



Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно -Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Пикорнавирусы

Бочанова Елена Николаевна

д.м.н., заведующий кафедрой микробиологии

имени доцента Б.М. Зельмановича

Цель лекции:

Обобщить и систематизировать знания о микробиологической диагностике пикорнавирусов

План лекции:

- Вирус полиомиелита;
- Вирус Коксаки и ЕСНО;
- Вирус гепатитов А;

Семейство Пикорнавирусы

Род Энтеровирусы

- вирусы полиомиелита,
- вирусы Коксаки А и В,
- вирусы ЭСНО

Род Гепатовирусы

- Вирус гепатита А

По данным Международного комитета по таксономии вирусов (ICIV), на март 2017 г. семейство включает **35 родов**.

- *Ampivirus* (1 вид)
- *Aphthovirus* — Афтовирусы (4 вида)
- *Aquamavirus* (1 вид)
- *Avihepatovirus* (1 вид)
- *Avisivirus* (3 вида)
- *Cardiovirus* — Кардиовирусы^[5] (3 вида)
- *Cosavirus* (5 видов)
- *Dicripivirus* (1 вид)
- *Enterovirus* — Энтеровирусы (13 видов)
- *Erbovirus* (1 вид)
- *Gallivirus* (1 вид)
- *Harkavirus* (1 вид)
- *Hepatovirus* — Гепатовирусы^[6] (9 видов)
- *Hunnivirus* (1 вид)
- *Kobuvirus* (6 видов)
- *Kunsagivirus* (1 вид)
- *Limnipivirus* (3 вида)
- *Megrivirus* (1 вид)
- *Mischivirus* (3 вида)
- *Mosavirus* (1 вид)
- *Oscivirus* (1 вид)
- *Parechovirus* — Пареховирусы (4 вида)
- *Pasivirus* (1 вид)
- *Passerivirus* (1 вид)
- *Potamipivirus* (1 вид)
- *Rabovirus* (1 вид)
- *Rosavirus* (1 вид)
- *Sakobuvirus* (1 вид)
- *Salivirus* (1 вид)
- *Sapelovirus* (3 вида)
- *Senecavirus* (1 вид)
- *Sicininivirus* (1 вид)
- *Teschovirus* (1 вид)
- *Torchivirus* (1 вид)
- *Tremovirus* (2 вида)

Пикорнави́русы

(лат. Picornaviridae, от pico — маленький и rna — РНК)

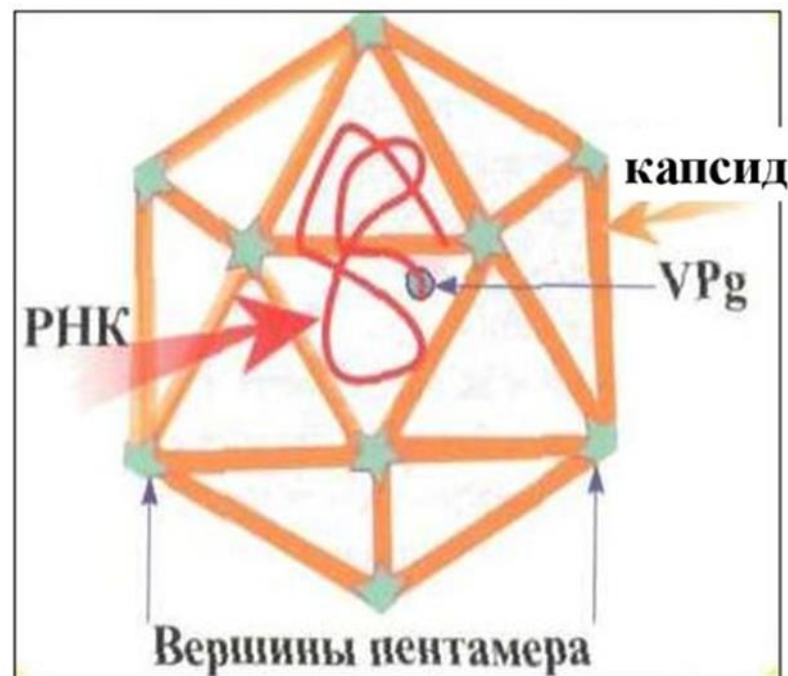
— семейство, объединяющее

- маленькие икосаэдрические вирусы высших позвоночных,
- содержащих одноцепочечную геномную РНК положительной полярности (то есть той же полярности, что и мРНК).

Размер капсида составляет около 27—30 нм, размер генома — около 7—8 тысяч оснований.

Размножение пикорнавирусов происходит в цитоплазме заражённой клетки.

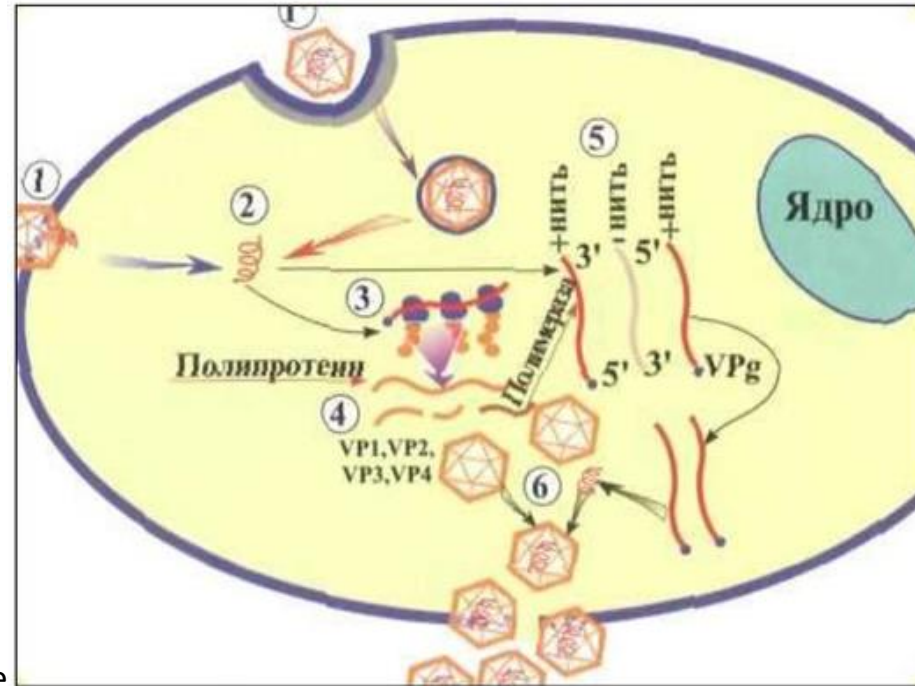
СХЕМА строения пикорнавируса



Репродукция пикорнавирусов происходит в цитоплазме инфицированных клеток.

После взаимодействия вируса с клеточными рецепторами вирусный геном поступает внутрь клетки двумя путями.

- Одни пикорнавирусы проникают внутрь клетки путем эндоцитоза (1'), другие инъецируют РНК через цитоплазматическую мембрану клетки (1).
- Поступивший в клетку путем эндоцитоза вирус высвобождает нуклеиновую кислоту в цитоплазму клетки (2).
- Вирусная РНК пикорнавирусов выступает в качестве иРНК для синтеза полипротеина (3).
- Молекула полипротеина расщепляется на структурные белки дочерних вирионов и РНК-зависимую полимеразу (4).
- РНК-зависимая полимераз принимает непосредственное участие в синтезе молекулы минус-РНК с матрицы вирусной плюс-РНК. Синтезированная минус-РНК служит матрицей для репликации генома дочерних вирионов (5).
- Структурные белки собираются в капсид, в который включается геном (6).
- Выход дочерних вирионов из клетки происходит путем ее лизиса.



Геном пикорнавирусов

Геном пикорнавирусов кодирует около 10 белков, обеспечивающих репликацию вирусной РНК, перепрограммирование клетки и сборку зрелых вирионов. Геном пикорнавирусов условно подразделяют на 3 региона (P1, P2 и P3). Регион P1 кодирует структурные белки VP1, VP2, VP3, VP4. Регионы P2 и P3 кодируют белки, необходимые для перепрограммирования клетки и репликации, в том числе VPg, РНК-полимеразу и протеазу.



Семейство Пикорнавирусы

Род Энтеровирусы

- вирусы полиомиелита,
- вирусы Коксаки А и В,
- вирусы ЭСНО

Род Гепатовирусы

- Вирус гепатита А

По данным Международного комитета по таксономии вирусов (ICIV), на март 2017 г. семейство включает **35 родов**.

