



**Полтавський державний медичний
університет
Кафедра мікробіології, вірусології
та імунології**

Червона стрічка — символ солідарності з ВІЛ-позитивними та хворими на СНІД

Лекція на тему:

**Ретровіруси. Загальна характеристика.
Онковіруси. Інші РНК-вмісні віруси**

До початку 80-х років XX сторіччя РНК-геномні віруси, що входять до складу родини **Retroviridae** не привертали уваги вірусологів і лікарів, хоча перші представники цих вірусів були відкриті ще у **1904** році.

Зворотня транскриптаза (ревертаза) – фермент, що визначає передачу генетичного матеріалу з **РНК** на **ДНК**.

У інфікованих ретровірусами клітинах синтезується провірусна ДНК, комплементарна віріонній РНК, яка інтегрує у клітинний геном.

Классификация семейства Retroviridae.

Таксономическая категория	Вирусы
Подсемейство <i>Oncovirinae</i>	Онковирусы (РНК-содержащие опухолевые вирусы)
Род <i>Oncovirus A</i>	Онковирусы А (включает малоизученные и, очевидно, неинфекционные вирусы)
<i>Oncovirus B</i>	Онковирусы В (выявлен единственный вирус, вызывающий гормональнозависимую аденокарциному молочных желёз у мышей)
<i>Oncovirus C</i>	Онковирусы С (основная группа онкогенных ретровирусов; недефектные лейкозные вирусы обладают низким онкогенным потенциалом; дефектные вирусы лейкозов и сарком обладают высокой онкогенной активностью)
<i>Oncovirus D</i>	Онковирусы D (выделены от некоторых приматов, их естественный онкогенный потенциал не установлен)
Подсемейство <i>Spumavirinae</i>	«Пенящие» вирусы, синцитиальные вирусы
Подсемейство <i>Lentivirinae</i>	«Медленные» ретровирусы Вирусы иммунодефицита человека

Вперше **синдром набутого імуно-дефіцита** був зареєстрований як особливе інфекційне захворювання людини у **1981** р.

Центр контролю над захворюваністю (США) інформаційний бюлетень “Захворюваність та смертність”:

1981 р. – 5 молодих чоловіків-гомосексуалістів,
через місяць – 26 випадків,
ретроспективно з кінця 70-х років – 60 випадків.

- окрім **пневмоцистної пневмонії** і **сарноми Капоши** у хворих розвивалися інші **інфекції**, що викликалися **умовно-патогенними** і **патогенними мікроорганізмами**;
- з'явилося нове захворювання, що характеризувалося пригніченням імунітету.

У **1982** році це захворювання отримало назву **AIDS** (Acquired immunodeficiency syndrome).

Р.Галло (Національний раковий інститут, США)

Л. Монтаньє (Інститут Пастера, Франція)

1986 р. збудник отримав назву:

HIV (human immunodeficiency virus)

ВІЛ (вірус імунодефіциту людини)

ВИЧ (вирус иммунодефицита человека)

