИЧ делятся на:

- **Антигены сердцевины вириона – core (ген “gag”)** – группоспецифичны и являются общими с другими ретровирусами;
- **Антигены оболочки вириона - env (ген “env”)** – видоспецифичны и присущи только ВИЧ



Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции

Источник инфекции

Зараженный человек на всех стадиях заболевания

ВИЧ-инфицированные биожидкости:

- кровь
- сперма
- секрет шейки матки
- материнское молоко
- спинно-мозговая жидкость

Пути заражения ВИЧ

■ Половой:

При гомо- и гетеросексуальном контакте с ВИЧ-инфицированным человеком;

■ Парентеральный:

- ❖ при переливании ВИЧ-инфицированной крови и ее препаратов;
- ❖ при использовании контаминированного ВИЧ медицинского инструментария и/или растворов, в том числе, при инъекционном потреблении наркотиков;
- ❖ при трансплантации органов ВИЧ-инфицированного донора.

■ Перинатальный:

от ВИЧ-инфицированной матери ребенку во время беременности и родов (вертикальный);

- ❖ во время грудного вскармливания (горизонтальный).

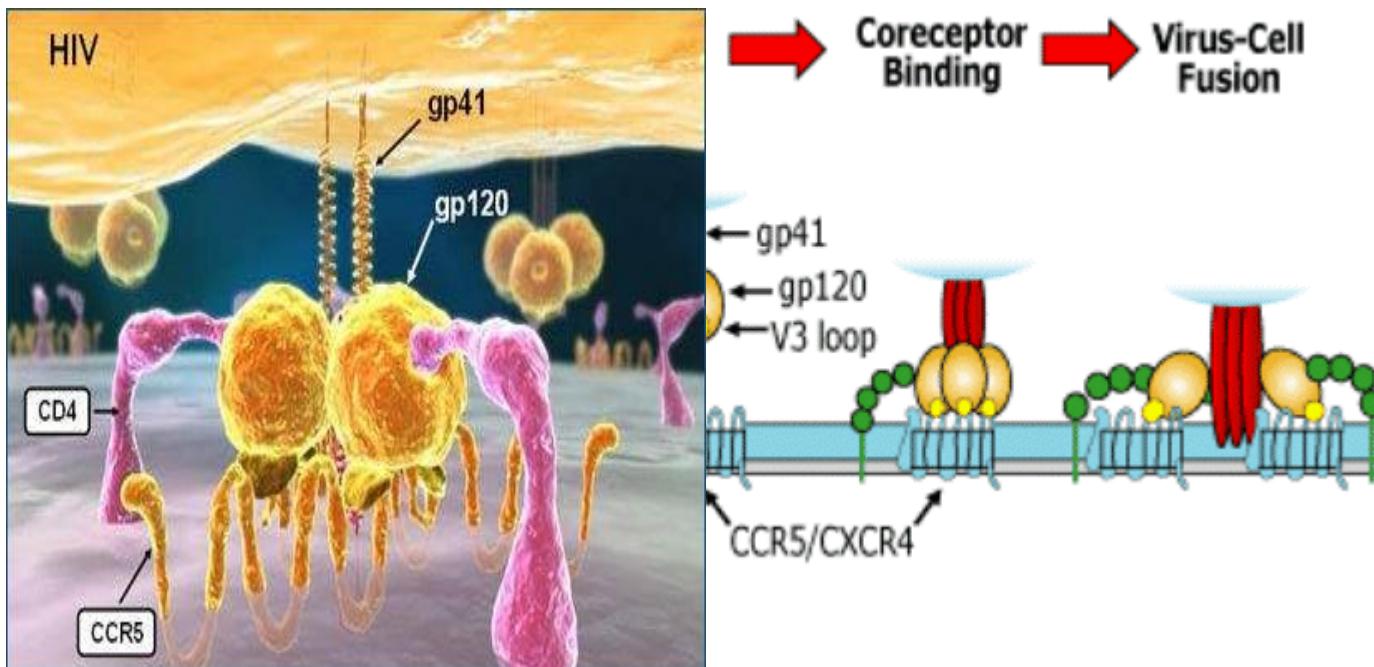
Вероятность передачи ВИЧ-инфекции (ВОЗ)

Путь передачи	Вероятность передачи, %
Переливание крови	92,5
Передача ВИЧ от матери ребенку	15 - 30
Использование общих игл и шприцев для введение наркотиков	0,8
Анальный половой контакт: пассивный партнер	0,5
Чрезкожный укол иглой	0,3
Контакт со слизистой	0,1
Вагинальный половой контакт: женщины	0,15 – 1,01
Анальный половой контакт: активный партнер	0,065
Вагинальный половой контакт: мужчины	0,01 - 0,15
Оральный половой контакт: пассивный партнер	0,01
Оральный половой контакт: активный партнер	0,005