- *Ampivirus* (1 вид)
- *Aphthovirus* — Афтовирусы (4 вида)
- *Aquamavirus* (1 вид)
- *Avihepatovirus* (1 вид)
- *Avisivirus* (3 вида)
- *Cardiovirus* — Кардиовирусы^[5] (3 вида)
- *Cosavirus* (5 видов)
- *Dicripivirus* (1 вид)
- *Enterovirus* — Энтеровирусы (13 видов)
- *Erbovirus* (1 вид)
- *Gallivirus* (1 вид)
- *Harkavirus* (1 вид)
- *Hepatovirus* — Гепатовирусы^[6] (9 видов)
- *Hunnivirus* (1 вид)
- *Kobuvirus* (6 видов)
- *Kunsagivirus* (1 вид)
- *Limnipivirus* (3 вида)
- *Megrivirus* (1 вид)
- *Mischivirus* (3 вида)
- *Mosavirus* (1 вид)
- *Oscivirus* (1 вид)
- *Parechovirus* — Пареховирусы (4 вида)
- *Pasivirus* (1 вид)
- *Passerivirus* (1 вид)
- *Potamipivirus* (1 вид)
- *Rabovirus* (1 вид)
- *Rosavirus* (1 вид)
- *Sakobuvirus* (1 вид)
- *Salivirus* (1 вид)
- *Sapelovirus* (3 вида)
- *Senecavirus* (1 вид)
- *Siciniavirus* (1 вид)
- *Teschovirus* (1 вид)
- *Torchivirus* (1 вид)
- *Tremovirus* (2 вида)

Энтеровирусы

- Энтеровирусы (греч. enteron - кишка) представляют собой группу вирусов, **проникающих** в организм человека преимущественно **через желудочно-кишечный тракт** и вызывающих разнообразные по клиническим проявлениям заболевания.

Таксономическое положение

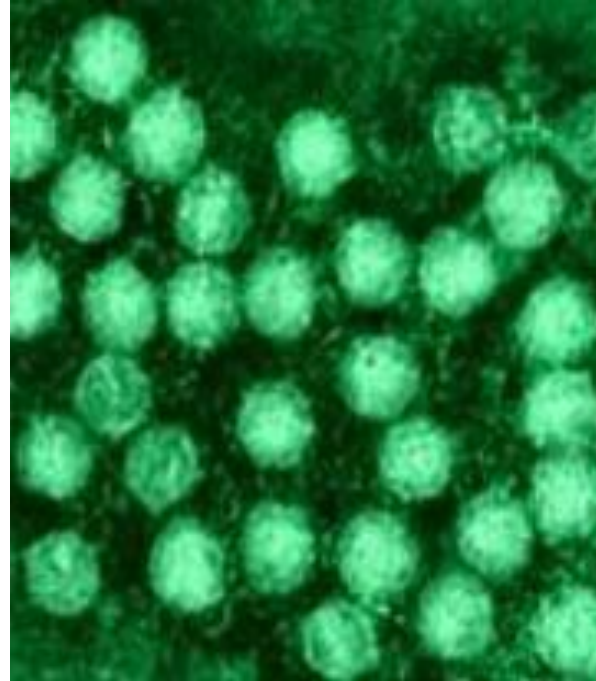
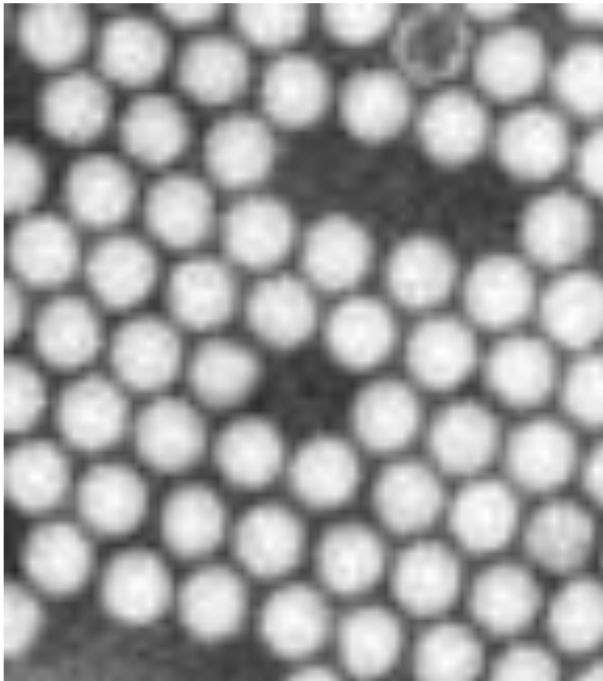
Энтеровирусы являются плюс-РНК-содержащими вирусами, относящимися к порядку Picornavirales, семейству Picornaviridae, роду Enterovirus.

Этот род включает:

полиовирусы (вирусы полиомиелита),
вирусы Коксаки А и В,
вирусы ЭСНО
энтеровирусы человека серотипов 68-71.

Морфология и химический состав.

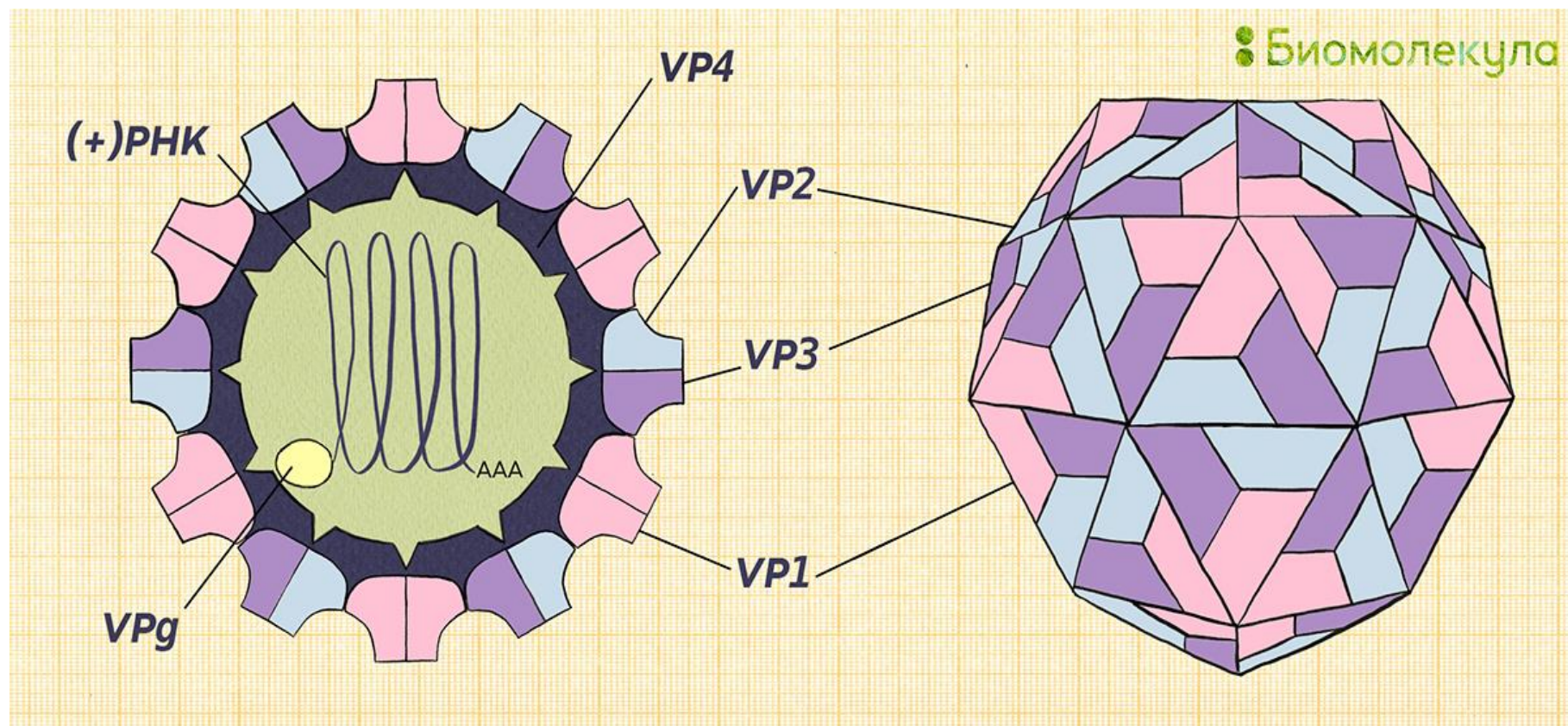
- Энтеровирусы представляют собой мелкие просто организованные вирусы сферической формы диаметром 20-30 нм.
- Они не имеют суперкапсида.