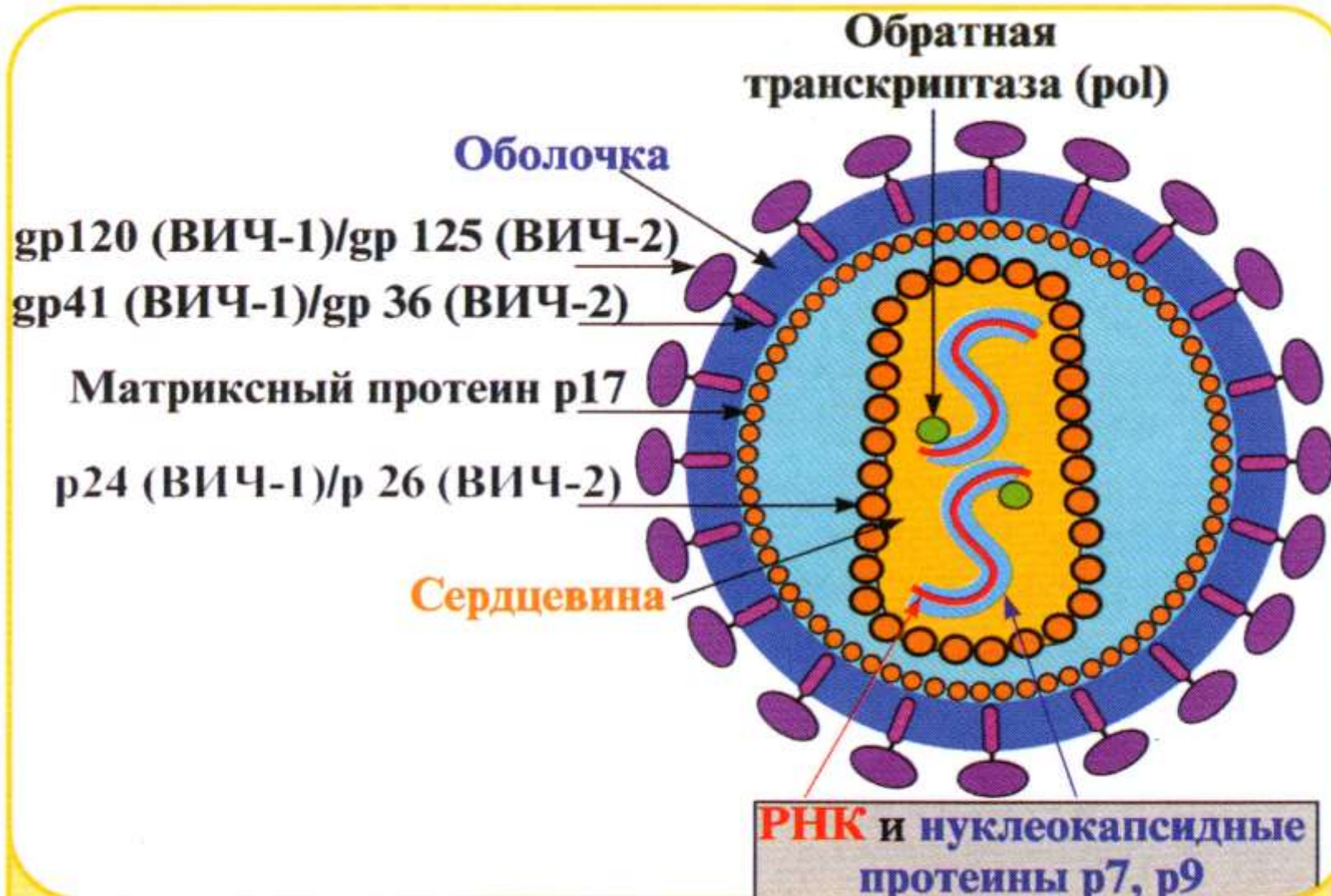
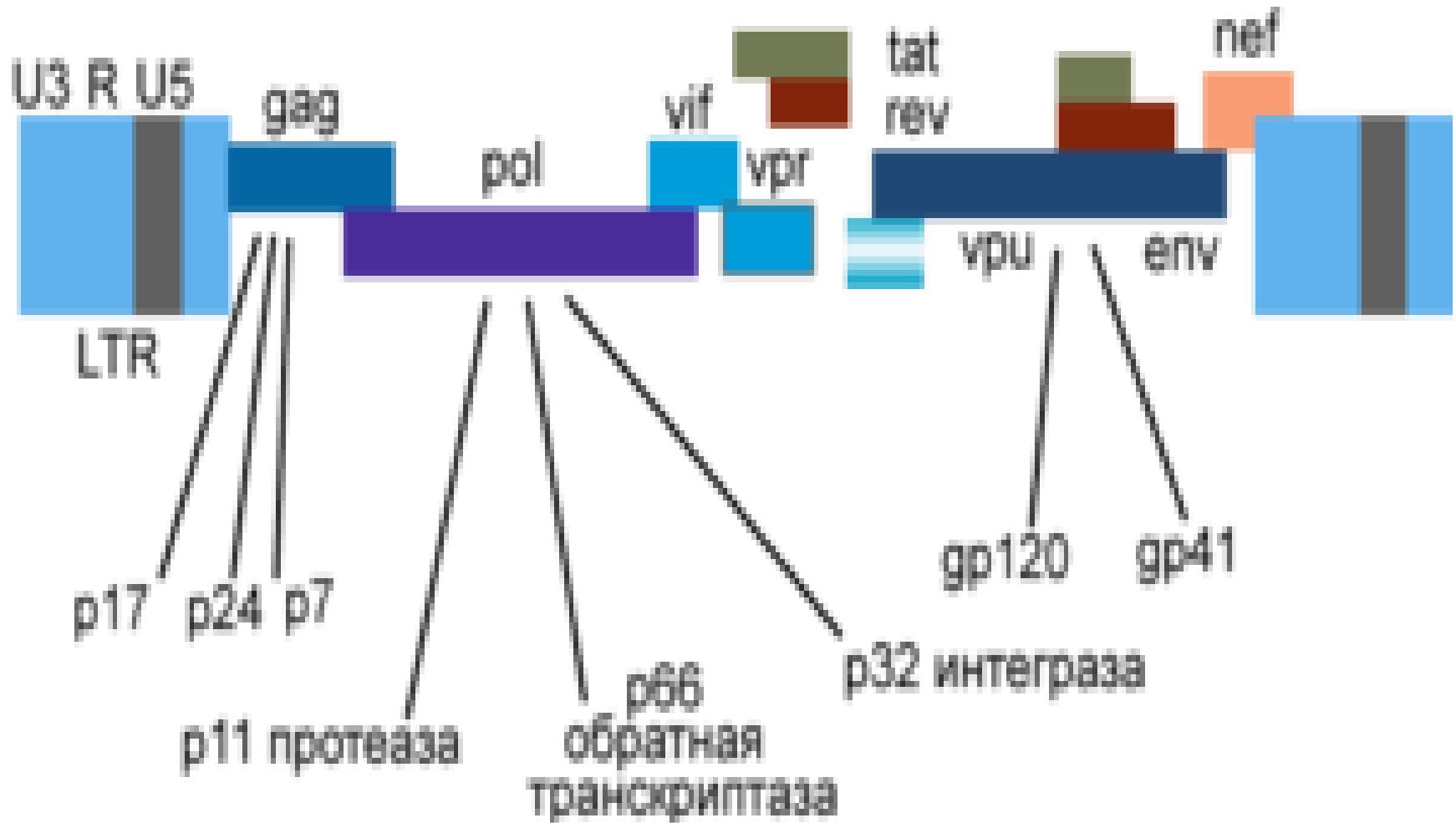


Рис. 4.64. Схема строения вируса иммунодефицита человека

Молекулярна біологія ВІЛ

структура провірусної ДНК:



Існує 3 генотипи збудника СНІДа: **ВІЛ-1, ВІЛ-2, HTLV-IV.**

Згідно номенклатури **ВІЛ-1** виділені 3 незалежні групи вірусів:

“M” (main), **“O”**(outlier), **“N”** (non-M/non-O).

Група **“M”** включає більшість ізолятів **ВІЛ-1**, розповсюджених по всьому світі і які визначають **пандемію** ВІЛ-інфекції. Групи вірусів **“O”** і **“N”** небагаточисельні і виявлені переважно у мешканців африканських країн.

В свою чергу у межах групи **“M”** виділяють 11 підтипів і велику кількість **“циркулюючих рекомбінантних форм”**.

На сьогодні прийнята гіпотеза, згідно якої відбулося три незалежних занесення ВІЛ від шимпанзе в людську популяцію, що призвело до появи груп “М”, “О” і “N”.

Вважають, що ВІЛ виник в результаті в результаті генетичної гібридизації між лентівірусами тварин і онко-вірусами людини.

Вірус–засновник групи “М”, переборов міжвидовий бар’єр і у процесі глобального розповсюдження дивергував з утворенням підтипів.

Можна припустити, що **вірус-засновник групи “М”** проник у людську популяцію десь у **30-х роках ХХ ст.** на території Демократичної Республіки Конго (колишній Заір).

Занос вірусу у **Північну півкулю** відбувся, за даними різних авторів, **наприкінці 50-х – початку 70-х років XX сторіччя.**

В Україні та інших країнах Східної Європи переважають варіанти вірусу **групи “М” підтипу А.**

Для **ВІЧ-1** характерна дуже висока мінливість – до **15%** у межах одного підтипа і до **40%** між різними підтипами у найбільш варіабельному гені **env**.

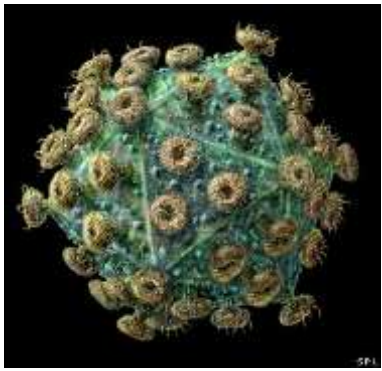


Епідеміологія

Джерело інфекції – хворі та вірусоносії.

Шляхи передачі – парентеральний,
статевий, трансплацентарний,
через біологічні рідини організму.

