



Вирус краснухи

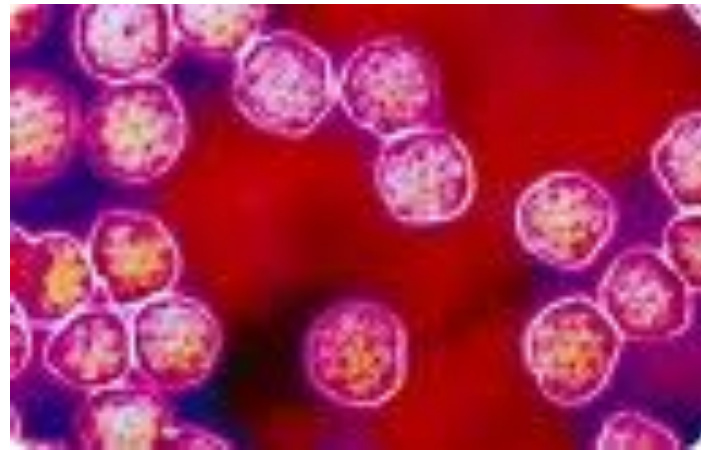
М.Р. Карпова

- **Краснуха** – острое инфекционное заболевание, характеризующаяся мелкопятнистой экзантемой, генерализованной лимфаденопатией, умеренно выраженной лихорадкой и поражением плода у беременных. Заболевание обычно наблюдается у детей.



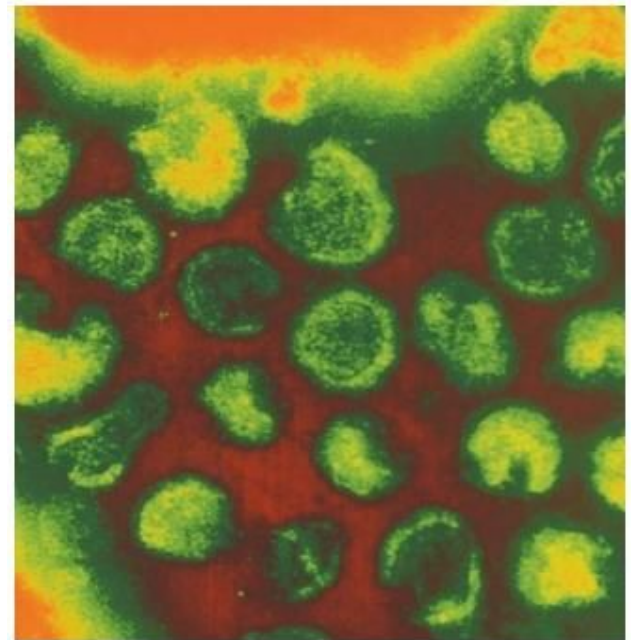
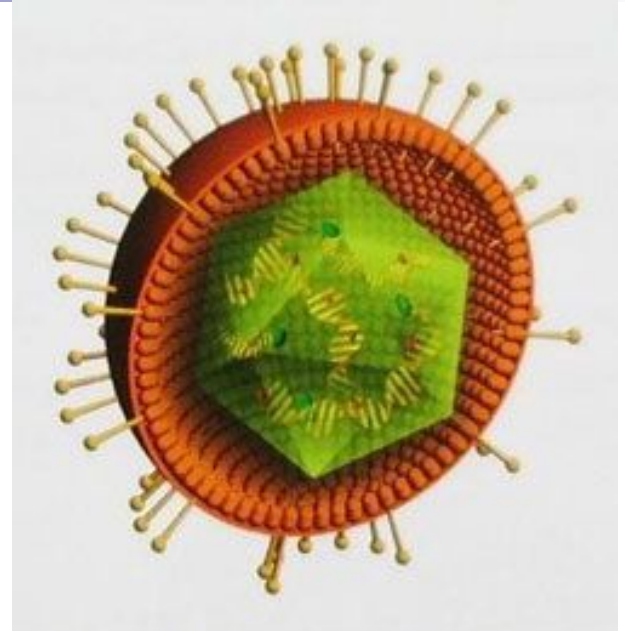
Таксономическое положение

- Семейство: *Togaviridae*
- Род: *Rubivirus*



Морфология

- Сферические вирионы, 60-70 нм диаметром,
- на поверхности – ворсинки 8 нм,
- нефрагментированная однонитевая «+» РНК,
- нейраминидаза,
- агглютинирует эритроциты птиц (голубей, гусей и т.д.), проявляет гемолитическую активность.



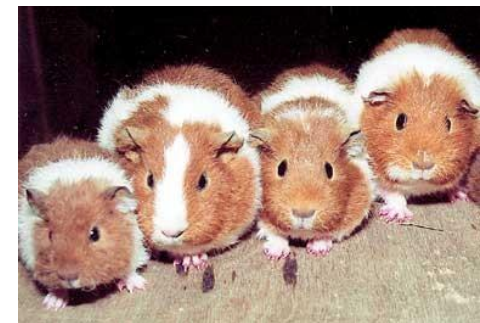
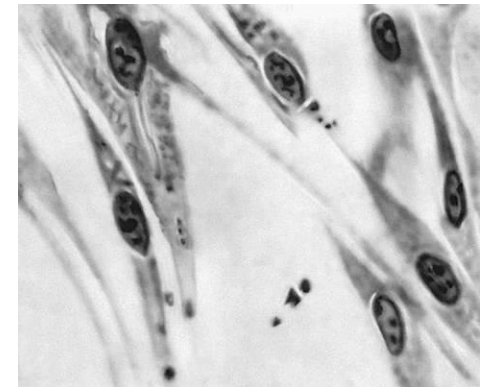
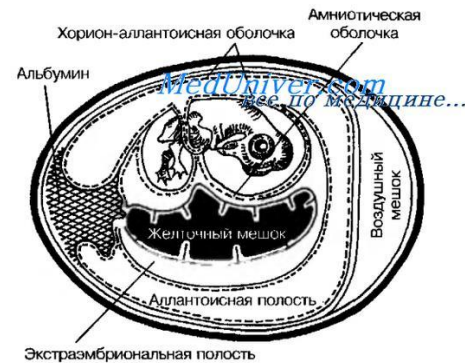
Антигенные свойства

- Гликопротеиды (протективные АГ) :
 - **E1** – гемагглютинирующие свойства,
 - **E2** – рецептор при взаимодействии с клеткой
- **C** – белок нуклеокапсида.
- Существует только один серовар вируса.