Строение энтеровирусов

- Геном представлен несегментированной однонитевой молекулой плюс-РНК, связанной с белком VPg.
- Вирусная плюс-РНК в инфицированной клетке выступает в качестве иРНК и кодирует синтез полипротеина, который в последующем расщепляется на отдельные белки.
- Снаружи геном окружен капсидом в виде двадцатигранника, то есть нуклеокапсид энтеровирусов организован по типу кубической симметрии.
- Капсид состоит из 12 пятиугольников (пентамеров).
- В состав капсида входят белки VP1, VP2, VP3, VP4. Белки VP1, VP2 и VP3 формируют наружную поверхность капсида, а белок VP4 находится с внутренней стороны капсида.
- Все эти белки являются производными исходного полипротеина VP0.
- Следовательно, **по структуре энтеровирусы являются типичными представителями пикорнавирусов.**

Строение энтеровирусов



Устойчивость к физическим и химическим факторам

- Энтеровирусы длительно (месяцами) сохраняются в воде, почве, некоторых пищевых продуктах и на предметах обихода в широком диапазоне pH (2,5–11,0).
- Многие дезинфектанты (спирт, фенол, поверхностно-активные вещества) малоэффективны в отношении энтеровирусов.
- *В составе энтеровирусов отсутствуют углеводы и липиды, поэтому они нечувствительны к эфиру и другим растворителям жира.*
- Энтеровирусы погибают при действии УФ-лучей, окислителей, формалина.
- При кипячении они погибают в течение нескольких секунд.

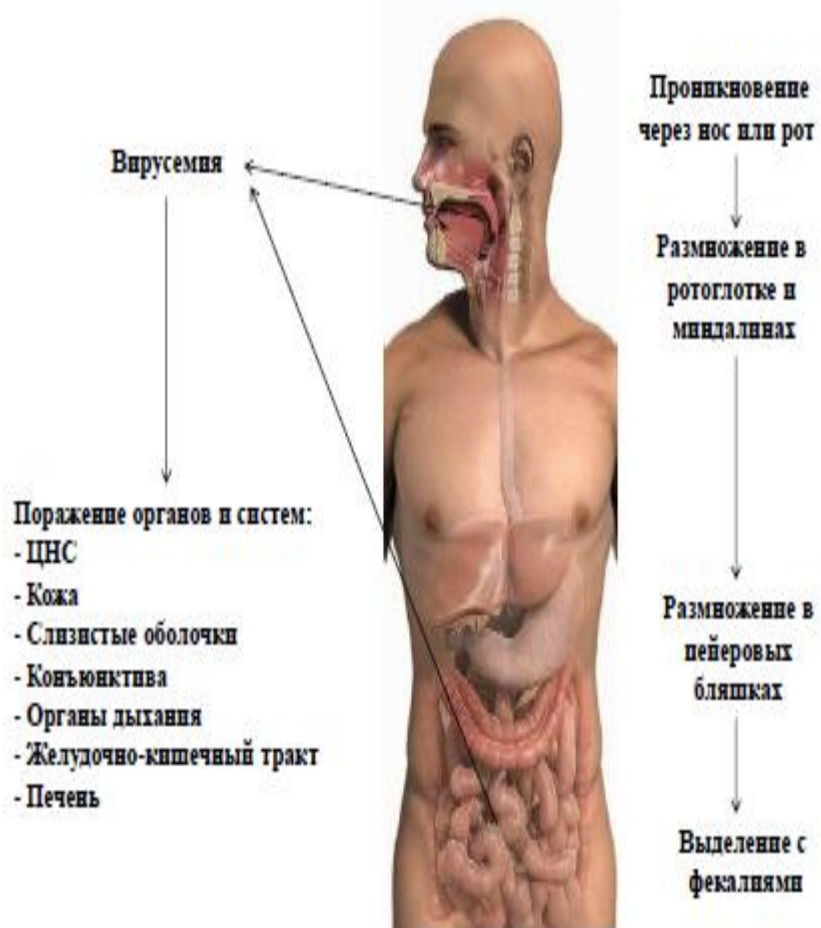
Культивирование. Большинство энтеровирусов (за исключением вирусов Коксаки А) хорошо репродуцируется в культурах клеток из тканей человека.

Репродукция сопровождается цитопатическим эффектом.

В культурах клеток под агаровым покрытием энтеровирусы образуют бляшки.

Патогенез

- Возбудители инфекции проникают в организм человека через слизистые оболочки носоглотки и тонкой кишки,
 - размножаются в эпителиальных клетках и регионарных лимфатических узлах,
 - затем попадают в кровь.
-
- Последующее распространение вирусов определяется их свойствами и состоянием больного.

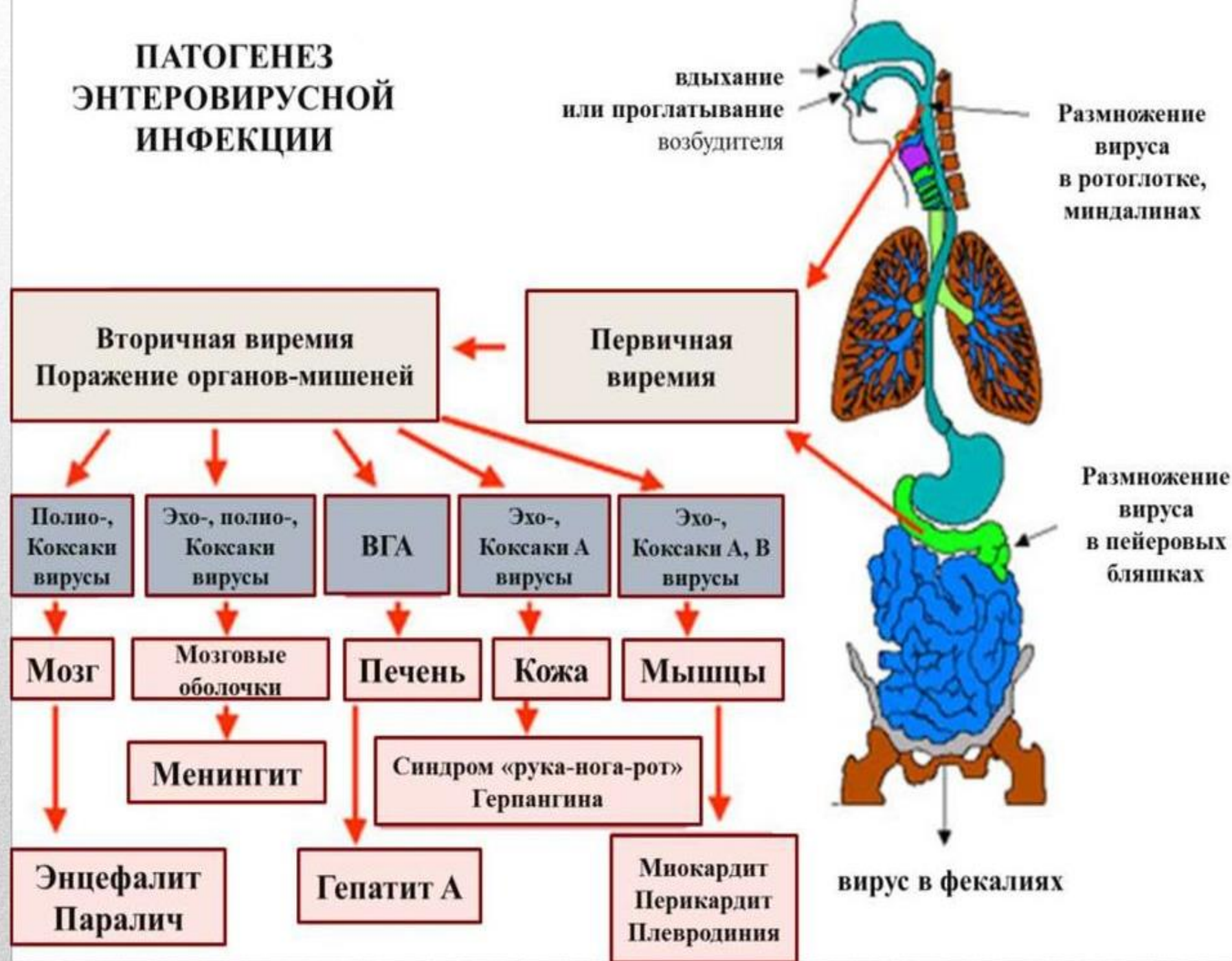


Энтеровирусы поражают различные органы и ткани:

- **ЦНС** (полиомиелит, полиомиелитоподобные заболевания);
- **органы дыхания** (острые респираторные заболевания);
- **пищеварительный тракт** (гастроэнтерит, диарея);
- **кожу и слизистые оболочки** (конъюнктивит, лихорадочные заболевания с сыпью и без нее) и др.