Групи ризику: гомосексуалісти, наркомани,
реципієнти крові та її компонентів,
реципієнти донорських органів,
діти ВІЛ-позитивних матерів



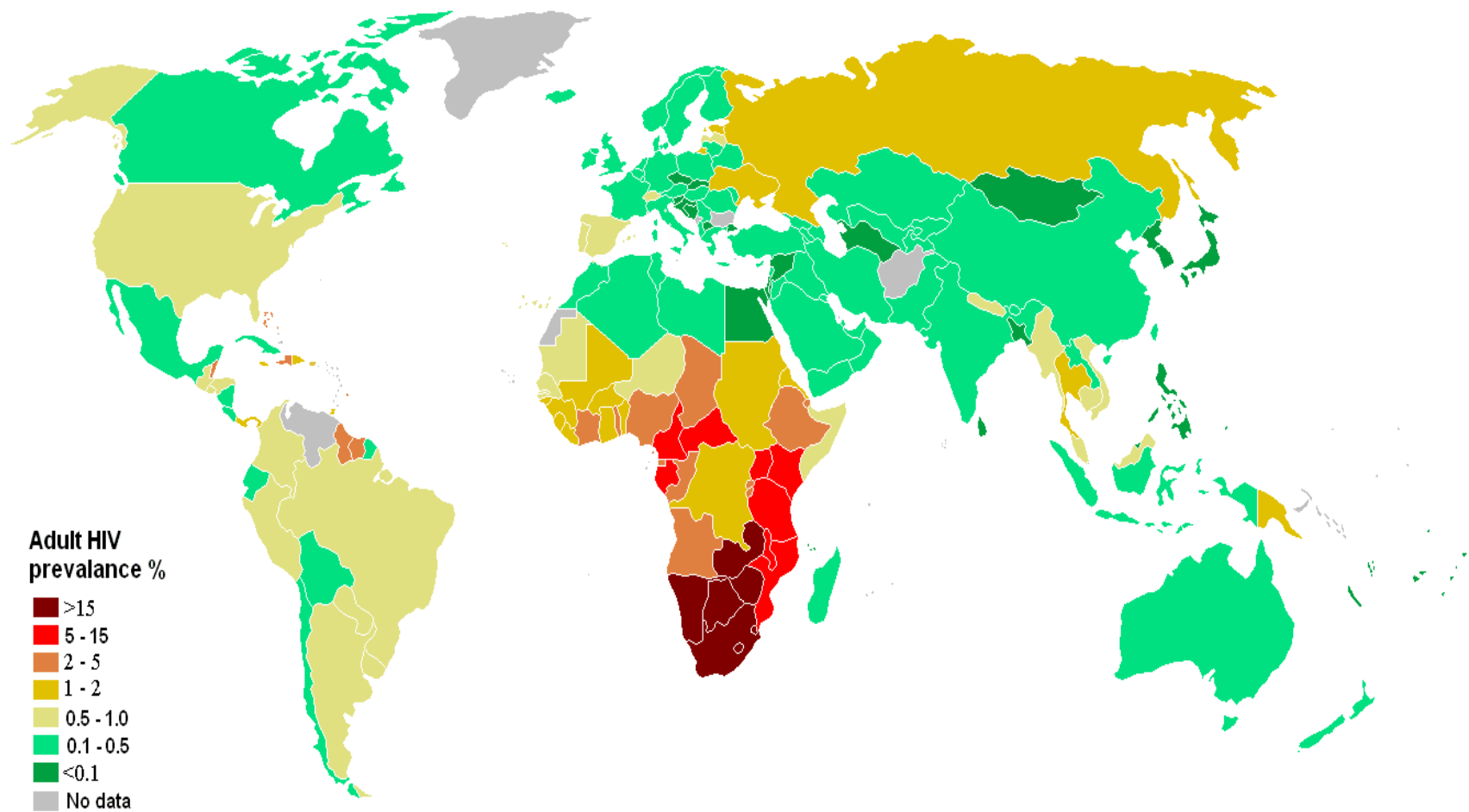
Резистентність

ВІЛ чутливий до дії

- високих температур (при 56 С інактивується за 30 хвилин, при 70-80 С через 10 хвилин);
- етанолу, ефіру, ацетону;
- дезинфектантів.

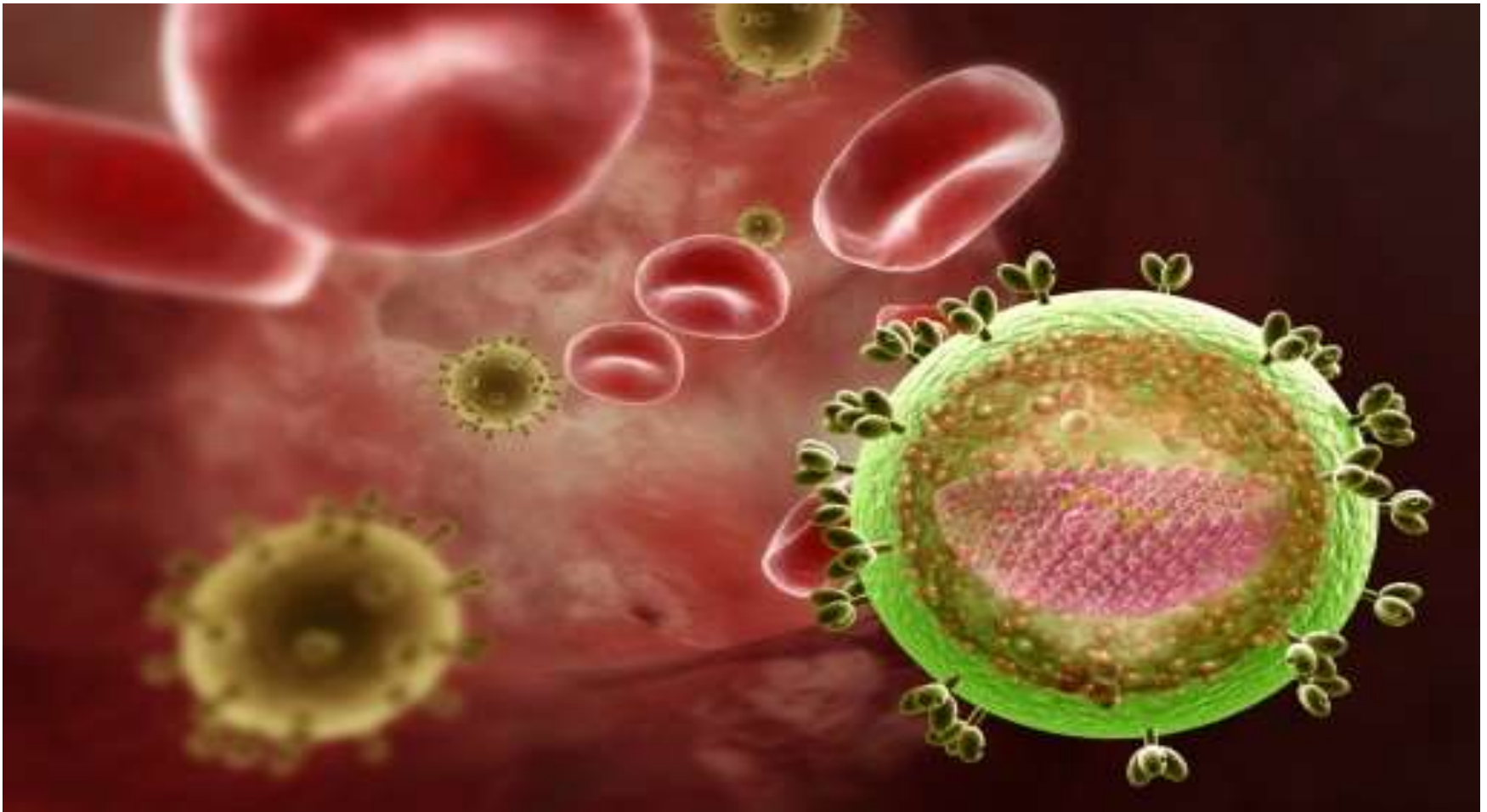
У крові та біологічних рідинах при кімнатній температурі зберігає життєздатність протягом декількох діб.