Культивирование

- Куриные эмбрионы.
- Культуры клеток, с ЦПД (дегенерация, гигантские многоядерные клетки). Клеток почки зеленой мартышки, ВНК, Vero и др.
- Феномен интерференции.
- Размножается в организме мышей-сосунков, крыс, хомячков, морских свинок, кроликов. Патогенен для обезьян: *Macaca rhesus*, *M. mulatta*. Хорьки – трансплацентарная передача.



Патогенез

- Антропоноз. Источником является больной человек (клинически выраженной или бессимптомной формой).
- Выделение вируса из носоглотки начинается со второй половины ИП и течение 7сут. с момента появления сыпи, дети с врожденной краснухой – до 2-х лет.
- Механизм – аэрозольный, путь – воздушно-капельный.
- Вертикальный путь.
- Вирус высококонтагиозен.
- Цикличность эпидемий (3-4-7 лет).
- Входные ворота – слизистая ВДП.



Патогенез

- Размножается в шейных лимфатических узлах, вирусемия, сыпь.
- Сыпь бледно-розовая, мелкопятнистая, иногда розеолезная, появляется вначале на лице, на голове, распространяется по всему телу. Характерно – на разгибательных поверхностях нижних и верхних конечностей, на спине и ягодицах. Может быть легкий зуд.
- У взрослых – тяжело, высокая температура, слабость, боли в мышцах и суставах. Осложнения: пневмонии, артриты, энцефалиты, отиты.



Врожденная краснуха



- Врожденная краснуха – медленная вирусная инфекция.
- Тератогенное действие вируса: торможение митотической активности клеток, ишемия плода, иммуносупрессивное действие и прямое ЦПД на клетки плода.
- Врожденные пороки сердца; поражает органы зрения; органы слуха; пороки развития нервной системы.
- Наиболее опасным является заражение в первые три месяца беременности.
- Ежегодно в мире регистрируют рождение 300000 детей с синдромом врожденной краснухи.

Прогрессивный краснушный энцефалит

- На фоне персистенции вируса после перенесения краснухи в детстве или после врожденной краснухи – ПКЭ (медленная вирусная инфекция с нарушением двигательной, умственной функции ЦНС, летальным исходом).

Самогенез

- Вируснейтрализующие IgM – в период проявления сыпи, максимум – через 2-3 нед., через 2-3 мес. – исчезают.
- IgG – исчезновения сыпи и сохраняются длительно.
- После перенесения заболевания формируется стойкий пожизненный иммунитет.

Микробиологическая диагностика

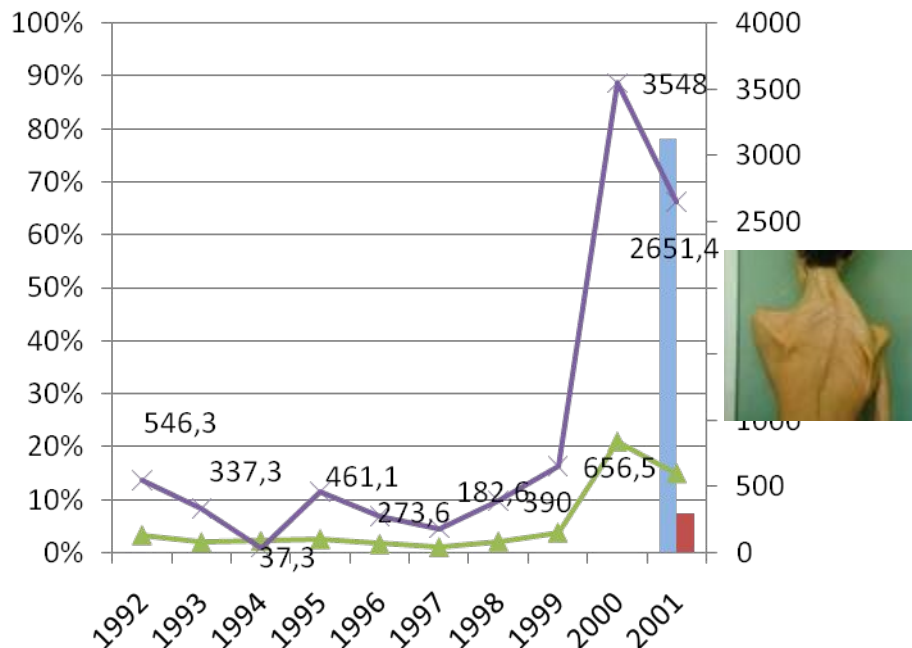
- **Материал:** отделяемое из носоглотки, кровь (до появления сыпи), после – кровь, моча, испражнения.
- **Вирусологический метод.** Вирус изолируют на чувствительных культурах и идентифицируют в РТГА, РН, ИФА, **ПЦР**.
- **Серологический метод.** В РТГА, **ИФА**.
 - Врожденная краснуха – наборы для **TORCH-**инфекций.
 - У беременных диагностику проводят сразу после контакта с больным: наличие АТ – заражение, предшествующее контакту, IgM – текущая или недавняя инфекция;
отрицательный результат – следует обследовать через 28 сут (18 сут – ИП, + 10 сут на появление достаточно высоких титров АТ), выявление АТ – **инфицирование**.

Специфическая профилактика

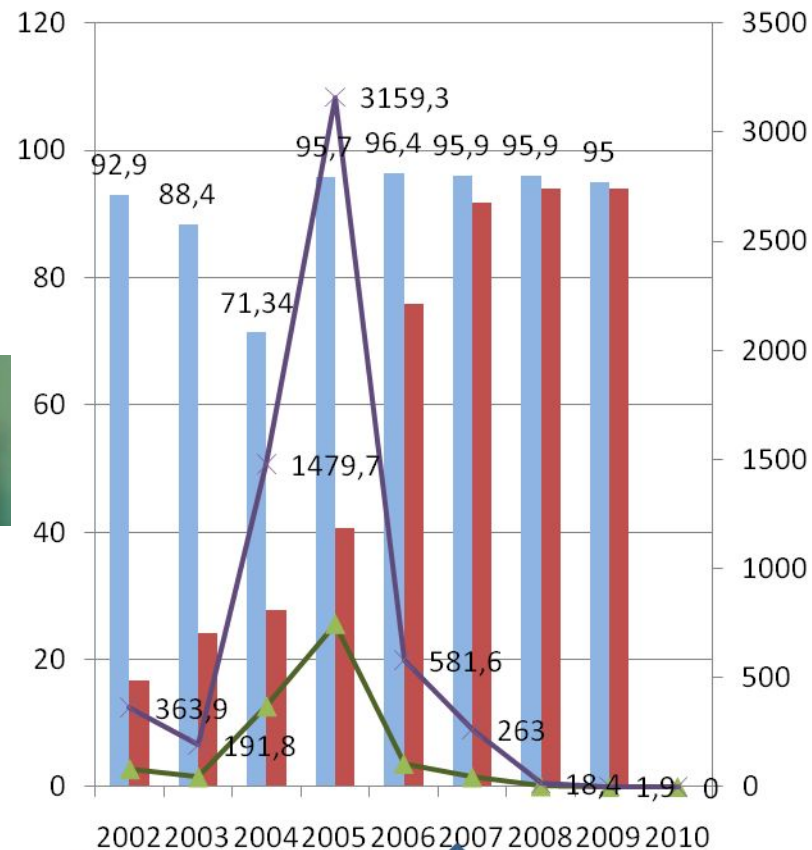
- Живая вакцина против краснухи – дети 1-2 года, ревакцинация в 10-12 лет. Иммунитет сохраняется более 20 лет.
- RudiВах, живая трехвалентная вакцина (против кори, паротита и краснухи). MMR.