Патогенез энтеровирусных инфекций

ПАТОГЕНЕЗ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ



Полиомиелит

(болезнь Хейне-Медина, детский спинномозговой паралич)

- острое вирусное заболевание с поражением серого вещества спинного мозга и ствола головного мозга.
- Поражение спинного и головного мозга приводит к развитию вялых параличей и парезов мышц рук, ног и туловища.
- Название заболевания происходит от греческих слов **polios** - серый и **myelos** – спинной мозг, что отражает поражение возбудителем серого вещества спинного мозга.
- Полиомиелит является типичным антропонозом.
- Заболевание впервые было описано немецким ортопедом Я. Хейне в 1840 г. под названием “спинальный детский паралич”.
- Первую эпидемию полиомиелита в Швеции описал в 1890 г. педиатр К.О. Медин.



- Болеют преимущественно дети.
- Заболевание в ряде случаев заканчивается стойкими вялыми параличами конечностей (1:200).
- Однако возможно заболевание и взрослых.
- Классическим примером полиомиелита у взрослых является заболевание 32-го президента США Ф.Д. Рузвельта в 1921 г. в возрасте 39 лет.



Во многом благодаря этому общественное мнение о полиомиелите резко изменилось: его перестали считать исключительно детской инфекцией.

Открытие вируса полиомиелита

- Вирус полиомиелита выделили в 1909 г. английские врачи К. Ландштейнер и Э. Поппер из спинного и продолговатого мозга обезьяны, зараженной внутрибрюшинно суспензией, приготовленной из тканей спинного мозга ребенка, погибшего от полиомиелита.



- Доказали инфекционную природу полиомиелита

Таксономическое положение вируса - возбудителя полиомиелита

порядок Picornavirales,
семейство Picornaviridae,
род Enterovirus,
вид Enterovirus C (субтип Poliovirus).

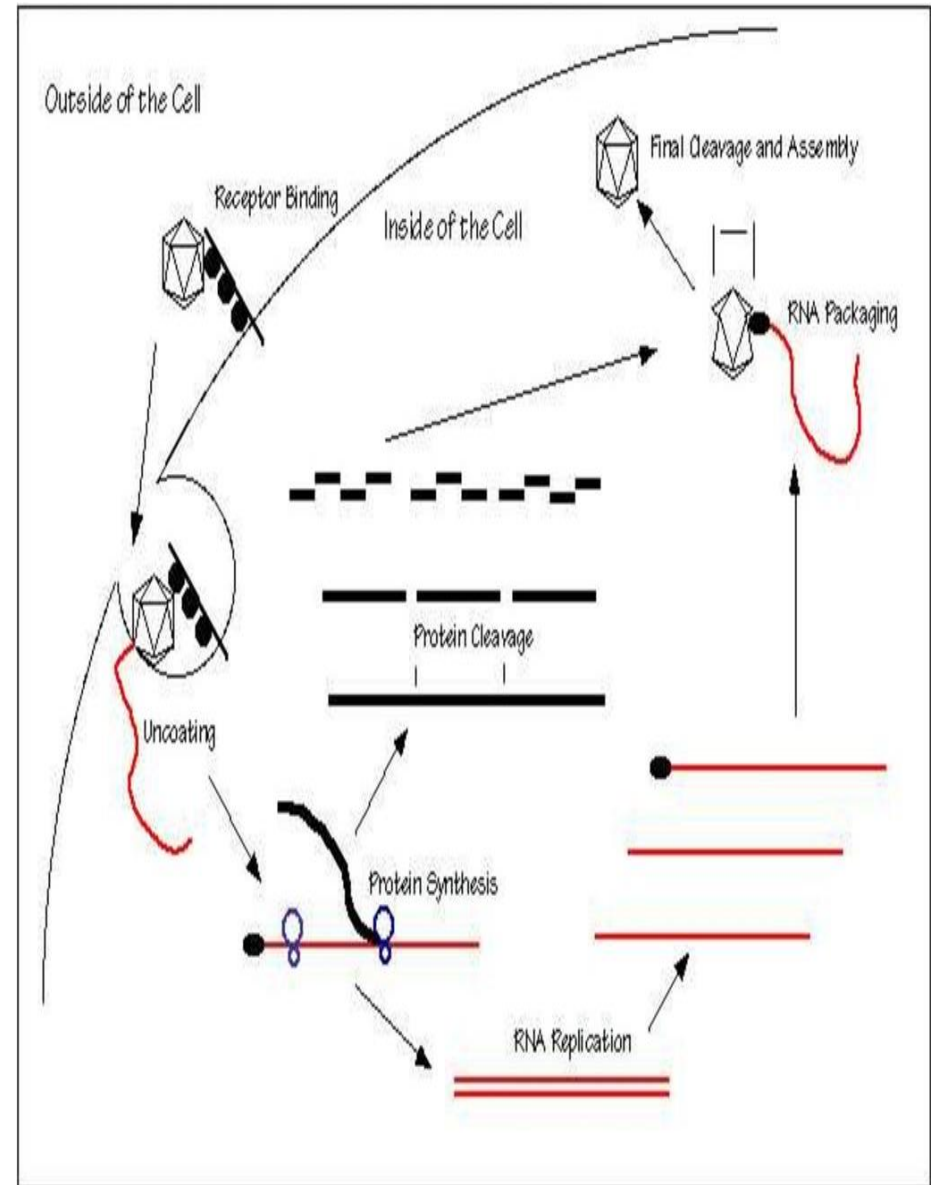
По антигенному составу различают полиовирусы 1, 2 и 3 типов (серотипы PV1, PV2 и PV3), которые имеют сходное строение, однако не нейтрализуются в перекрестных реакциях.

Жизненный цикл полиовируса

Репродукция вируса полиомиелита протекает в цитоплазме инфицированной клетки.

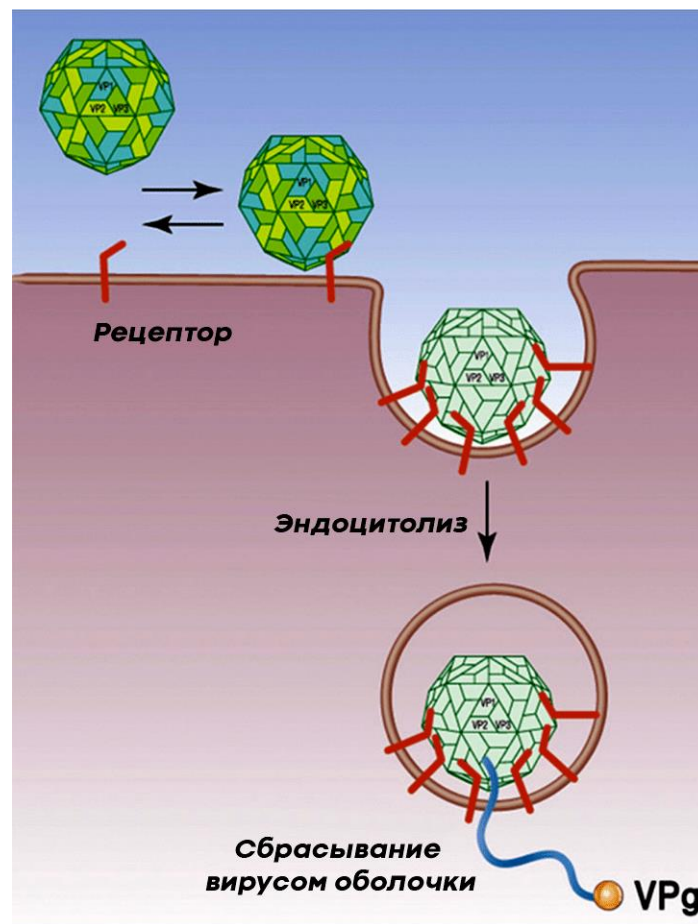
Основные этапы репродукции вируса полиомиелита:

- адгезия вириона на клеточном рецепторе;
- проникновение вириона в клетку путем виропексиса (вирион захватывается клеточной мембраной, которая впячивается внутрь клетки с образованием вакуоли);
- освобождение РНК от капсида;
- трансляция вирусных белков с вирионной РНК с образованием полипептида, который разрезается протеолитическими ферментами на несколько фрагментов (капсидные белки, внутренние белки, вирионные ферменты);
- синтез вирусных РНК с помощью полимеразы вируса;
- сборка и выход вирионов.



Как вирус полиомиелита проникает в клетку человека?

- Полиовирус проникает в клетки человека, прикрепляясь к расположенному на них гликопротеину CD155.
- Из-за этого CD155 получил название «рецептор к полиовирусу», или PVR (the human poliovirus receptor).
- PVR нужен клеткам для собственных нужд (например, для адгезии клеток), но вирус использует его для своих целей, а именно, чтобы проникнуть внутрь клеток и подчинить их себе.



Это интересно

PVR — не просто рецептор

- PVR (гликопротеин CD155) — это белок на поверхности клеток организма человека, который имеет множество разных функций. Он обеспечивает правильную клеточную адгезию, участвует в движении и пролиферации (размножении) клеток, особенно во время эмбрионального развития.
- **!!!** PVR в больших количествах представлен на поверхности опухолевых клеток (эпидермальные и остеогенные карциномы, рак молочной железы и толстого кишечника, нейробластома и др.)
- Во всех здоровых клетках PVR экспрессируется на низком уровне, что делает его прекрасным маркером различных видов опухолей.