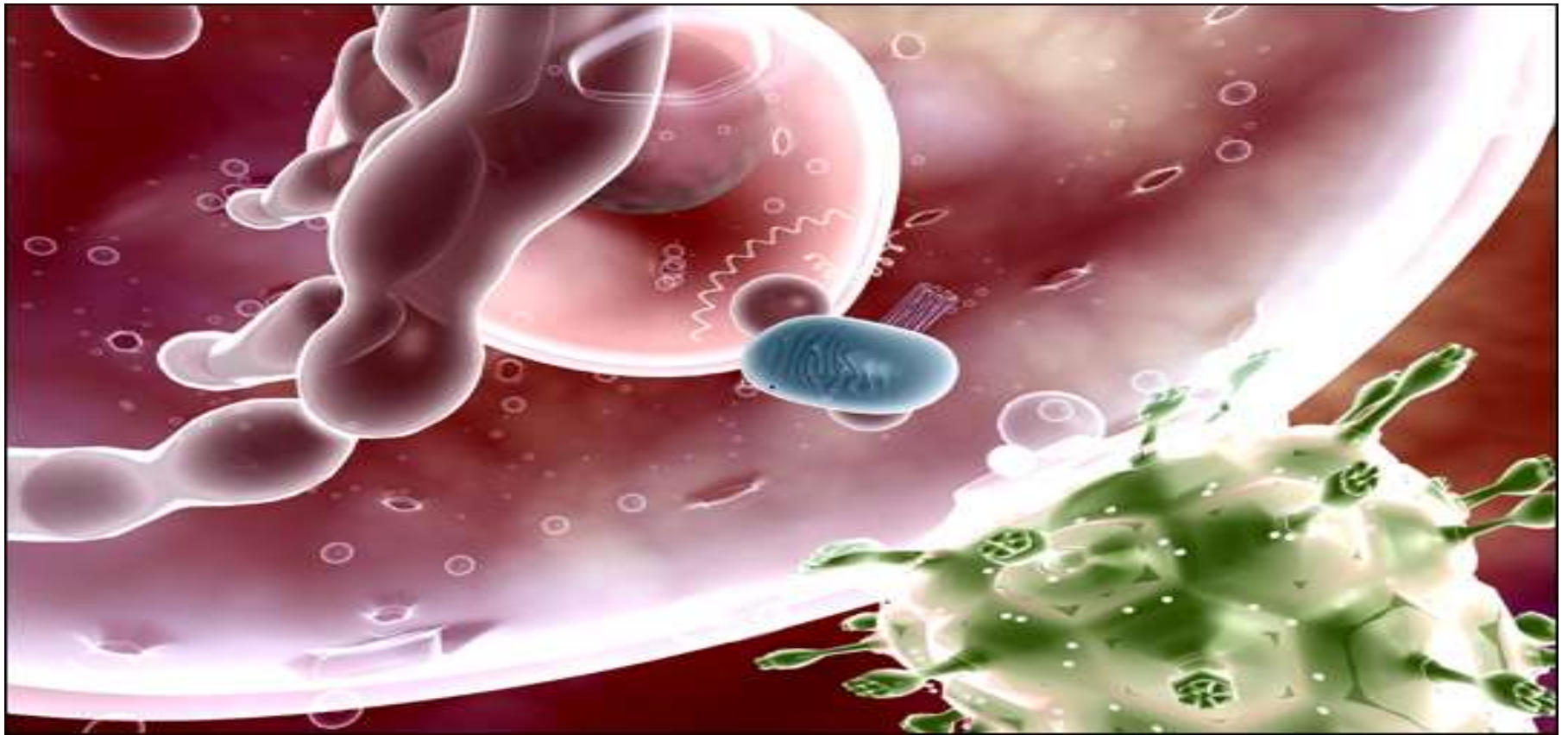
Распространенность ВИЧ среди взрослого населения по странам в 2007 г.



Патогенез

Чутливими до ВІЛ є **T4-лімфоцити**, які несуть на своїй поверхні **CD4** рецептори.





Генно-інженерними експериментами встановлено, що експресія рецепторів **CD4** на поверхні будь-яких клітин робить їх чутливими до **ВІЛ**.