Устойчивость ВИЧ в окружающей среде

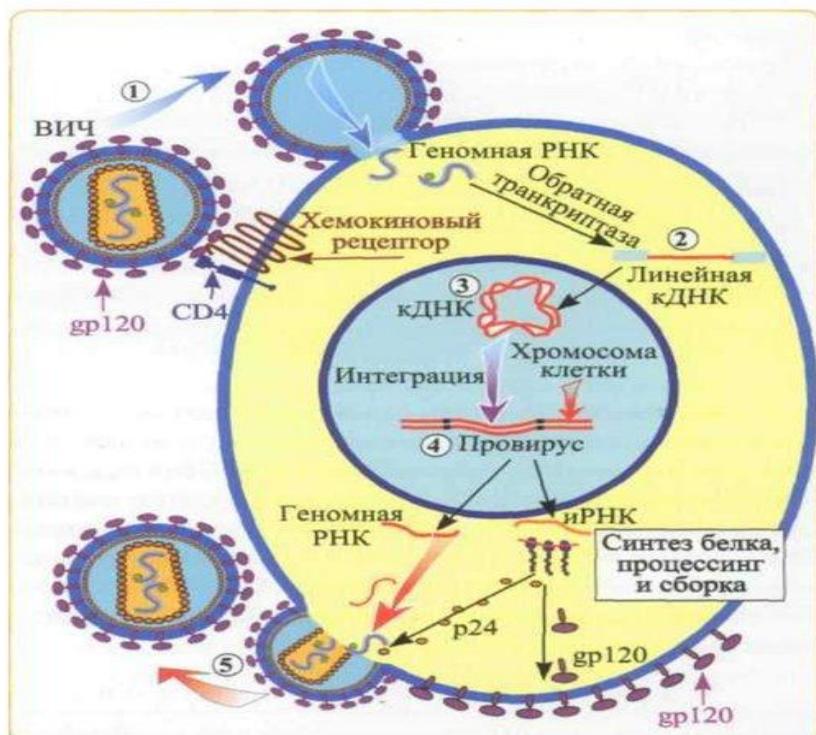
- ВИЧ чувствителен ко всем известным дезинфицирующим;**
- Погибает при нагревании до 56° С в течение 30 мин;**
- Для ВИЧ губительны солнечное и искусственное УФ-излучение, все виды ионизирующего излучения;**
- При высушивании плазмы при 25° С погибает через 7 суток, при 30° С - через 3 суток, при 55° С – через 5 часов;**
- В жидкой среде при температуре $23\text{-}27^{\circ}\text{ С}$ сохраняет активность 15 дней, при 36° С – 11 дней;**
- В замороженной крови и сыворотке сохраняется в течение многих лет;**
- В замороженной сперме сохраняется несколько месяцев.**

Присоединение ВИЧ к клетке-мишени



ВИРУС ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Репродукция ВИЧ



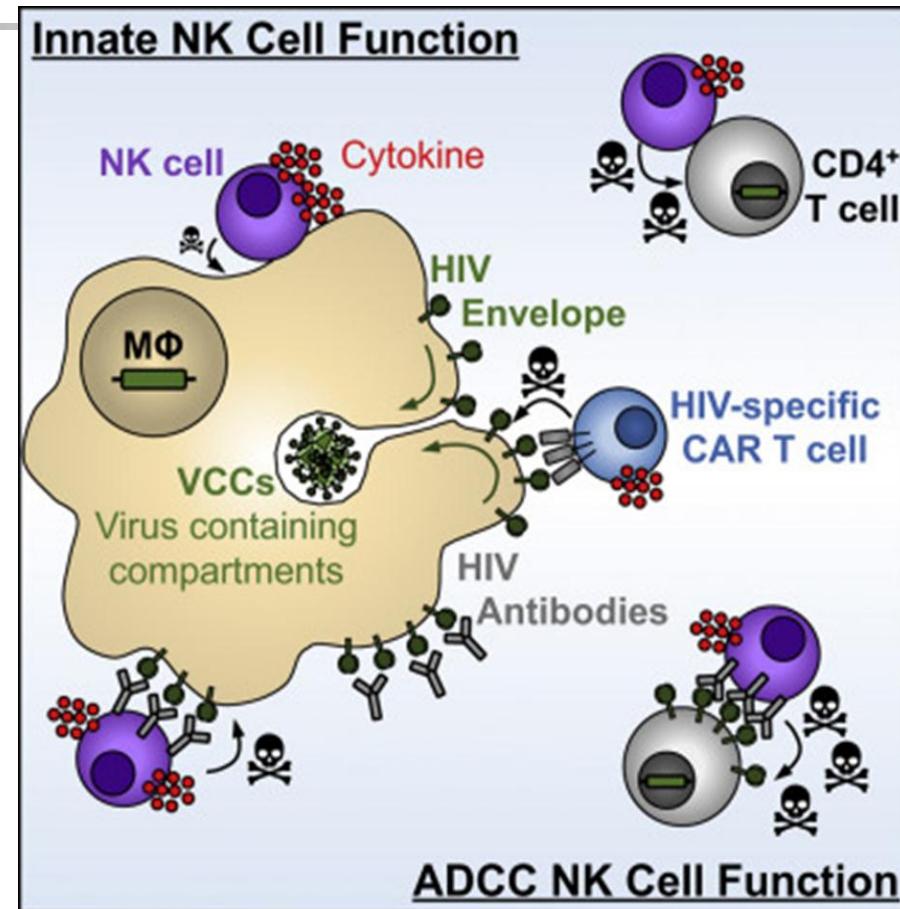
- Адсорбция (gp120-CD4; хемокиновый рецптор (Т-лф CXCR4 ; макрофагов CCR5))**
- Проникновение генома ВИЧ**
- Интеграция в ядерную ДНК клетки (интеграза)**
- Провирус – синтез геномной РНК и тРНК, синтез компонентов вируса и их сборка**
- Выход вируса из клетки почкованием и образование оболочки вируса**