- Возможно использование PVR на поверхности опухолевых клеток для прицельной борьбы с раком.
- В качестве противоопухолевых препаратов предлагаются генетически модифицированные безопасные полиовирусы, которые разрушают опухоль, но не затрагивают соседние ткани

Эпидемиология полиомиелита

Заболевание регистрируется повсеместно.

- **Источник инфекции** - больной человек или носитель.
- **Механизмы передачи** - фекально-оральный, не исключается аэрогенный механизм.
- **Пути передачи** - водный, пищевой, предметно-бытовой, воздушно-капельный, воздушно-пылевой.
- **Входные ворота** – слизистые оболочки кишечника и носоглотки.

Вирус полиомиелита появляется в отделяемом носоглотки через 36 часов, а в испражнениях – через 72 часа после заражения и обнаруживается в носоглотке в течение одной недели, а в испражнениях – в течение 3-6 недель. Наибольшее выделение вируса происходит в течение первой недели заболевания.

- Заболевают преимущественно дети до 10 лет. Отмечается летне-осенняя сезонность заболевания.

Эпидемиология полиомиелита

- **Инкубационный период** - от 4 до 30 дней.

Первичная репродукция вируса происходит в эпителии ротовой полости и глотки, лимфатических узлах глоточного кольца, в эпителии и пейеровых бляшках тонкого кишечника.

Это обуславливает обильное выделение вирусов из носоглотки и с фекалиями еще до появления клинических симптомов болезни.



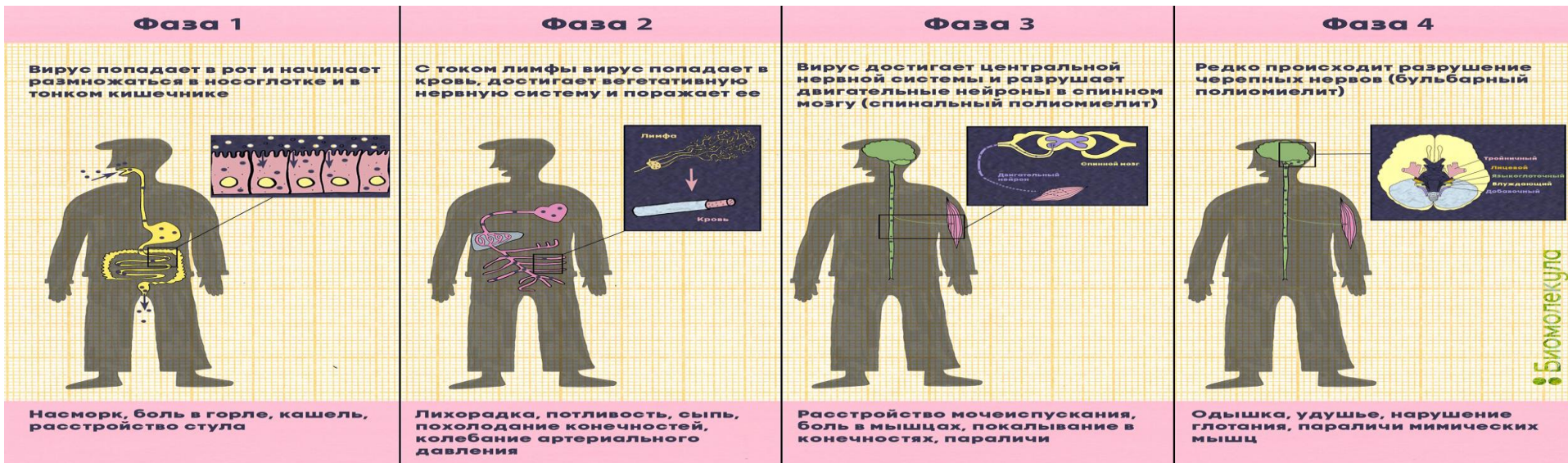
У 1-2% инфицированных лиц развивается классическая паралитическая форма полиомиелита. При этой форме вирусы проникают в ЦНС, где поражают клетки передних рогов спинного мозга (двигательные нейроны). В результате этого развиваются параличи мышц. Паралитическую форму чаще вызывает полиовирус серотипа 1.

Схема патогенеза полиомиелита



Полиомиелитная рулетка

- Около 72% людей, заразившихся вирусом, не чувствуют никаких симптомов, полиомиелит для них проходит незаметно.
- Около 24% - люди, у кого по завершении инкубационного периода в течение нескольких дней поднимается температура, появляется расстройство пищеварения, боль в горле, тошнота, головная боль и усталость.
- У 4% заразившихся развивается асептический менингит — воспаление оболочек головного мозга.
- 1-2% - вирус с лимфой и кровью перемещается к нервным волокнам и попадает в двигательные нейроны в спинном мозге, стволе головного мозга или в моторной коре. Это приводит к разрушению нейронов и последующему вялому параличу мышц. Обычно под полиомиелитом (polios — «серый», myelos — «спинной мозг») понимают как раз паралитическую форму заболевания.



Историческая справка

- Эпидемии полиомиелита в странах Европы наблюдались в конце XIX в.
- В середине XX в. полиомиелитом ежегодно заболевали десятки тысяч человек (в основном детей младшего возраста), из которых 10% погибало, а 40% становилось инвалидами.
- В СССР рост заболеваемости начался с 1953 г., а пик пришелся на 1958 г., когда число заболевших достигло 13500 человек. Всего за время эпидемии 1953-1961 гг. в СССР полиомиелитом переболело примерно 100 тысяч детей.
- **Заболеваемость полиомиелитом резко сократилась после массовой вакцинации населения.** Например, в 1988 г. в СССР заболело полиомиелитом 350 000 человек, а в 2008 г. в РФ было зарегистрировано 1 658 случаев.
- **ВОЗ с 2002 г. сертифицировала Российскую Федерацию территорией, свободной от полиомиелита. Но в 2010 г.** зарегистрирован завоз вируса полиомиелита на территорию РФ из Таджикистана, где отмечалась вспышка полиомиелита. Во время вспышки в Таджикистане было зарегистрировано свыше 700 случаев заболевания, из них 458 случаев были подтверждены лабораторно (27 случаев закончились летальным исходом).

П. Оффит, книга

«Смертельно опасный выбор.

Чем борьба с прививками грозит нам всем».

- В 2003 году в Нигерии распространились слухи, что вакцина от полиомиелита вызывает СПИД и приводит к бесплодию у девочек. Программы вакцинации резко забуксовали.
- К 2006 году полиомиелит из Нигерии появился в двадцати странах Азии и Африки, которые до этого считались свободными от полиомиелита, и более 5000 человек было тяжело и необратимо парализовано.
- В этой связи один из деятелей здравоохранения в США отметил:
«От США до полиомиелита – один авиаперелет. Стоит нам ослабить бдительность, стоит сузить охват прививок, как сразу возникнет вероятность вспышки полиомиелита».

Российская Федерация



ФБУЗ
«ЦЕНТР ГИГИЕНИЧЕСКОГО
ОБРАЗОВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ»
РОСПОТРЕБНАДЗОРА



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЯ
И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

Несмотря на эпидемиологическое благополучие внутри страны, существуют высокие риски завоза полиомиелита. Кроме того, при снижении показателя коллективного иммунитета менее 95%, возможна передача вакцинных полиовирусов между непривитым контингентом.

Для поддержания статуса страны свободной от полиомиелита, в России осуществляются действенные профилактические мероприятия: вакцинация населения в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, контроль каждого случая острого вялого паралича, проведение противоэпидемических мероприятий при завозах инфекции, эпидемиологический надзор за полиомиелитом.

Охват иммунизацией детского населения по полиомиелиту должен быть не менее 95%.

Лабораторная диагностика полиомиелита

- **Вирусологическое исследование** (исследование носоглоточных смывов, фекалий, реже ликвора, крови);
- **Серологическое исследование** (исследование крови на парные сыворотки с интервалом 2-3 недели; диагностическим считается 4-х кратное увеличение титра антител);
- **Молекулярно – генетическое исследование (ПЦР, секвенирование)**
- **Определение антигена вируса полиомиелита методом мРСК**

Обследованию на полиомиелит подлежат все пациенты с острыми вялыми параличами в возрасте до 15 лет, независимо от предполагаемой причины заболевания.