Заболеваемость краснухой и охват прививками в Томской области



- Охват прививками детей в 1 год
- Охват прививками детей с 1г до 17 лет
- ▲ Заболеваемость
- ✕ Заболеваемость детей



Начало массовой иммунизации в рамках ПНП

- Охват прививками детей в 1 год
- Охват прививками детей с 1 г до 17 лет
- ▲ Заболеваемость
- ✕ Заболеваемость детей



АРБОВИРУСЫ

М.Р.Карпова

Арбовирусы

- **Экологическая группа** вирусов, передающихся путем биологической трансмиссии восприимчивым позвоночным кровососущими членистоногими переносчиками. **Клиника**: лихорадки, геморрагические лихорадки и энцефалиты.
- Термин «arbovirus» используется с 1963 г и означает – **«arthropod-born»** (вирусы, передаваемые членистоногими).

Арбовирусы

```
graph TD; A[Арбовирусы] --> B[Flaviviridae]; A --> C[Bunyaviridae]; B --> D["ВКЭ, ВЯЭ, ЛЗН, ВЖЛ, ОГЛ"]; C --> E["Крым-Конго геморрагическая лихорадка, ГЛПС"]
```

Flaviviridae

**ВКЭ, ВЯЭ, ЛЗН,
ВЖЛ, ОГЛ**

Bunyaviridae

**Крым-Конго
геморрагическая
лихорадка, ГЛПС**

Семейство Flaviviridae

- Род **Flavivirus** включает 63 представителя.
- Название – **желтая лихорадка** (от лат. flava – желтая) – единственная карантинная арбовирусная инфекция.
- **Энцефалиты**: клещевой, японский, долины Муррея, Сент-Луис, Западного Нила, Росио и др.; **лихорадки**: желтая, омская, денге и др.
- Общелихорадочный синдром с последующим развитием стойкого иммунитета.
- Переносчиками 30 флавивирусов являются **комары**, 15 видов передаются **клещами**.
- **В России**: ВКЭ, вирус ОГЛ, вирус ЯЭ.



Вирус клещевого энцефалита



С начала 30-х годов на Дальнем Востоке врачи отмечали тяжелые острые заболевания, характеризующиеся поражением центральной нервной системы.

Болезнь классифицировалась местными врачами как "токсический грипп".

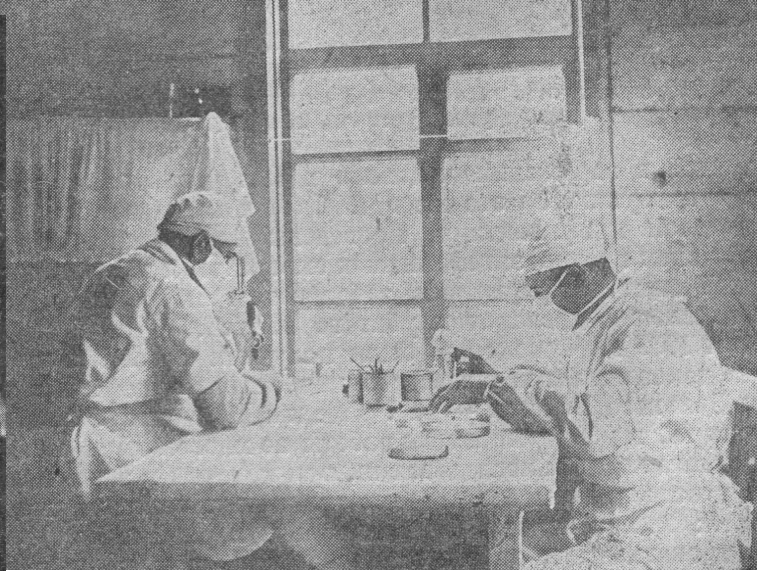
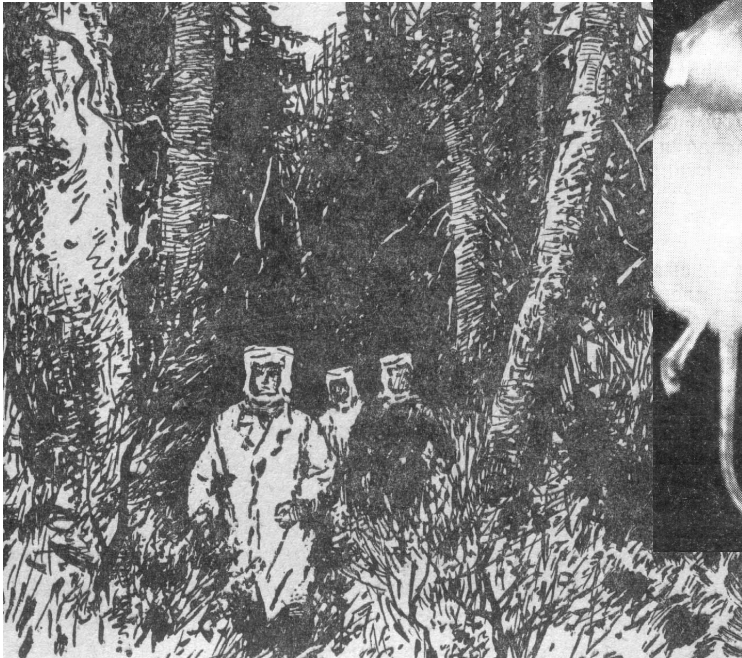
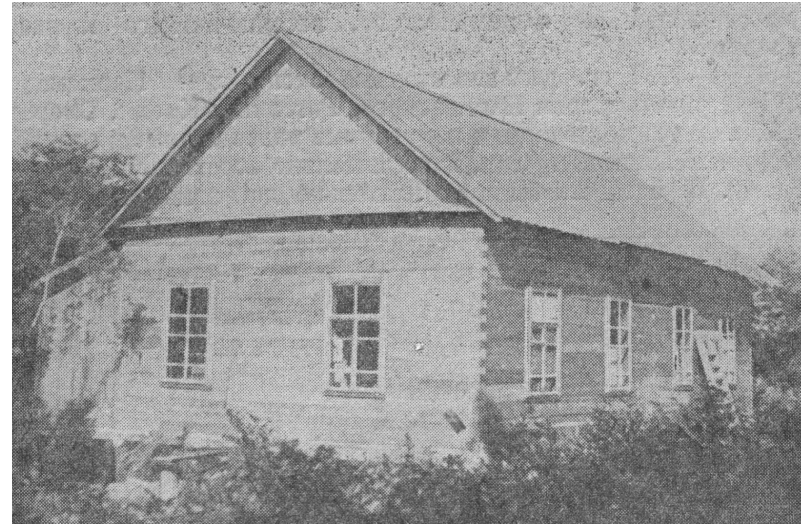
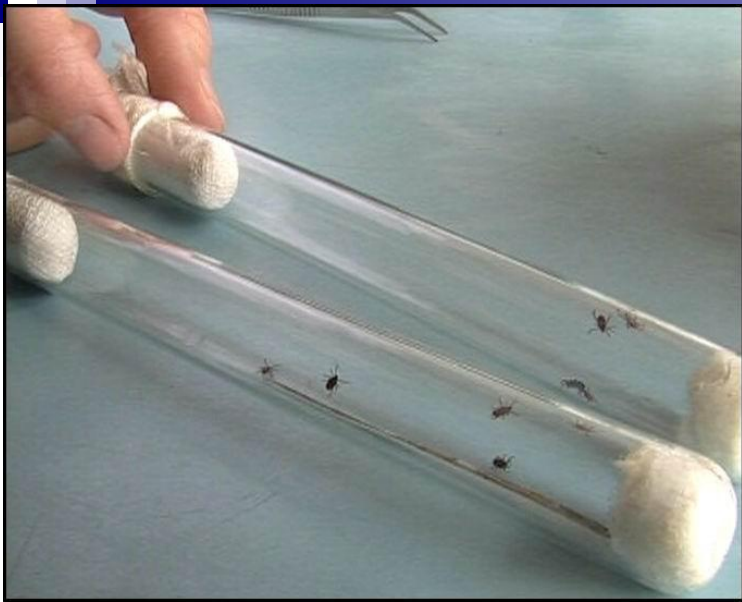
Смертность составляла 25-40%.