Жизненный цикл ВИЧ



Патогенез ВИЧ-инфекции

- На ранних этапах ВИЧ-инфекции важное значение имеет тропизм ВИЧ к клеткам моноцитарно-макрофагальной системы.
- Размножение ВИЧ в моноцитах/макрофагах, в отличие от хелперных клеток, не приводит к их разрушению. Происходит диссеминация вируса и образуются синтетичные мутанты вируса.
- Инфицированные макрофаги служат передатчиками вируса в головной мозг, взаимодействуя с эндотелием гематоэнцефалического барьера.



Дендритные клетки — первые, с кем ВИЧ встречается при половой передаче. На их поверхности помимо CCR5-корецептора и CD4 имеется **лектиновый** receptor, который способен связываться с gp120. В результате этого связывания ВИЧ не проникает внутрь дендритной клетки, а остается в инфекционной форме.

Таким образом, дендритные внутриэпителиальные клетки и клетки, локализованные в слизистой оболочке, присоединяют вирус при его передаче половым путем и доставляют в инфекционной форме в лимфатический узел, передавая его Th-лимфоцитам путем межклеточного синапса, поэтому они играют важную роль в передаче вируса Т-хелперам при половых контактах.

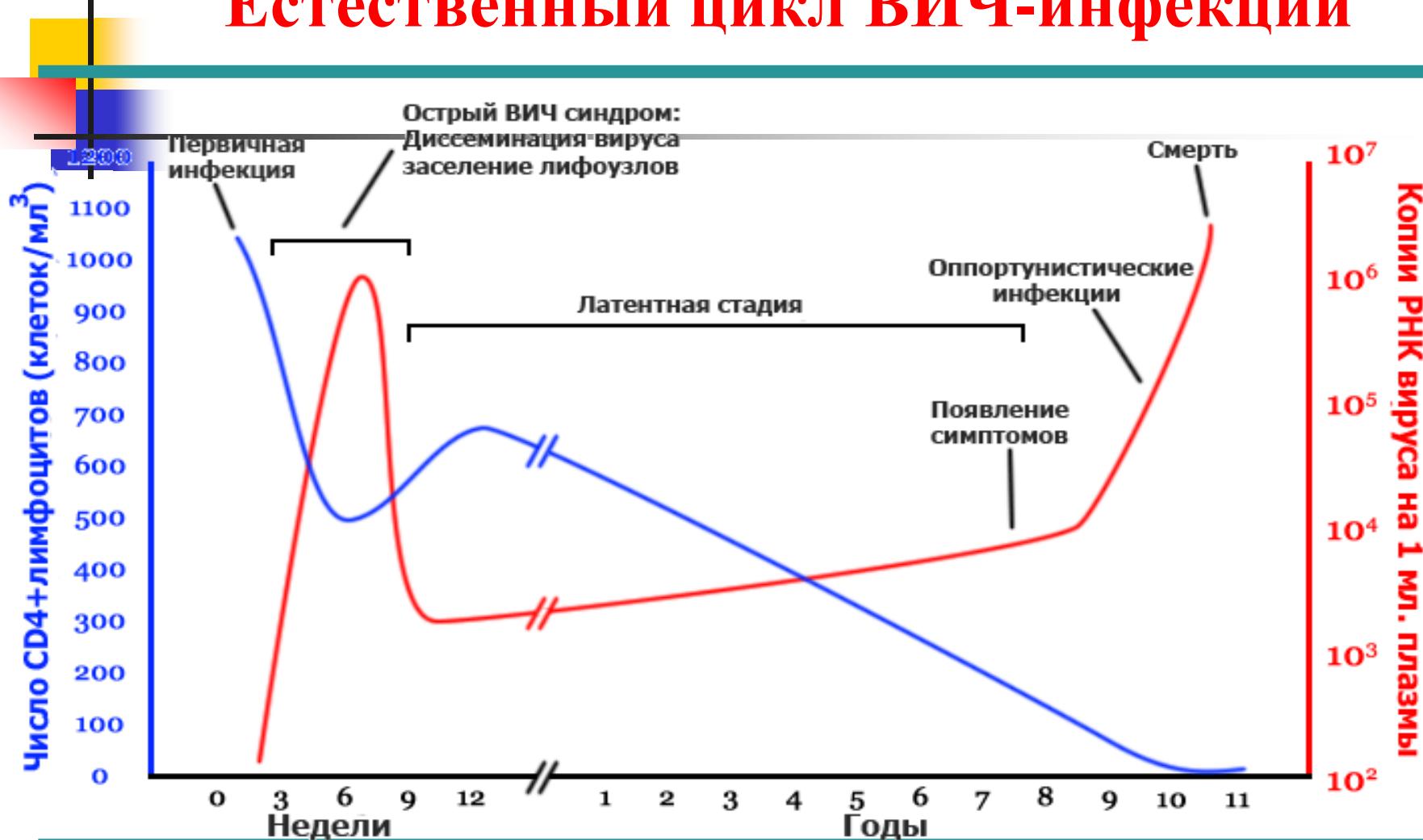
Поражение иммунных клеток приводит к развитию иммунодефицитов и проявлению вторичных заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, а также к возникновению злокачественных опухолей.