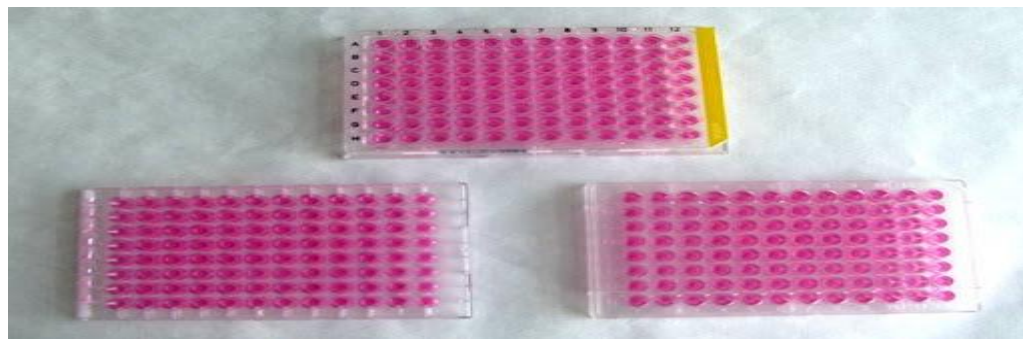
Вирусологическое исследование

- Материалом для вирусологического исследования служат фекалии больного, носоглоточный смыв, спинномозговая жидкость, кровь.
- Фекалии отбираются дважды с интервалом 24-48 часов.
- Исследуемым материалом заражают культуру клеток (Нер-2 или RD). О репродукции вирусов судят по цитопатическому действию (мелкозернистая деструкция клеток).
- После появления признаков цитопатического действия (обычно через 5-7 дней после заражения) проводят типирование вируса в РН со стандартными диагностическими сыворотками на культуре клеток (в культуру клеток вносят смесь вируса с противополополиомиелитными сыворотками, при идентичности вируса и сыворотки ЦПД не возникает).
- Большое значение имеет внутривидовая дифференциация вирусов, которая позволяет отличить “дикие” патогенные штаммы от вакцинных штаммов, выделяющихся от людей, иммунизированных живой полиомиелитной вакциной. Различия между “дикими” и вакцинными штаммами выявляют с помощью ИФА, РН, а также в ПЦР.

Серологическая диагностика

основана на использовании сывороток больных с применением эталонных штаммов вируса в качестве диагностикума.

- Исследуют парные сыворотки крови от больного: первую пробу отбирают в день госпитализации, вторую - через 2-3 недели.
- Сыворотки исследуют в реакции нейтрализации с эталонными штаммами полиовирусов 1, 2 и 3 типов.
- Диагностическим признаком считают 4-кратное и более нарастание титра вируснейтрализующих антител к одному из типов полиовируса во второй пробе сыворотки.



Лечение

- Специфические средства лечения отсутствуют.

Иммунитет после перенесенного заболевания

- Иммунитет типоспецифический, стойкий, пожизненный.
- Это определяет необходимость проведения вакцинации с использованием инаktivированной вакциной детям, перенесшим полиомиелит для создания иммунитета и против других серотипов полиовируса.

Неспецифическая профилактика

санитарно-гигиенические мероприятия:

- обеспечение населения доброкачественными водой, пищевыми продуктами,
- соблюдение личной гигиены;
- выявление больных и подозрительных на заболевание.

Специфическая профилактика

- Первая инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ) для профилактики полиомиелита была разработана американским ученым Д. Солком в 1953 г.
- вводится парентерально
- Инактивированная вакцина содержит вирус полиомиелита, убитый формалином.
- Парентеральное введение этой вакцины обеспечивает развитие общего гуморального иммунитета, но не формирует местной резистентности слизистых оболочек ЖКТ, поэтому инактивированная вакцина не обеспечивает надежной специфической защиты организма.
- В 1956 г. американский ученый А. Сэбин получил аттенуированные штаммы вирусов полиомиелита всех трех типов путем селекции на культуре клеток.
- Эти штаммы использовались для производства живой пероральной вакцины или оральной полиомиелитной вакцины – ОПВ
- В 1958-1959 гг. отечественные ученые М.П. Чумаков и А.А. Смородинцев разработали первую пероральную живую культуральную вакцину из трех серотипов штаммов Сэбина.



Преимущества и недостатки полиомиелитных вакцин

Тип вакцины	Преимущества вакцины	Недостатки вакцины
Живая пероральная вакцина, оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ)	Пожизненный иммунитет Образование секреторных IgA Удобство применения Не требует частой ревакцинации	Риск развития ВАП Бесконтрольное распространение вакцинного вируса Строгие условия хранения и транспортировки
Инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ)	Не вызывает ВАП Стабильность при длительном хранении и транспортировке	Не вызывает образования IgA Многократная ревакцинация Парентеральное введение

Вакцинация детей против полиомиелита в РФ

- проводится в соответствии с Национальным календарем прививок.

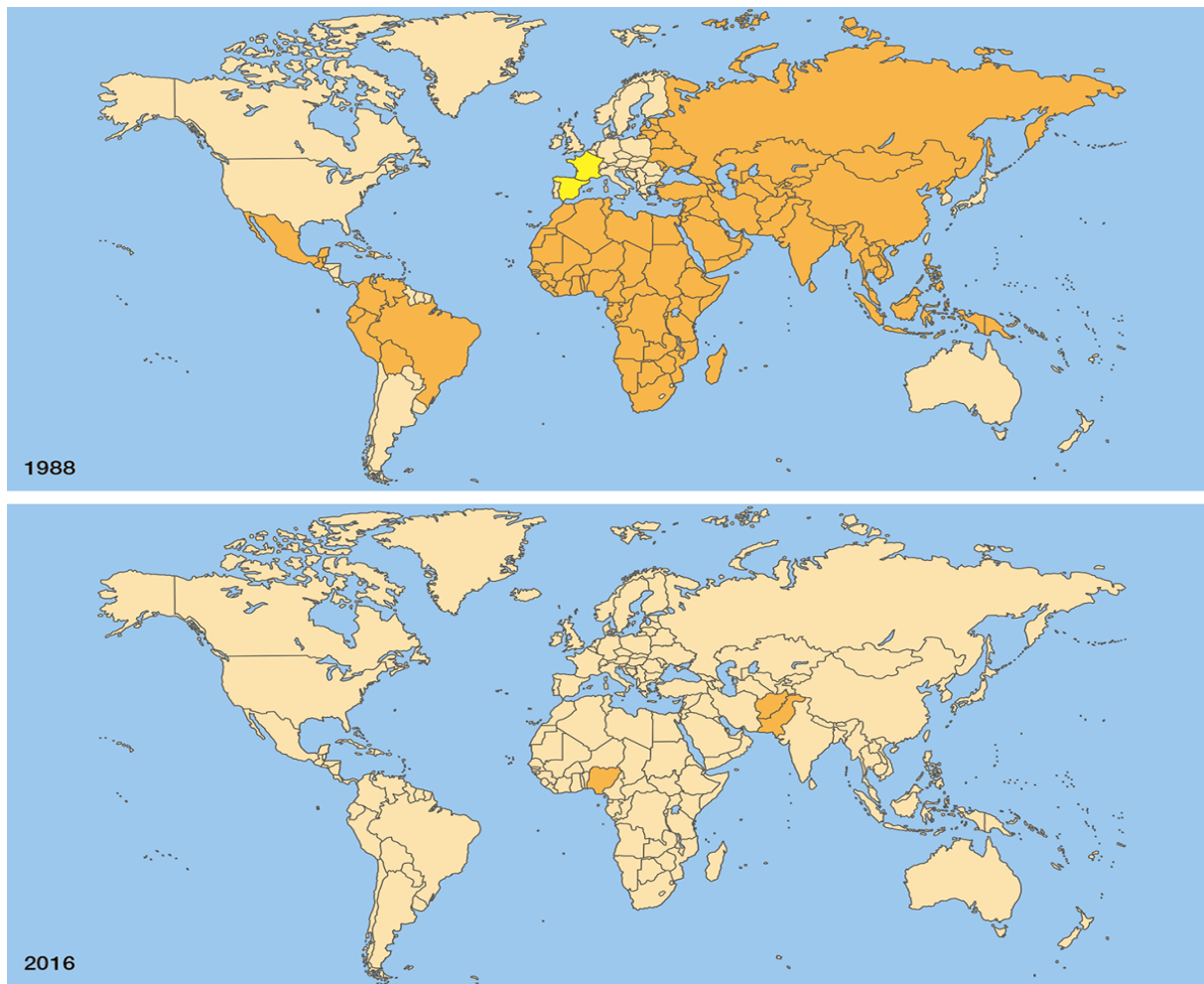
Схема прививок:

- для первых двух доз используют ИПВ (в 3 и 4,5 месяца) – **инъекционный путь введения,**
- затем переходят на ОПВ (6, 18, 20 месяцев и 14 лет) – **оральный путь введения.**

В последние годы широко используются комбинированные препараты, сочетающие в себе АКДС и противополиомиелитную вакцину.