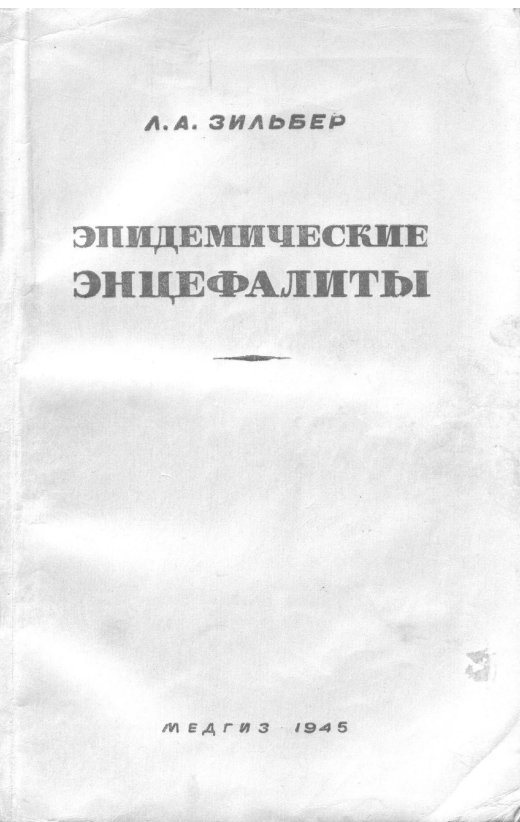


*«Когда Наркомздрав того времени формировал экспедицию, он хотел сделать комплексную группу, в которой должно было быть 10 профессоров. Я **решительно отказался** от участия в такой экспедиции и сказал, что что-нибудь одно - **или я беру на себя всю ответственность и формирую экспедицию, или устраивайте, как считаете нужным.** После крупного разговора **мне отказали...**»*

Но осознавая свой безвыходное положение Наркомздрав принял Ультиматум Л.А.Зильбера .



Работа экспедиции закончена



«...К 15 августа [1937 г.] работа экспедиции на месте была закончена. В течение трех месяцев нами было установлено:

1. Существование **новой**, не известной ранее **формы энцефалита**.
2. Выделено **29 штаммов** ее возбудителя
3. Установлена **эпидемиология заболевания** и ее **переносчик**.
4. **Изучены клиника**, патологическая анатомия и гистология заболевания...»