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции основное значение имеет резкое уменьшение CD4 лимфоцитов - главного фактора патогенеза, что приводит к прогрессирующей иммунологической недостаточности, т.е. к СПИДу.

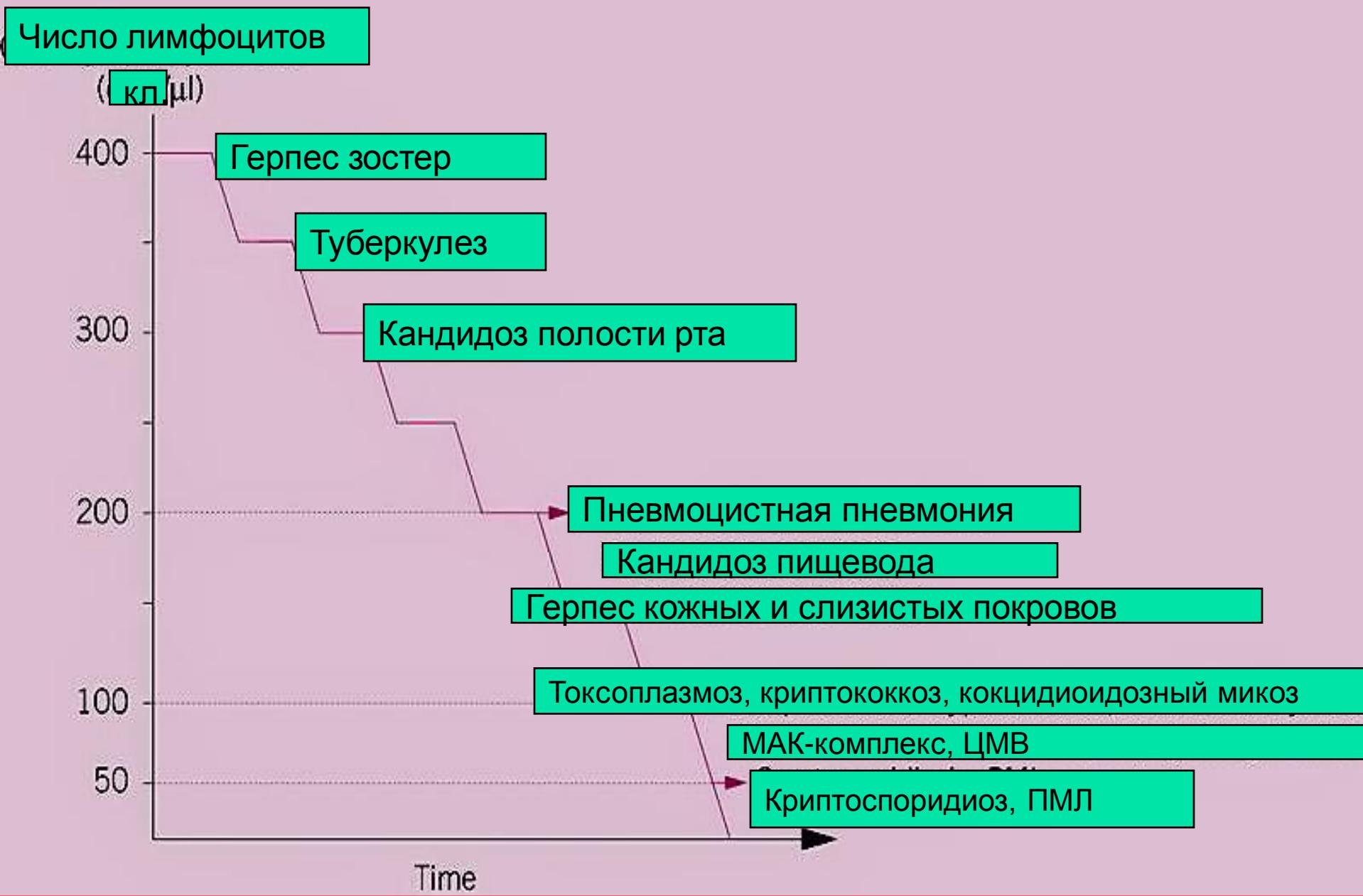
Развитие ВИЧ-инфекции без антиретровирусной терапии