Например, вакцины Пентаксим, Тетракок.

Результат вакцинации



Использование полиомиелитных вакцин привело в одних странах к полному исчезновению случаев полиомиелита, в других странах - к резкому снижению заболеваемости.

Последствия полиомиелита



Эндемическая передача вируса продолжается в Афганистане, Нигерии и Пакистане.

Неспособность остановить распространение полиомиелита в этих районах может привести к тому, что через 10 лет в мире ежегодно будет происходить до 200 000 новых случаев заболевания.



Полиомиелит поражает, в основном, детей в возрасте до 5 лет. В одном из 200 случаев инфицирования развивается необратимый паралич. 5-10% из числа таких парализованных людей умирают из-за наступающего паралича дыхательных мышц.

Вирусы Коксаки

- РНК-содержащие вирусы семейства Picornaviridae рода Enterovirus.
- Они включены в состав видов Enterovirus A (субтип Coxsackie A virus), Enterovirus B (субтип Coxsackie B virus) и Enterovirus C (субтип Coxsackie A virus).
- Вирусы Коксаки распределяются на группы А и В и объединяют 29 серотипов: Human coxsackievirus A1-A22, A24 и Human coxsackievirus B1-B6.

Вирусы названы по имени городка Коксаки в штате Нью-Йорк в США, где они были впервые выделены в 1948-1949 гг. Г. Даллдорфом из фекалий больных с симптомами заболевания, напоминающими полиомиелит.

Вирусы Коксаки

- **Эпидемиология.** Вирусы Коксаки распространены повсеместно. Рост заболеваемости отмечают в летне-осеннее время.
- **Источник инфекции** – инфицированный человек.
- **Механизмы передачи:** фекально-оральный, контактный (с отделяемым носоглотки).
- Для вирусов Коксаки характерны полиорганные поражения. Они являются одними из основных возбудителей асептического менингита.
- Вирусы Коксаки А вызывают у человека герпангину (герпетические высыпания на задней стенке глотки, дисфагия, лихорадка), геморрагический конъюнктивит, энтеровирусный везикулярный стоматит, заболевания верхних дыхательных путей, полиомиелитоподобные заболевания, энцефалит, острые респираторные и кишечные инфекции, миокардит, перикардит, гепатит.

Вспышки инфекции

- В **2007 г.** в Восточном Китае отмечена вспышка инфекции, вызванная вирусами Коксаки, при которой заразилось более 800 человек, 200 детей было госпитализировано, 22 ребенка погибло.
- В **2017 г.** в Турции возникла вспышка инфекции, вызванной вирусами Коксаки, среди отдыхающих россиян. В период с 1 июля по 21 августа заболело 36 человек.

Клиническая картина. Энтеровирусная экзантема

- Развивается **остро** с повышением t° до $38-39^{\circ}\text{C}$.
- Лихорадка 1–8 дней.



Синдром «Рука-нога-рот»:

энтеровирусная экзантема с поражением только кистей, стоп, полости рта.

- Вызывают вирусы Коксаки А (серотипы 5, 10, 16)
- Умеренная интоксикация, небольшое повышение t°
- Везикулёзная сыпь на пальцах кистей и стоп
- Единичные небольшие афты на языке, на с. о. щёк, нёба.



Микробиологическая диагностика инфекции, вызванной вирусом Коксаки

- вирусологический метод, при котором вирус выделяют из фекалий или отделяемого носоглотки путем заражения культуры клеток HeLa, клеток почек обезьян или мышей-сосунков.
- У зараженных мышей учитывают характер патологических изменений.
- Вирусы идентифицируют в РТГА, РСК, РН, ИФА.

Вирусы группы ЕСНО

- **Таксономическое положение.**

Вирусы группы ЕСНО относятся к семейству Picornaviridae, роду Enterovirus, виду Enterovirus B, субтипу Echovirus (ECHO virus).

Они объединяют более 30 серотипов: Human echovirus 1-9, Human echovirus 11-27 и Human echovirus 29-34.

Наибольшую опасность представляют вирусы серотипов 11, 18 и 19.

Свое название они получили от англ. **Enteric cytopathogenic human orphans viruses** - кишечные цитопатогенные человеческие вирусы-сироты, так как их роль в патологии человека оставалась длительное время неизвестной.

- **Структура.** ЕСНО-вирусы являются типичными РНК-содержащими пикорнавирусами.
- Вирусы ЕСНО непатогенны для лабораторных животных. У человека они вызывают ОРВИ, асептический менингит, олиомиелитоподобные заболевания, острый энтеровирусный увеит.
- Острый энтеровирусный увеит характеризуется воспалением внутренних структур глаза, быстрым разрушением радужки

Исход увеита: у 30% детей наблюдаются осложнения в виде катаракты, глаукомы, резкого снижения остроты зрения вплоть до потери зрения.



Красноярский край, 1980–1981 гг.

- зарегистрирована и изучена первая в мире эпидемия энтеровирусной инфекции с увеитом (ОИЗУ), причиной которой был вирус ЕСНО19.
- Преимущественно (89 %) болели дети первого года жизни, и инфицирование происходило чаще всего в результате внутрибольничных контактов.

Диагностика

- **Вирусологический метод** заключается в выделении вируса из цереброспинальной жидкости, фекалий, отделяемого носоглотки путем заражения культуры клеток почек обезьян. Вирусы идентифицируют в РТГА, РСК, РН, ИФА.
- **Серодиагностика** предусматривает выявление в сыворотке крови пациента специфических антител. С этой целью используют РТГА, РСК, РН, ИФА.

Энтеровирусные инфекции

- Специфической профилактики нет.
- Специфической терапии нет.

Инфекционные болезни: национальное руководство. М., ГЭОТАР-Медиа, 2009 г.

Семейство Пикорнавирусы

Род Энтеровирусы

- вирусы полиомиелита,
- вирусы Коксаки А и В,
- вирусы ЭСНО

Род Гепатовирусы Вирус гепатита А

По данным Международного комитета по таксономии вирусов (ICIV), на март 2017 г. семейство включает **35 родов**.

- *Ampivirus* (1 вид)
- *Aphthovirus* — Афтовирусы (4 вида)
- *Aquamavirus* (1 вид)
- *Avihepatovirus* (1 вид)
- *Avisivirus* (3 вида)
- *Cardiovirus* — Кардиовирусы^[5] (3 вида)
- *Cosavirus* (5 видов)
- *Dicripivirus* (1 вид)
- *Enterovirus* — Энтеровирусы (13 видов)
- *Erbovirus* (1 вид)
- *Gallivirus* (1 вид)
- *Harkavirus* (1 вид)
- *Hepatovirus* — Гепатовирусы^[6] (9 видов)
- *Hunnivirus* (1 вид)
- *Kobuvirus* (6 видов)
- *Kunsagivirus* (1 вид)
- *Limnipivirus* (3 вида)
- *Megrivirus* (1 вид)
- *Mischivirus* (3 вида)
- *Mosavirus* (1 вид)
- *Oscivirus* (1 вид)
- *Parechovirus* — Пареховирусы (4 вида)
- *Pasivirus* (1 вид)
- *Passerivirus* (1 вид)
- *Potamipivirus* (1 вид)
- *Rabovirus* (1 вид)
- *Rosavirus* (1 вид)
- *Sakobuvirus* (1 вид)
- *Salivirus* (1 вид)
- *Sapelovirus* (3 вида)
- *Senecavirus* (1 вид)
- *Sicinivirus* (1 вид)
- *Teschovirus* (1 вид)
- *Torchivirus* (1 вид)
- *Tremovirus* (2 вида)

Вирус гепатита А

- Вирус гепатита А вызывает острую инфекционную болезнь, характеризующуюся лихорадкой, преимущественным поражением печени, интоксикацией, желтухой.
- Заболевание имеет склонность к эпидемическому распространению.
- Гепатит А относится к группе антропонозных инфекций.
- Заболевание известно с глубокой древности и описано еще Гиппократом в IV-V вв. до н. э.
- Вирус гепатита А открыт в 1973 г С. Фейнстоном с сотрудниками.