История открытия ВКЭ



Л.А. Зильбер



М.П. Чумаков

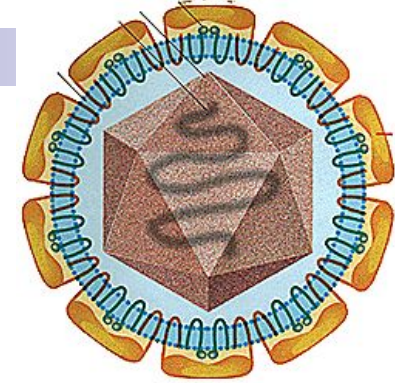


Е.Н. Павловский



**Н.В. Шубин
и С.П. Карпов**

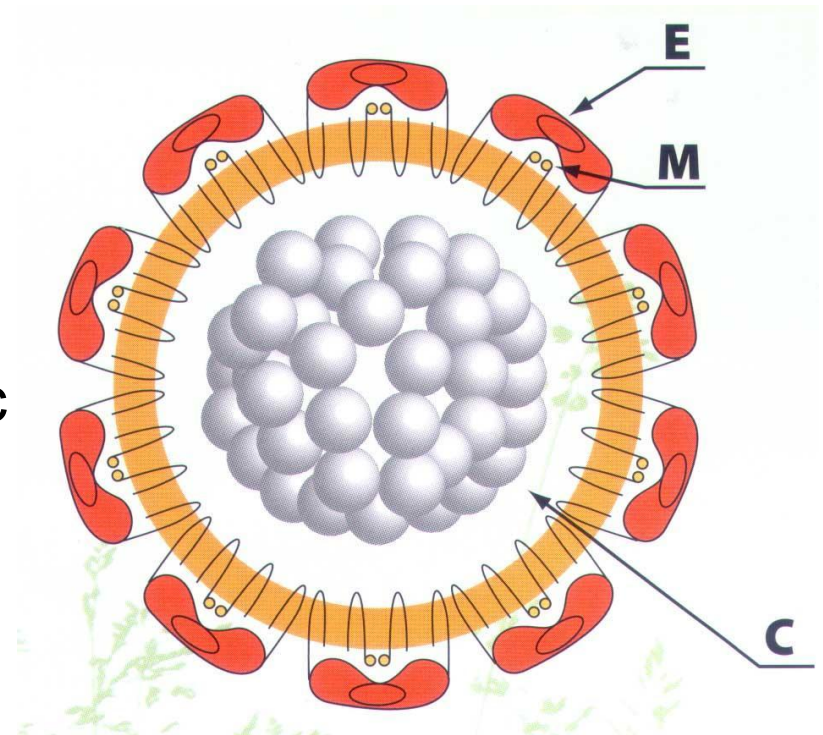
Морфология ВКЭ



- Размеры вирусной частицы от **40 до 80**
- Нуклеокапсид, суперкапсид, покрытый «шипиками» гликопротеидной природы, РНК-полимераза.
- **Геном** – однонитчатая **«+» РНК**.
- В процессе трансляции образуется единый **белок-предшественник**.
- На основе анализа нуклеотидных последовательностей фрагмента гена белка Е было выделено **3 субтипа ВКЭ**: 1 – дальневосточный, 2 – европейский и 3 – урало-сибирский.

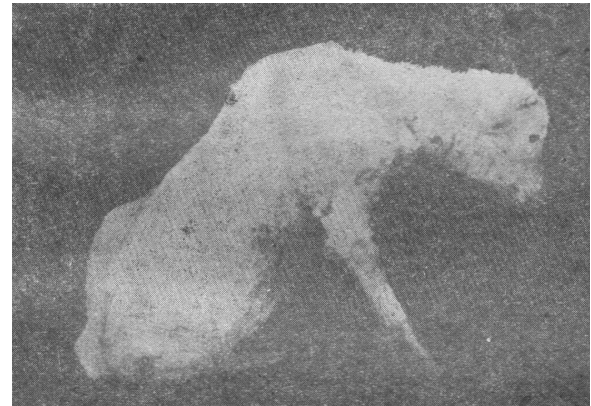
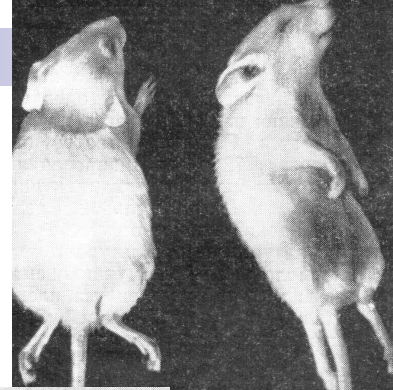
Антигенные свойства ВКЭ

- Три структурных белка: капсидный белок **С** (V1), мембранный белок **М** (V2) и оболочечный белок **Е** (V3).
- **Е** – основной протективный АГ, адсорбция на клетках (тропизм вируса), слияние с липидными мембранами, гемагглютинация.
- При репродукции ВКЭ в зараженных клетках синтезируется ряд **неструктурных белков** (NS1-NS5).



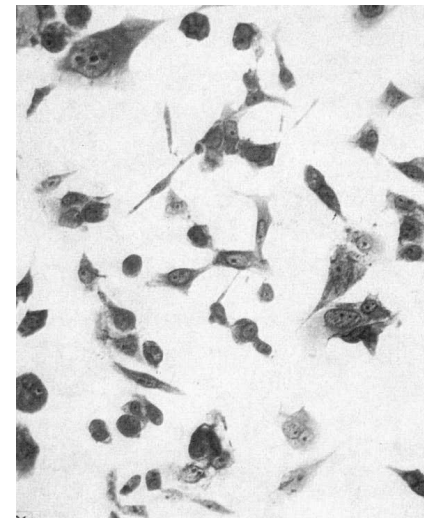
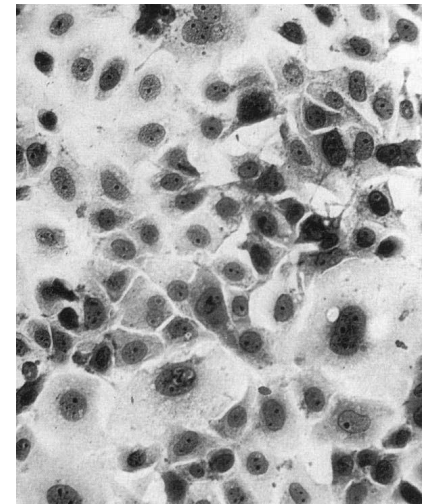
Культивирование

- ВКЭ хорошо размножается в теле **куриного эмбриона**.
- **Лабораторные животные** (мыши, хомячки и обезьяны) **вирус накапливается в мозге** → парезы и параличи, и животное погибает.
- Из домашних животных КЭ могут болеть **поросята** и **овцы**. Козы и коровы могут инфицироваться ВКЭ → кратковременная вирусемия, вирус → молоко.



Культивирование

- **Тканевые культуры:**
хроническая вирусная инфекция, ЦПД только на клетках почки эмбриона свиньи (**СПЭВ**).



Эпидемиология клещевого энцефалита

- Резервуар и переносчик – иксодовые клещи (***Ixodes ricinus*** и ***Ixodes persulcatus***), дополнительные резервуары – дикие животные и птицы, обитающие в природных очагах инфекции.
- Пик заболеваемости в ареале *I. persulcatus* – май-июнь; *Ixodes ricinus* – май-июнь и август-сентябрь.