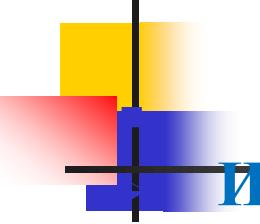
Естественный цикл ВИЧ-инфекции



СВЯЗЬ МЕЖДУ РИСКОМ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ И ЧИСЛОМ ЛИМФОЦИТОВ CD4+



Клиническая классификация ВИЧ-инфекции

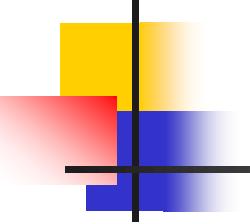


Инкубационный период от момента заражения до клинических проявлений острой инфекции или выработки АТ – от 3 нед до 3 мес

- **Стадия первичных проявлений** (острый ретровирусный синдром) - около года
- **Субклиническая стадия**, медленное развитие иммунодефицита, длит 6-7 лет(асимптоматический период)
- **Стадия вторичных заболеваний**, значительный иммунодефицит, заканчивающаяся через 10-12 лет после начала болезни
- **Терминальная стадия**, проявляющаяся необратимым течением вторичных заболеваний (СПИД)

Симптомы острой ВИЧ-инфекции





Кандидоз ротовой полости



Поражения, вызванные вирусом ветряной оспы. Помимо герпетических высыпаний на коже сопровождающихся болью и сыпью (эритема и пузырьки), существует вероятность опасного повреждения глаз (ветви тройничного нерва).



Respublika QIÇS-ı Mübarizə Mərkəzinin arxivindən

Внелегочный туберкулез при СПИДе



Respublika QIÇS-lə Mübarizə Mərkəzinin arxivindən

Саркома Капоши одно время считалась злокачественным новообразованием; однако исследования показали, что это пролиферация клеток, вызванная герпесвирусом. Саркома Капоши проявляется множественными поражениями кожи (в частности, бляшками и узлами) различного цвета, от коричневого до ярко красного. Лечение обычно заключается в антиретровирусной терапии с целью восстановления функций иммунной системы, а также в химиотерапии и паллиативной помощи.



Resp

СПИД-Карцинома губы



Respublika QIÇS-ı Mübarizə Mərkəzinin arxivindən

плоскоклеточная карцинома





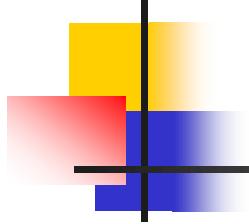
Периректальный герпес

Волосистая лейкоплакия

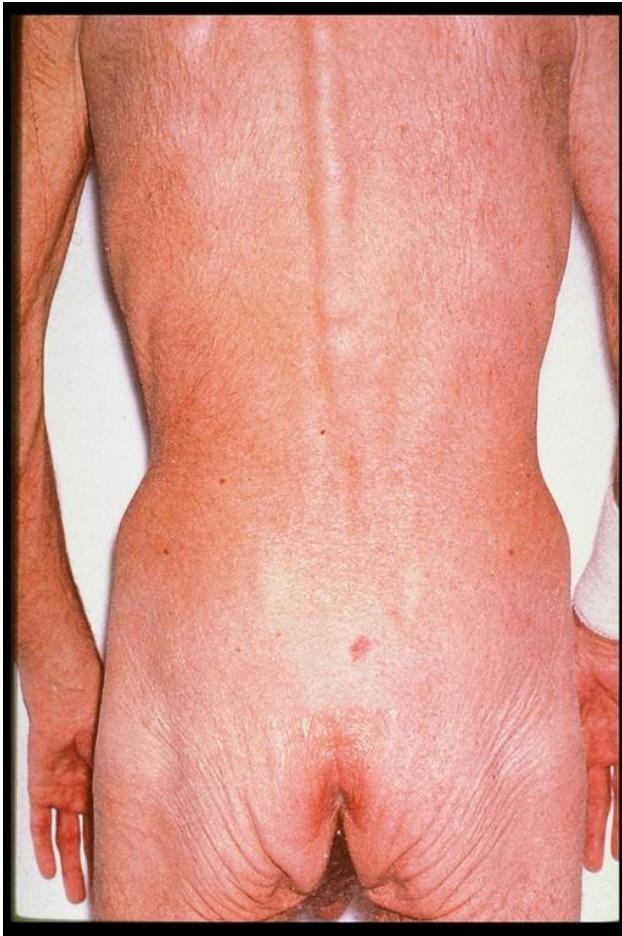


Бластомикоз

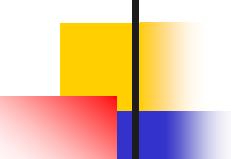




HIV WASTING



Диагностика ВИЧ-инфекции



Диагностика ВИЧ-инфекции проводится в трех основных направлениях:

- **Этиологическая диагностика –**

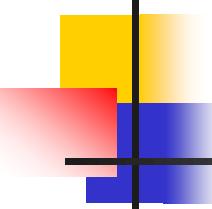
установление факта инфицированности ВИЧ путем выявления в организме специфических маркеров инфицирования этим вирусом;

- **Нозологическая диагностика –**

выявление признаков развития иммунодефицита, в частности, снижение количества CD4+ клеток в крови;

- **Дополнительная диагностика –**

выявление характерных осложнений ВИЧ-инфекции, в частности, маркеров вторичных инфекций и опухолей.