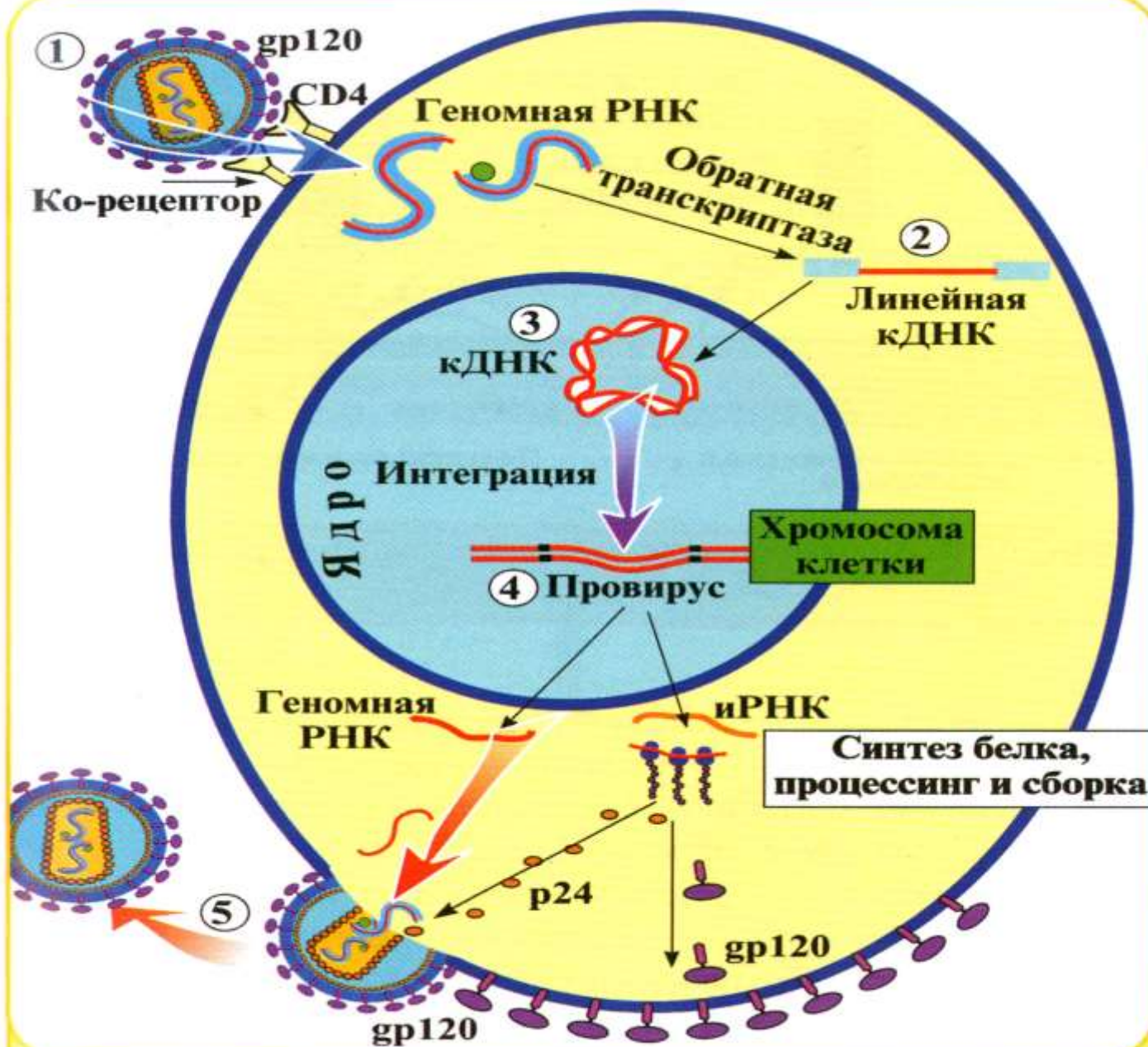
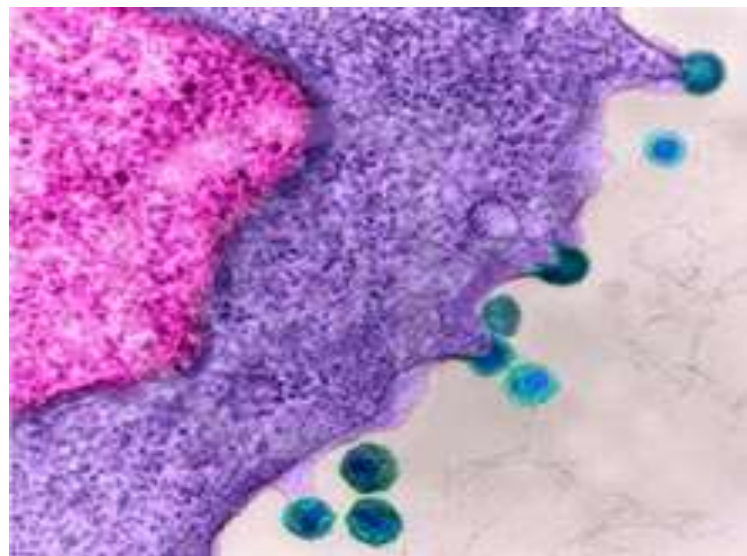
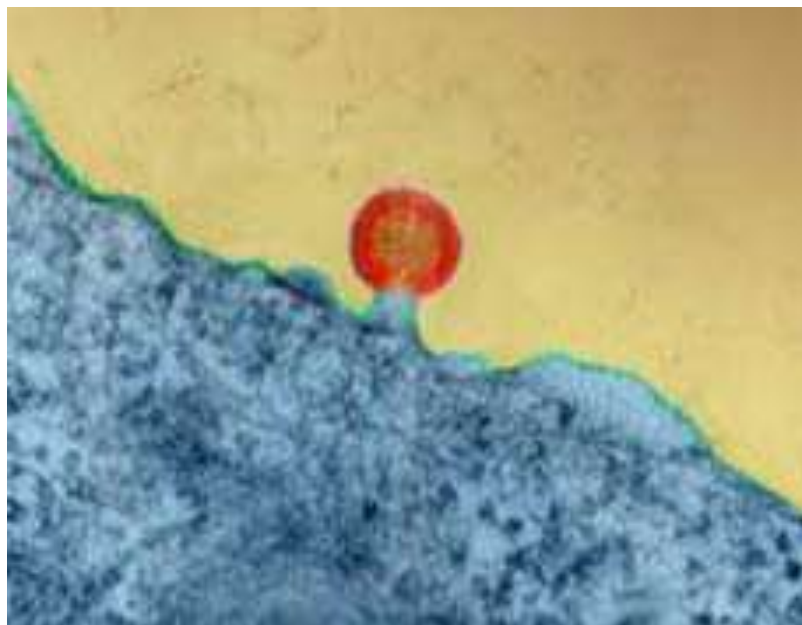