Животные – прокормители клещей

Дикие животные

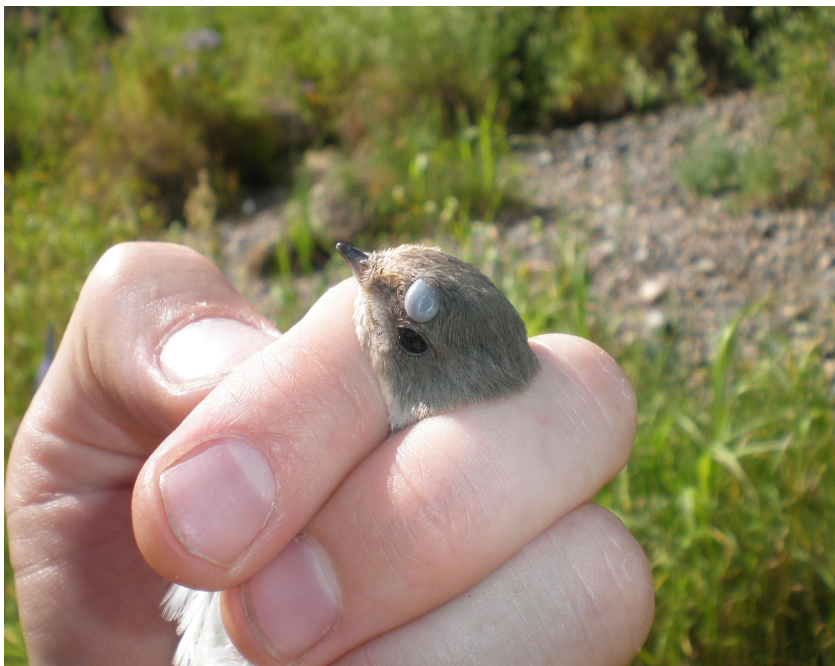


Домашние животные



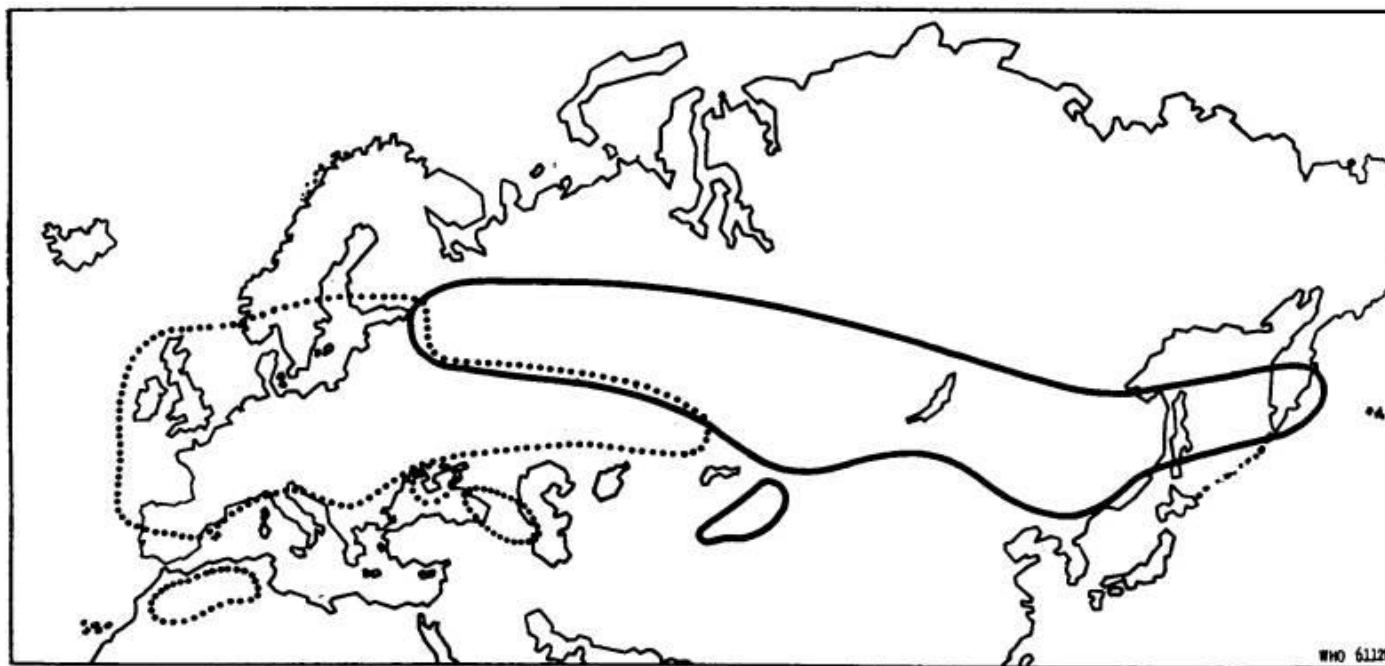
■ **Дрозд-рябинник ♂
основной
прокормитель
иксодовых клещей**

- **Из 35 исследованных видов птиц на долю рябинника приходится 71,4 % всех клещей, собранных с птиц**



**Береговая ласточка с
*Ixodes plumbeus***

Ареалы распространения основных переносчиков ВКЭ



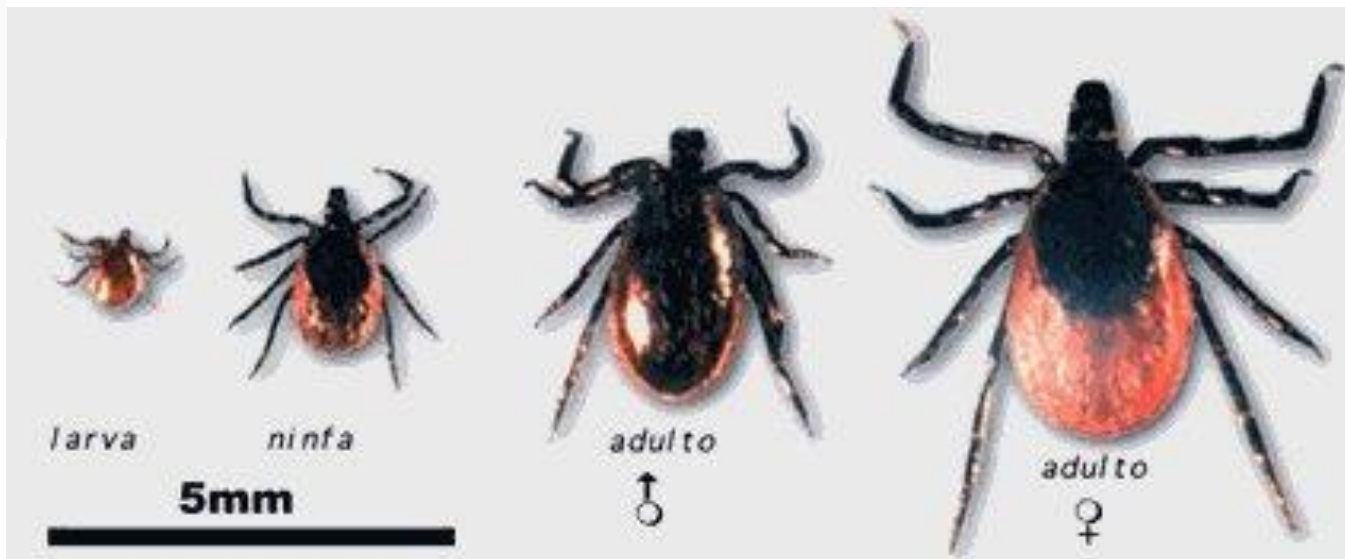
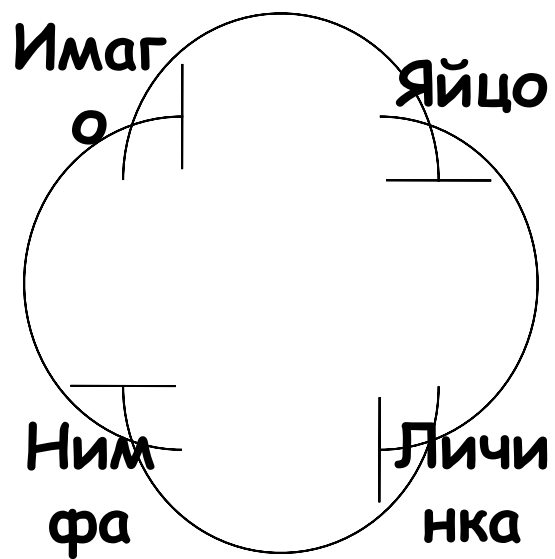
- Пунктирная линия – *Ixodes ricinus*;
- Сплошная линия – *Ixodes persulcatus*