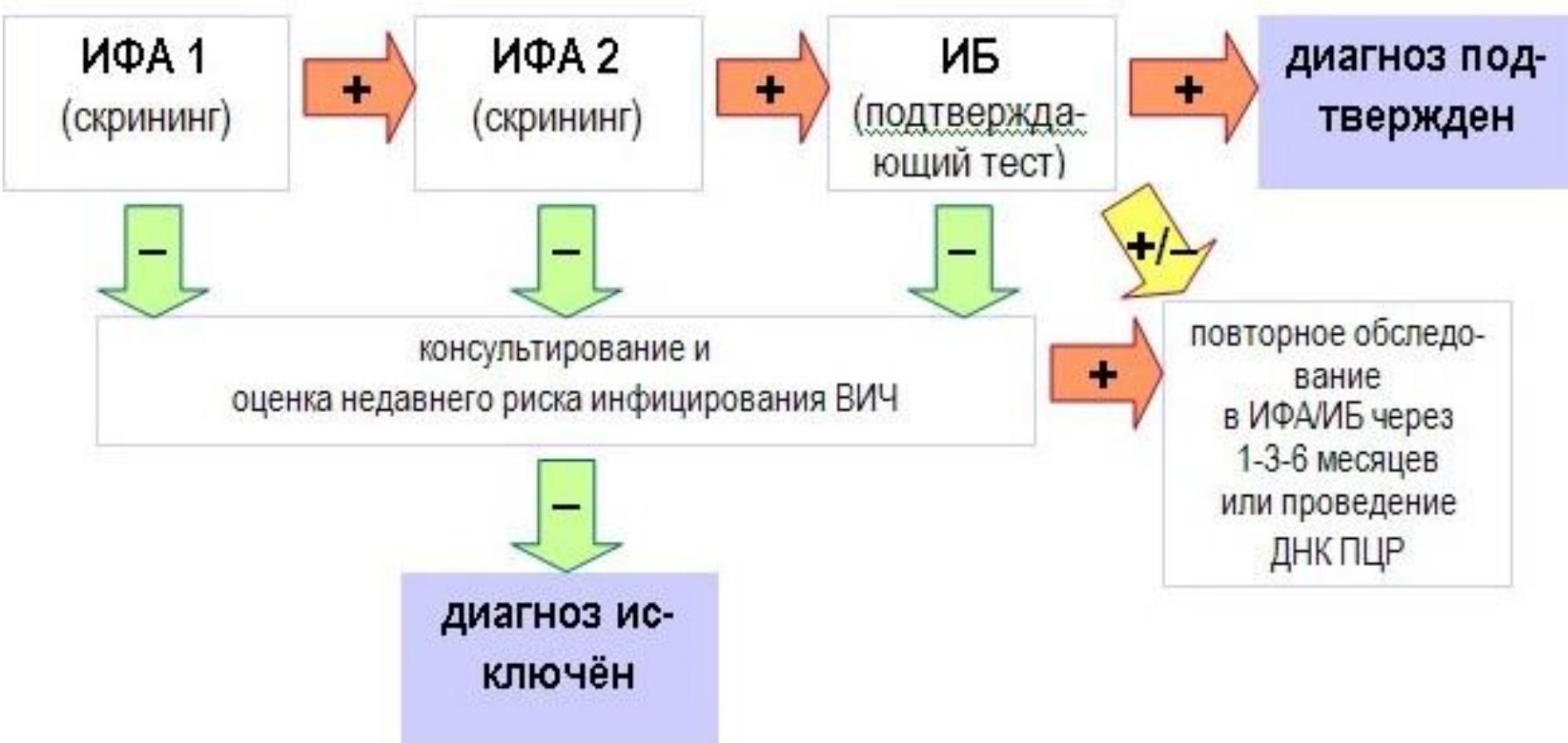


Этиологическая (специфическая) диагностика ВИЧ-инфекции

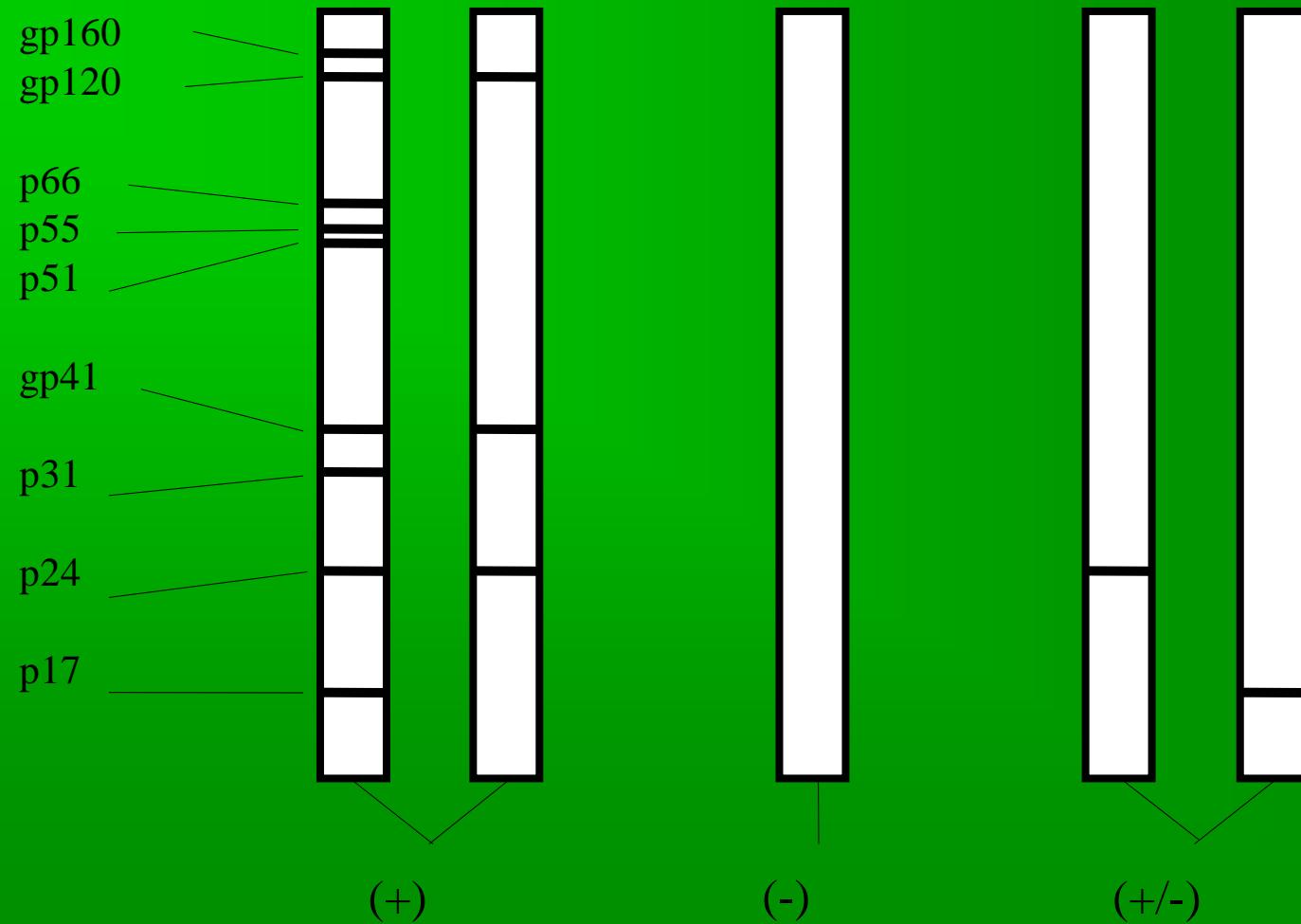
Методы специфической диагностики ВИЧ-инфекции:

- **Серологические – основаны на выявлении в крови антигенов ВИЧ и антител к этим антигенам**
- **Молекулярно-генетические – основаны на обнаружении в крови и других биожидкостях и тканях фрагментов генома ВИЧ**

Диагностический алгоритм обследования на ВИЧ-инфекцию

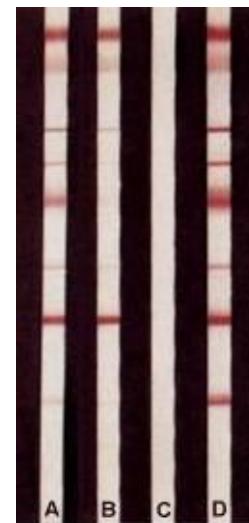


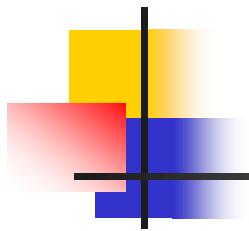
ИММУНОБЛОТ



Полоски-стрипсы из блота. Чтение результатов

- Полоска А -
Положительный контроль
- Полоска В -
Слабоположительный
контроль
- Полоска С -
Отрицательный контроль
- Полоска D -
Положительный образец
(обнаружено присутствие
антител к ВИЧ-1)