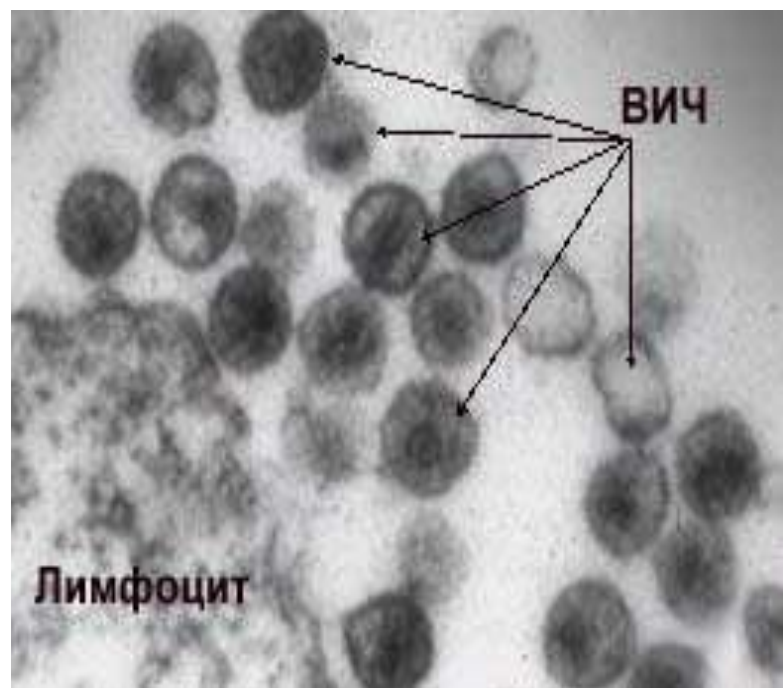
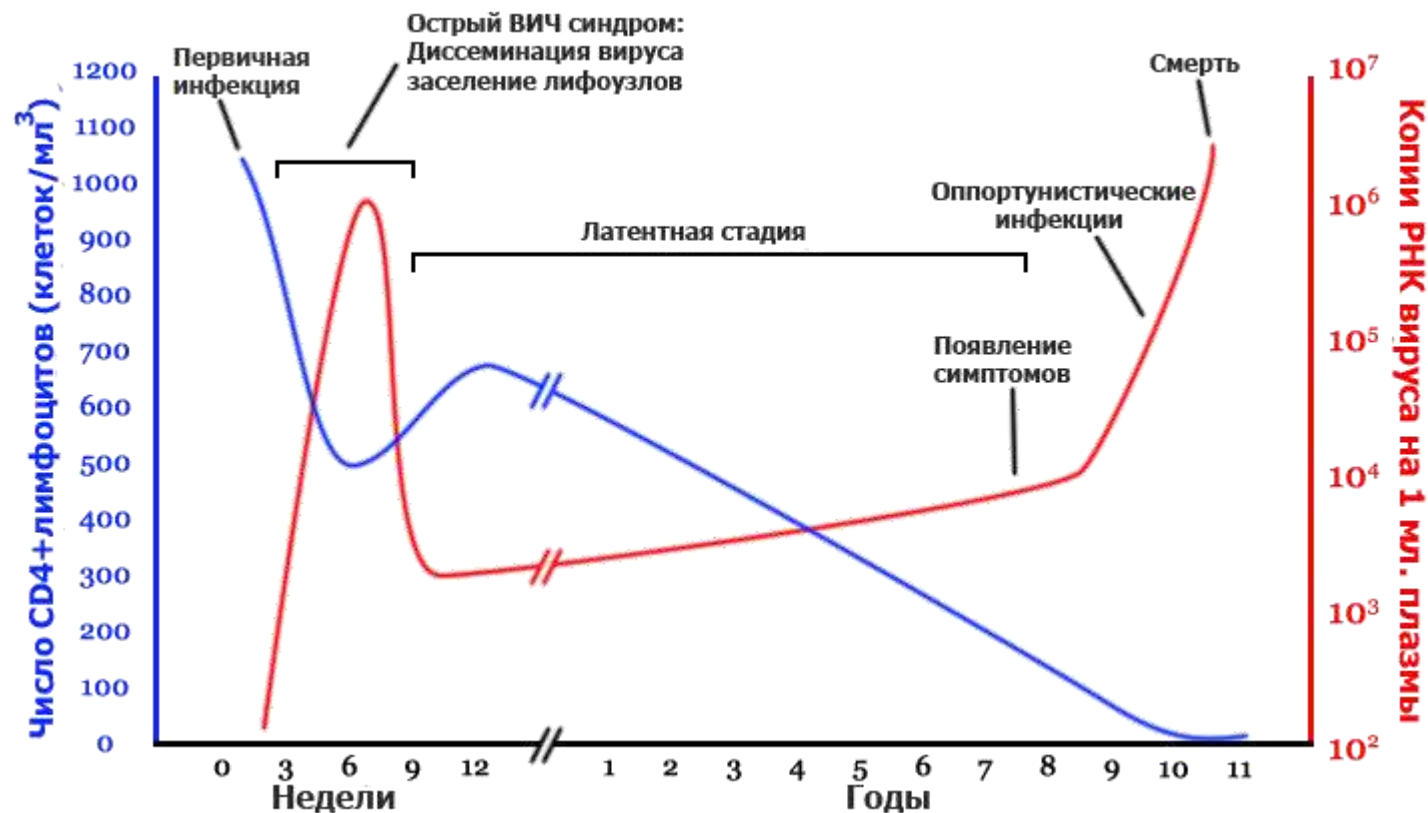