Заболееваемость клещевым энцефалитом, кол-во человек на 100 000 населения

0 0-4 4-10 10-20 20-40 более 40



Жизненный цикл клеща



Эпидемиология клещевого энцефалита

- Риск заразиться при укусе клеща **КЭ – 2-10%**, а болезнью Лайма – 30-60%.
- Типичные ландшафты: лиственные и смешанные хвойно-лиственные леса с выраженным подлеском и высоким травостоем, пойменные луга по берегам рек, берега озер и прудов, лесные просеки, придорожная растительность, лесные тропинки.



Патогенез

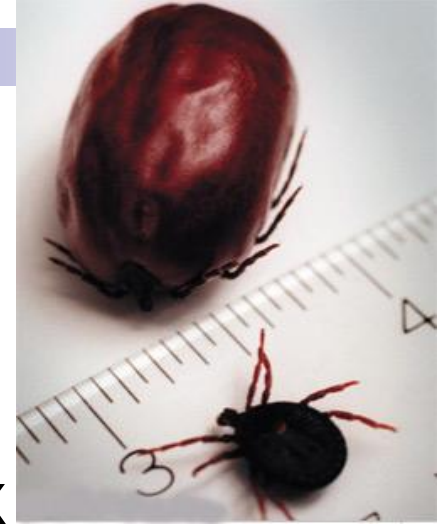
- Пути передачи:

1. **Трансмиссивным** путем

через укусы вирофорных иксодовых

2. **Алиментарным** путем через молоко и молочные продукты от зараженных домашних животных (коз);

3. Редкие случаи **лабораторного заражения** при не соблюдении правил работы с вирусом.



Патогенез

- Вирус при укусе клеща → подкожная клетчатка → **первичное размножение** → регионарные **лимфатические узлы** → кровь (**первичная вирусемия**).
- Тропизм к **нервной ткани**: вирус → нервные клетки больших полушарий, в двигательные клетки мозжечка и верхних отделов спинного мозга и интенсивно → деструкция нервных клеток → парезы, параличи мышц плечевого пояса.



- Достигнув высоких титров, вирус вновь поступает в кровь (**вторичная вирусемия**) и поражает внутренние органы.

Патогенез

Алиментарное заражение

- Первичное накопление вируса происходит в **желудочно-кишечном тракте**, а первичная и вторичная вирусемия развиваются так же как и при трансмиссивном способе заражения.



Патогенез

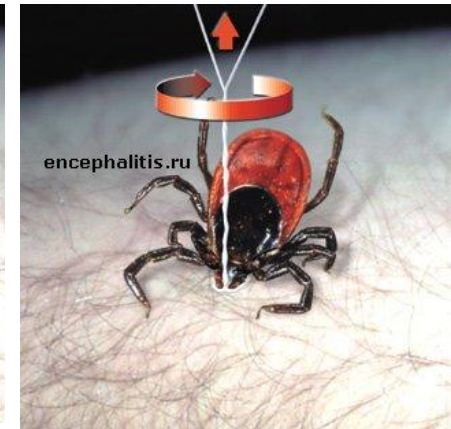
- Инфекция может протекать в двух формах – **остро**, с поражением ЦНС и параличами мышц верхнего плечевого пояса или **латентно**, с развитием персистенции и хронического процесса.
- У большинства первично инфицированных возникают **инаппарантная, субклиническая** или **стертая** формы.
- **Исход** инфекции зависит от дозы вируса, его вирулентности и состояния иммунобиологической реактивности организма.
- Заболевание может закончиться выздоровлением и развитием **пожизненного иммунитета**.
- При тяжелых формах наступают парезы, параличи, а в ряде случаев - **летальный исход** (1% - Сибирь и до 40% - Дальний Восток).

Иммунитет

- **Механизмы элиминации вируса** из организма: вируснейтрализующие АТ, ЦТЛ, апоптоз вирусинфицированных клеток.
- При перенесении КЭ у людей сохраняется **стойкий пожизненный гуморальный иммунитет**.
- **Вакцинация** убитой вакциной дает нестойкий иммунитет на 3 года.
- У людей, длительно живущих в очагах ВКЭ, определяется стойкий иммунитет за счет перенесения заболевания в легкой форме.

Микробиологическая диагностика

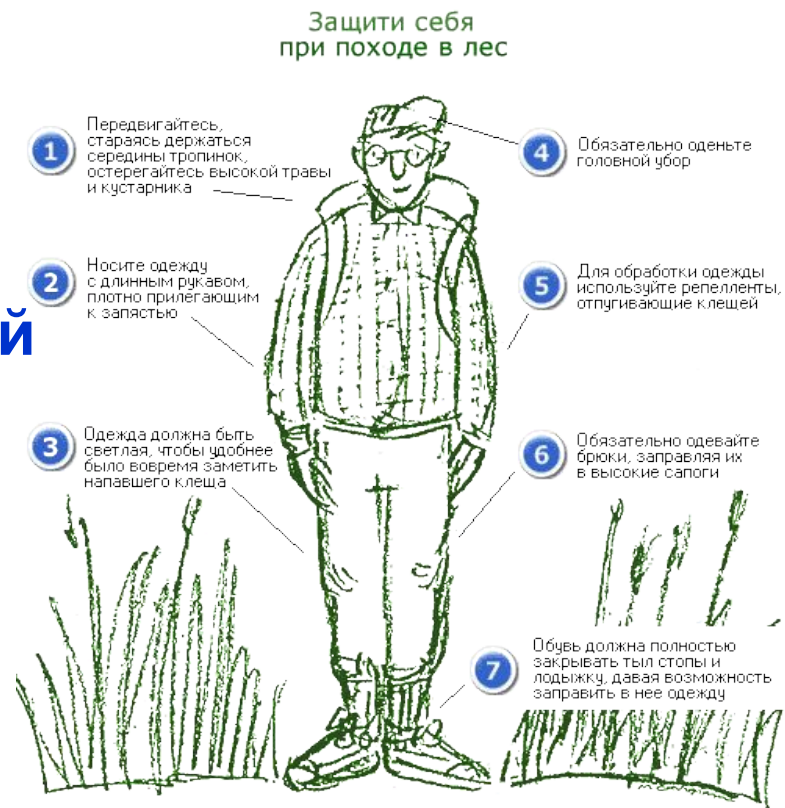
- **Материал:** кровь, СМЖ, фрагменты головного и спинного мозга в летальных случаях, клещи.
- **Вирусологический метод:**
 - материалом заражают куриные эмбрионы, лабораторных животных (**новорожденных белых мышей** или сирийских хомячков) или культуру клеток. Идентификация → РН, РТГА, РИФ, РП.
 - **РНК** вируса в **ПЦР**.
 - Для идентификации вируса в клещах используют **ИФА** и **ПЦР**.