СПОСОБЫ ПЕРЕДАЧИ ГЕПАТИТА А



1

Грязные руки



2

Грязные овощи
и фрукты



3

Общая посуда



4

Питьевая вода



5

Купание в
грязной воде

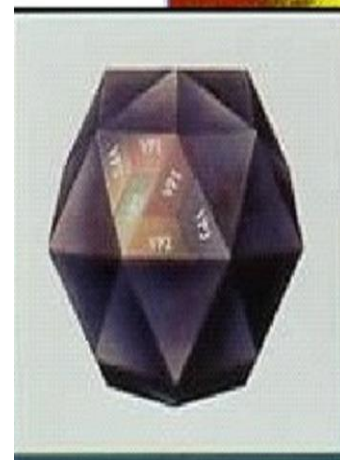
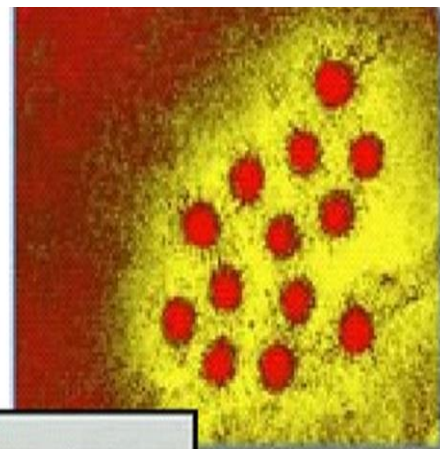
Вирус гепатита А

Таксономическое положение.

- Вирус гепатита А относится к порядку Picornavirales
- семейству Picornaviridae,
- роду Hepatovirus,
- виду Hepatovirus A (Hepatitis A virus, HAV).
- Вирус гепатита А имеет один серотип.

Структура.

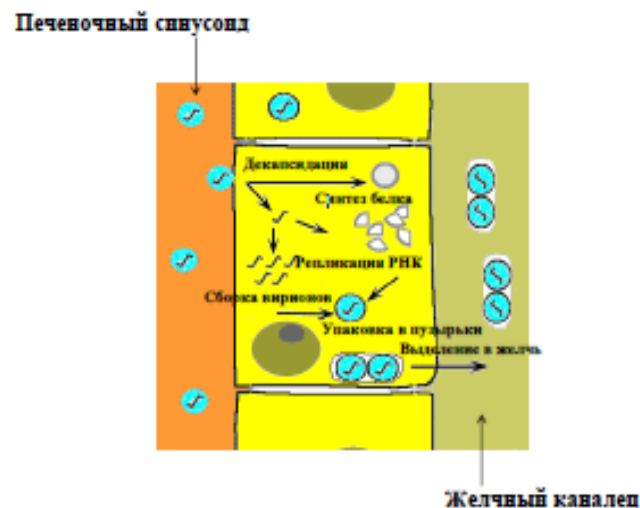
- является РНК-содержащим вирусом,
- просто устроенным (без суперкапсида).
- Вирион сферической формы диаметром 25-30 нм.
- Геном вируса представлен несегментированной однонитевой плюс-РНК.



Репродукция вируса гепатита А

Репродукция вируса гепатита А происходит в гепатоцитах печени

- адсорбция и проникновение вируса в гепатоциты;
- декапсидация вируса и высвобождение вирусной РНК;
- синтез вирусных белков и РНК в цитоплазме гепатоцитов, сборка вирусных частиц;
- упаковка вирионов в пузырьки и выделение их из гепатоцитов в желчные каналцы;
- растворение мембраны пузырьков в желчи, высвобождение вирусных частиц,
- инфицирование соседних клеток или проникновение вирусных частиц с желчью в кишечник и выделение с фекалиями;
- повреждение гепатоцитов в результате реакции Т-клеток на инфекцию.



Вирус гепатита А

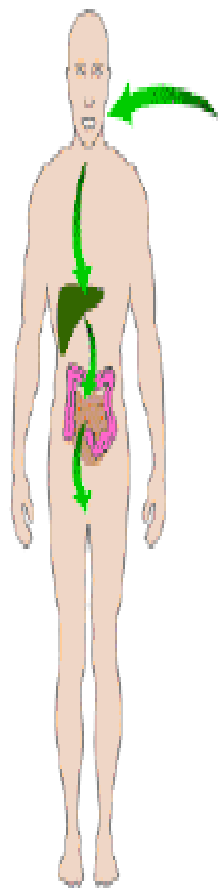
- **Культивирование.** Вирус выращивают в культурах клеток.
- Цикл репродукции более длительный, чем у энтеровирусов, цитопатический эффект не выражен.
- **Резистентность.** Вирус гепатита А сохраняется при 60°C в течение 12 часов, инактивируется при кипячении в течение 5 минут.
- Относительно устойчив во внешней среде (в воде, фекалиях больных).

Эпидемиология гепатита А

- **Источником инфекции** являются больные люди как с выраженными, так и с бессимптомными формами инфекции.
- **Механизм заражения** - фекально-оральный.
- Вирусы выделяются с фекалиями, начиная со второй половины инкубационного периода и в начале клинических проявлений: в это время больные наиболее опасны для окружающих. С появлением желтухи интенсивность выделения вирусов снижается.
- **Основной путь передачи инфекции** – водный.
- **Факторами передачи** являются вода, пищевые продукты, предметы обихода, грязные руки; в детских коллективах - игрушки, горшки.
- Вирусы способны вызывать водные и пищевые эпидемические вспышки. Гепатит А распространен повсеместно, но особенно в местах с дефицитом воды, плохими системами канализации и водоснабжения.
- ***Болеют преимущественно дети в возрасте от 4 до 15 лет. Подъем заболеваемости наблюдается в летние и осенние месяцы.***

Патогенез вирусного гепатита А

- Вирус гепатита А обладает гепатотропностью.
- После заражения репликация вируса происходит в эпителии и лимфоидных образованиях кишечника.
- Затем через портальную вену вирус проникает в печень и реплицируется в цитоплазме гепатоцитов.
- Повреждение гепатоцитов возникает в результате иммунопатологических механизмов.



- Проникновение вируса в организм
- Первичная репродукция вируса в эпителии
- Перенос вируса с кровью в печень и репродукция в гепатоцитах
- Разрушение гепатоцитов
- Выход в кровь билирубина, ферментов (трансаминаз), пигментов

Клиника вирусного гепатита А

- Инкубационный период составляет от 15 до 50 дней, чаще около месяца.
- Начало заболевания острое: повышение температуры тела, тошнота, рвота.
- Продромальный (преджелтушный) период продолжается 3-4 дня.
- Желтушный период в среднем составляет от 3-4 до 14 дней.
- Клиническое течение заболевания, как правило, легкое, без особых осложнений.
- У детей до 5 лет течение заболевания обычно бессимптомное.
- Однако инфицированный человек является источником инфекции.
- Тяжелые формы заболевания отмечаются редко.
- Продолжительность заболевания 2-3 недели. Реконвалесценция продолжается 1-3 месяца.
- Хронические формы не развиваются.

Клиника вирусного гепатита А

- Основными клиническими симптомами гепатита А являются желтуха кожи и склер, которые развиваются в результате выхода в кровоток из поврежденных гепатоцитов желчных пигментов и билирубина.
- Циркуляция в крови желчных кислот нередко приводит к раздражению ими нервных окончаний в коже и развитию кожного зуда.
- Так как желчные пигменты и билирубин находятся в кровотоке и выводятся из организма через почки, моча приобретает темный цвет (цвет темного пива или крепко заваренного чая).
- При этом кал обесцвечивается - ахоличный или собачий кал.



Иммунитет

После инфекции формируется стойкий пожизненный иммунитет, обусловленный выработкой IgG.

В начале заболевания в крови появляются IgM, которые сохраняются в организме в течение 4-6 месяцев и имеют диагностическое значение.

У детей первого года жизни обнаруживаются антитела, полученные от матери через плаценту.

Микробиологическая диагностика

Материалом для исследования служат кровь и испражнения.

Диагностика основана на определении следующих маркеров

- выявление в сыворотке крови IgM и суммарных иммуноглобулинов (IgG+IgM) с помощью ИФА;
- определение вирусной РНК в фекалиях или крови с помощью обратной транскриптазной ПЦР (ОТ-ПЦР);
- определение в сыворотке крови печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза – АЛТ, аспартатаминотрансфераза - АСТ).



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

Лечение. Средства специфической терапии гепатита А отсутствуют, проводится симптоматическое лечение.

Профилактика. Неспецифическая профилактика должна быть направлена на повышение санитарной культуры населения, улучшение водоснабжения и условий приготовления пищи.

Для специфической пассивной профилактики используют донорский иммуноглобулин по эпидпоказаниям. Иммунитет сохраняется около 3 месяцев.

Для специфической активной профилактики используются инаktivированные культуральные вакцины



Спасибо за внимание!

Литература

1. Медицинская микробиология: учеб. пособие.	О. К. Поздеев; ред. В. И. Покровский	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
2. Иммунология : учебник	Р. М. Хаитов	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: учебник. Т. 1	ред. В. В. Зверев, М. Н. Бойченко	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
5. Микробиология, вирусология и иммунология. Руководство к лабораторным занятиям: учеб. пособие.	ред. В. Б. Сбойчаков, М. М. Карапац	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
6. Микробиология, вирусология: руководство к практическим занятиям: учеб. пособие.	ред. В. В. Зверев, М. Н. Бойченко	М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.