Рис. 4.11. Схема репродукции ВИЧ





Количество CD4 лимфоцитов и копий РНК вируса в крови больного с момента инфицирования до терминальной стадии.

Клінічні стадії розвитку СНІД

- 1) Інкубаційний період
- 2) Синдром генералізованої лімфоденопатії
- 3) СНІД-асоційований комплекс
- 4) Власне СНІД

Опортуністичні інфекції: туберкульоз,
пневмоцистна пневмонія, кандидоз
криптококовий менінгіт, токсоплазмоз

Новоутворення: саркома Капоши

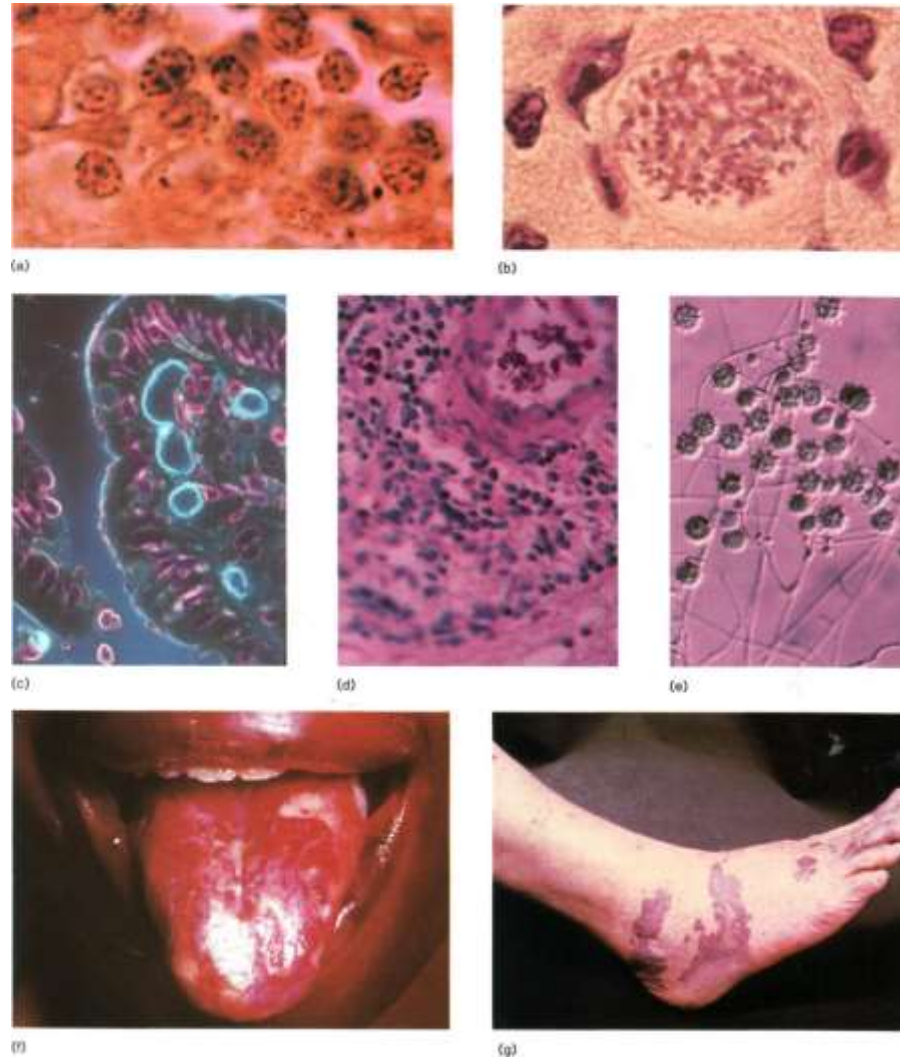


Figure 36.11 Some Pathogens and Diseases Associated with AIDS. (a) *Pneumocystis carinii* protozoa in lung tissue; light micrograph (X500). (b) *Toxoplasma gondii* protozoa located in a brain cyst; light micrograph (X 1,000). (c) *Cryptosporidium* attached to the surface of the intestinal epithelium; light micrograph (X 1,000). (d) *Cryptococcus neoformans* in the central nervous system; light micrograph (X150). (e) *Histoplasma capsulatum* hyphae and sporangia; light micrograph (X 125). (f) Candidiasis of the oral cavity and tongue (thrush) caused by *Candida albicans*. (g) Kaposi's sarcoma on the lower limb of an AIDS patient.

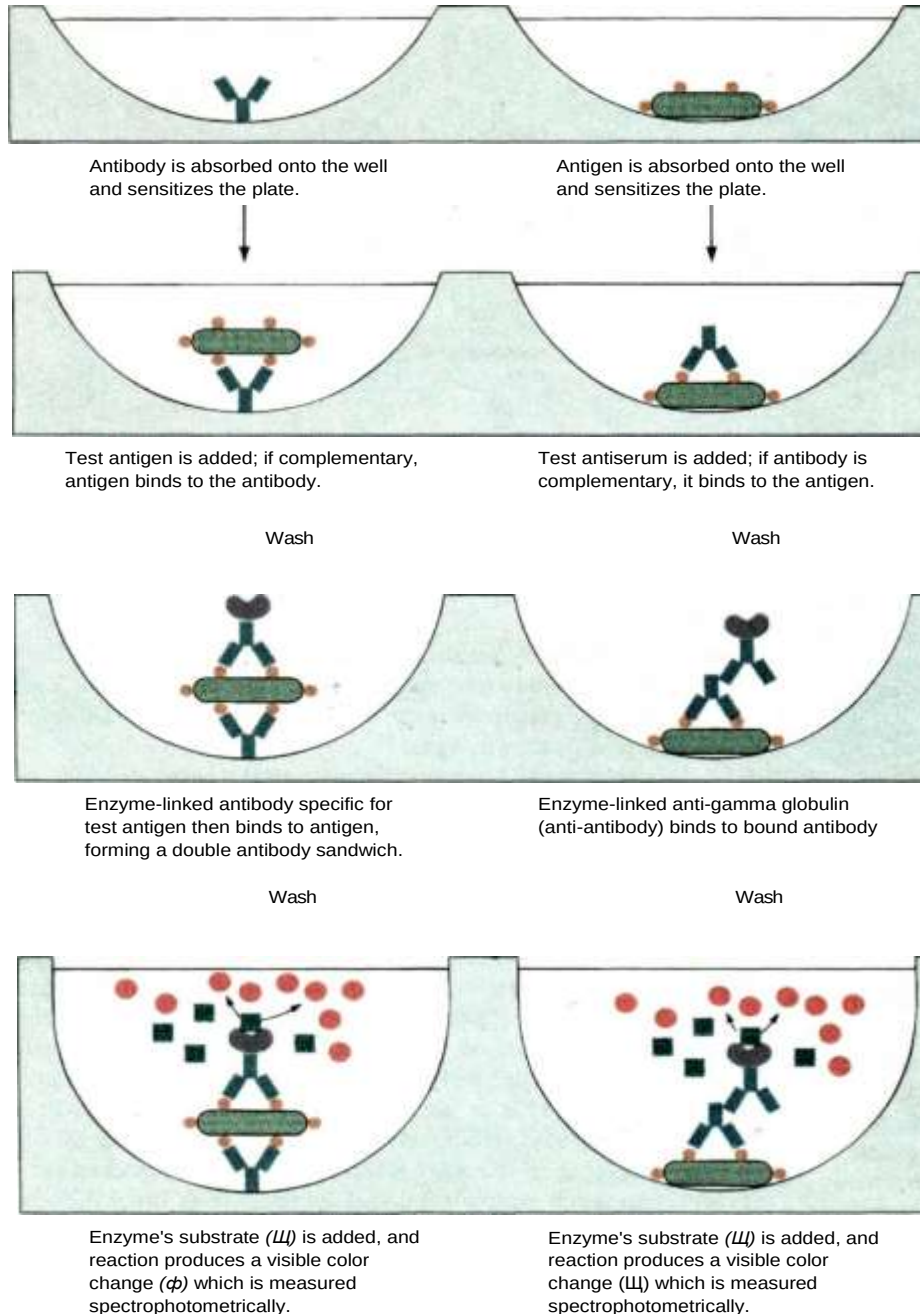


Лабораторна діагностика

- 1) Виявлення специфічних антитіл:
 - імуноферментний аналіз (ІФА)
 - імуноблотинг (ІБ)

(a) Double antibody sandwich assay

(b) Indirect immunosorbent assay





2) Виявлення ВІЛ або його антигенів:

- полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)
- лазерна проточна цитометрія

3) Виявлення специфічних змін в імунній системі:

норма $T4/T8 = 1,9 - 2,4$

СНІД $T4/T8 < 1,0$ досягає 0,2 - 0,5

- інволюція тимуса
- дефіцит інтерлейкіна-2, інтерферона
- анергія

Лікування

- 1) Етіотропне (протівірусне).
- 2) Патогенетичне (імуномодуюче та імунозамісне).
- 3) Симптоматичне.