Серологический метод:
РТГА, **ИФА**. IgM IgG, парные сыворотки.
Ранняя диагностика в течение первой недели болезни возможна по наличию **IgM в СМЖ**.

Профилактика клещевого энцефалита

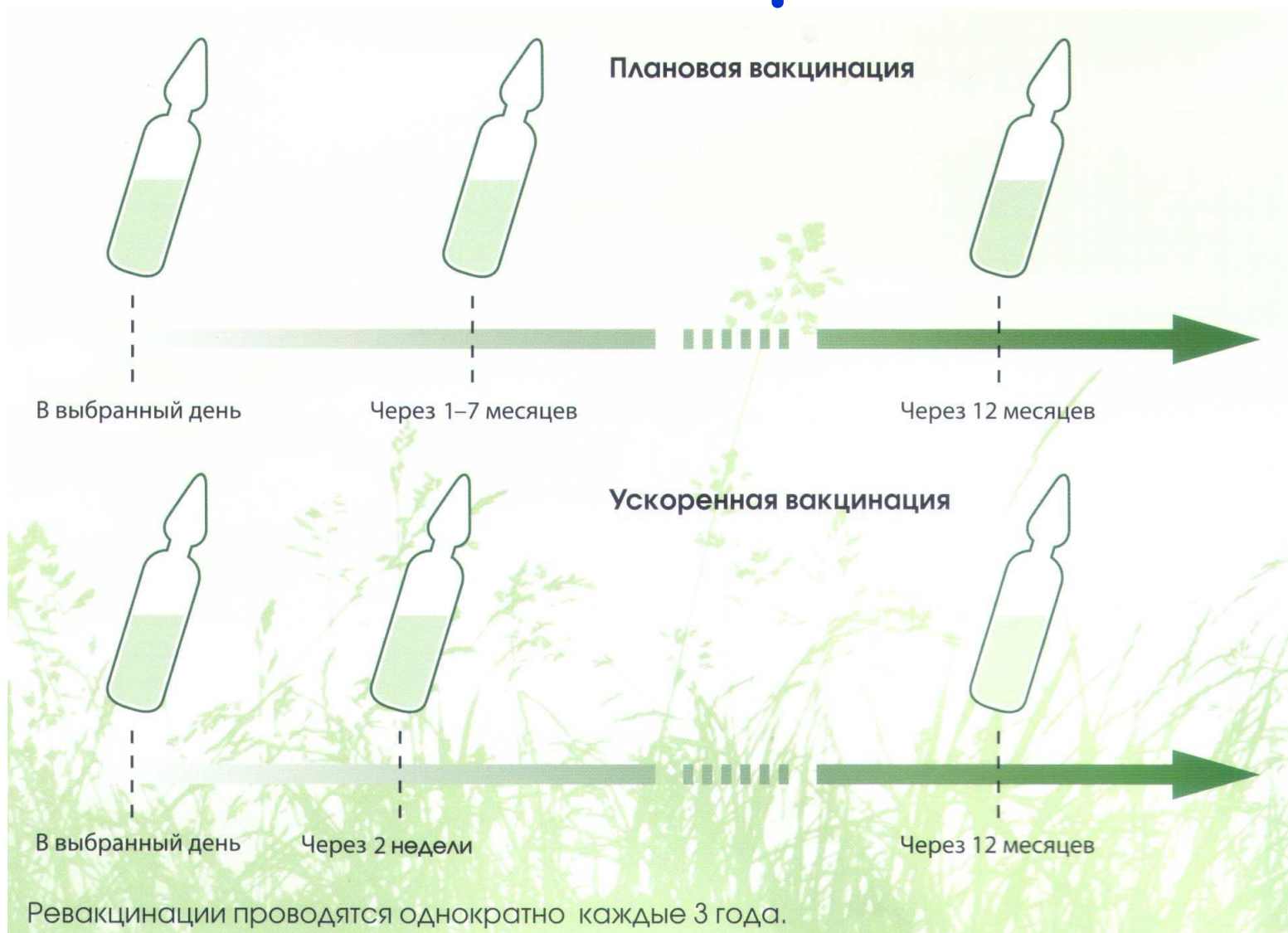
- **Общественные мероприятия** заключаются в борьбе с клещами на осваиваемых территориях, личные – в мерах защиты от нападения клещей, активной и пассивной иммунизации.
- Меры **личной неспецифической профилактики** заключаются в приспособлении одежды от заползания клещей, ношения специальной противоклещевой одежды, самоосмотрах и взаимоосмотрах, применение отпугивающих клещей средств.



Специфическая профилактика КЭ

- **Ig против КЭ**, донорский – вводят внутримышечно **для профилактики** – сразу после укуса инфицированного клеща, **для лечения** – в первые дни от начала заболевания, пока вирус не попал в нервные клетки.
- **Вакцина** культуральная, инактивированная, очищенная концентрированная, сорбированная против КЭ.

Вакцинация против КЭ



Вакцины и Ig против КЭ, зарегистрированные в России

- Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная, сорбированная жидкая для внутримышечного введения (**ЭнцеВир**), Томск;
- Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая, Москва;
- Иммуноглобулин против клещевого энцефалита человеческий жидкий;
- В России зарегистрированы вакцины Энцепур (Германия), вакцина против клещевого энцефалита (фирма Бакстер АГ, Австрия), иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита ФСМЕ-Булин (фирма Бакстер АГ, Австрия).