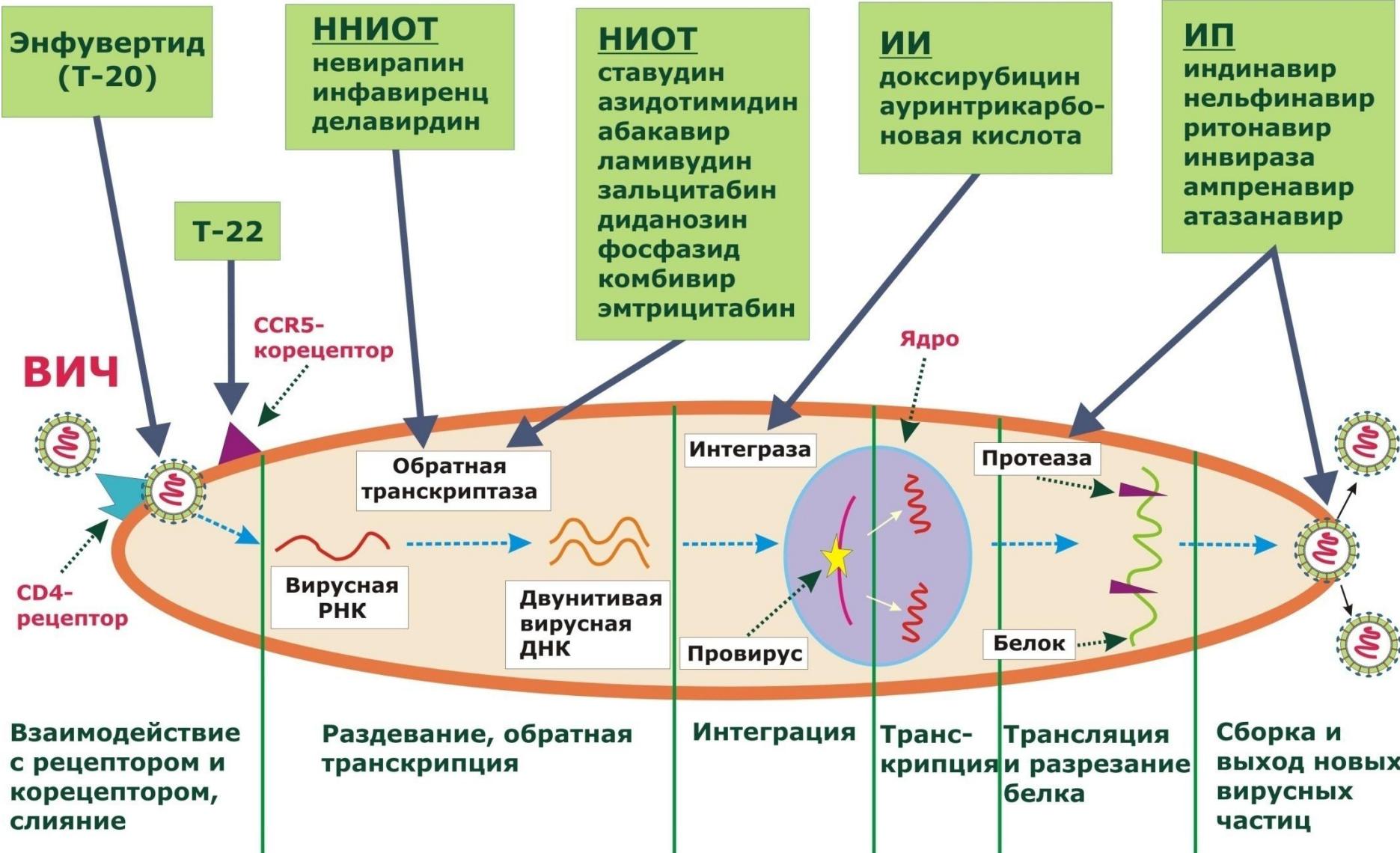




ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

- Эtiотропная (антиретровирусная) терапия - АРТ
- Патогенетическая терапия
- Лечение оппортунистических и СПИД-ассоциированных заболеваний

Мишени для антиретровирусных препаратов



Антиретровирусные препараты

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)

- ~~механизм действия: аналоги нуклеозидов (“подложный стройматериал”)~~, нуждаются в активации внутри клеток
- в настоящее время одобрено 7 препаратов

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

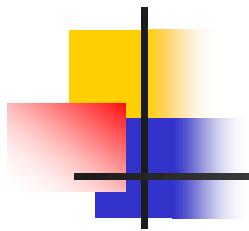
- механизм действия: неконкурентные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
- в настоящее время одобрено 3 препарата

Ингибиторы протеазы (ИП)

- механизм действия: ингибирование протеазы ВИЧ
- в настоящее время одобрено 7 препаратов

Ингибиторы фузии

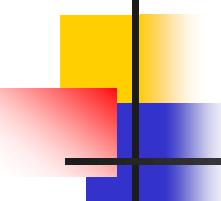
Риск профессионального инфицирования ВИЧ



Чрепкожный контакт с ВИЧ инфицированной
кровью: 0,3%

Контакт слизистой оболочки: 0,09%

Контакт неповрежденной кожи: < 0,09%



Рекомендации по поводу профессионального риска инфицирования ВИЧ

КОНТАКТ поврежденной кожи и слизистой оболочки со следующими продуктами должен восприниматься как РИСК:

- кровь;
- околоплодные воды, перикардиальная жидкость, брюшинная жидкость, плевральная жидкость, синовиальная жидкость, спинномозговая жидкость;
- сперма, вагинальный секрет;
- ткани;
- любые другие органические жидкости, которые очевидно загрязнены кровью