Профілактика

Специфічна: вакцини у стадії розробки.

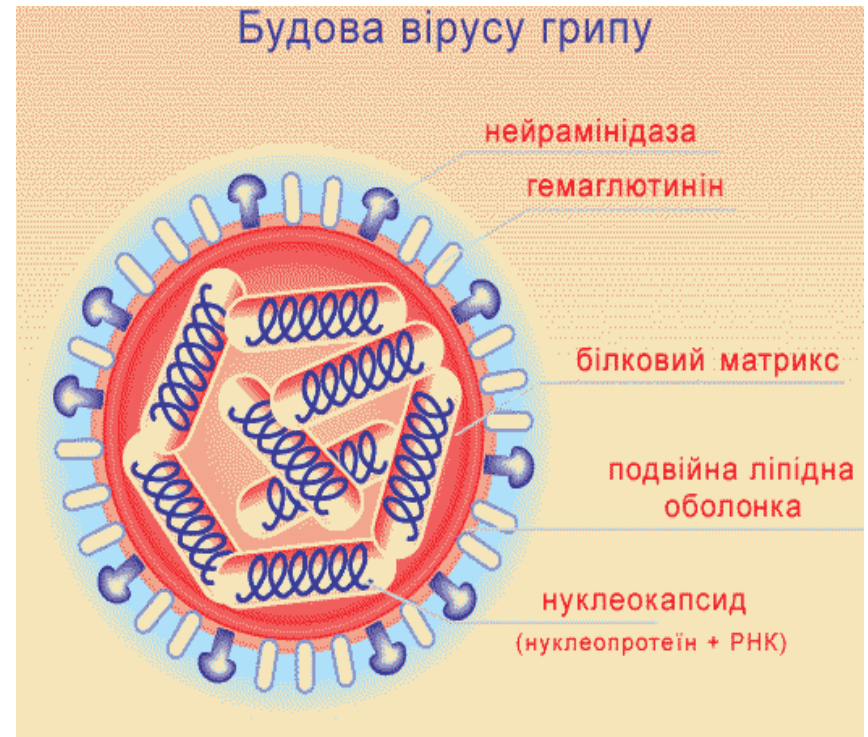
Неспецифічна: разові медичні інструменти, контроль препаратів крові, індивідуальні засоби захисту медпрацівників, профілактика інфекцій, що передаються статевим шляхом.

Родина Orthomyxoviridae

- До родини Orthomyxoviridae відносяться віруси грипу людини тварин і птахів. Віруси грипу поділяються на три типа:
- - вірус грипу типа А, уражає людину та деякі види тварин, уперше виділений від людини у 1933 році В. Сміттом, К. Ендрюсом і П. Лейдоу.
- - вірус грипу типа В, уражає тільки людину, уперше виділений від людини у 1940 році Т. Френсісом і Т. Меджіллом.
- - вірус грипу типа С, уражає тільки людину, уперше виділений від людини у 1949 році Р. Тейлором.

Структура вірусу грипу

- У центрі віріону розташована серцевина, яка складається з нуклеокапсиду, вкритого матриксним білком. Нуклеокапсид фрагментований, має спіральний тип симетрії. Геном складається з певної кількості фрагментів лінійної одноланцюгової РНК негативної полярності. Зовні віріони вкриті суперкапсидною оболонкою, на якій : гемаглютинін і нейромінідаза.



Структура вірусу грипу

- **Гемаглютинін (H)** – основний штамоспецифічний антиген вірусу з високим ступенем неконтрольованої мінливості. Він є найбільш імуногенним білком, який спричинює утворення протективних антитіл.

Гемаглютинін виконує роль розпізнавання клітинних рецепторів, прикріплення вірусу до клітини з подальшим проникненням.

Нейрамінідаза (N) – фермент вірусу, що каталізує руйнування нейрамінової (сіалової) кислоти, що призводить до відокремлення вірусу від певного субстрату. N виконує ряд важливих для вірусу функцій на ранніх етапах його репродукції, а також при виході вірусів з клітини.

N також має антигенні властивості. Утворені проти N антитіла мають протективні властивості, але не нейтралізують інфекційну активність вірусу в тій мірі, як H.

Епідеміологія грипу

- **Джерелом збудника є хвора людина або носій.**
- **Механізм передачі збудника – повітряно-крапельний або аерозольний.**
- **Сприйнятливий організм – людина.**
- **Групи медичного ризику: люди віком понад 65 років, особи з хронічною патологією дихальної та серцево-судинної системи, особи, які перебувають у закладах тривалого догляду, вагітні (2-й, 3-й триместр).**

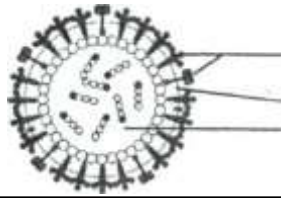


Лабораторна діагностика

1. Експрес діагностика – ІФА, РІФ.
2. Вірусологічне дослідження.
3. Серологічне дослідження.
Для серологічного дослідження використовують парні сироватки, взяті з інтервалом у 8 – 15 діб. Зростання титру вірусоспецифічних антитіл визначають у РЗК, РГГА.



Специфічна профілактика грипу

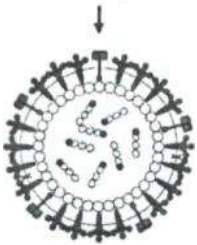


Вірус грипу

Гемаглютинин і нейрамінідаза
Ліпіди мембрани
Серцевина вірусу з РНК-геномом

Жива вакцина

Атенуація

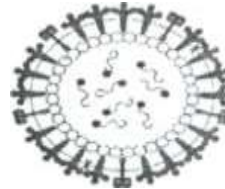


Холодоадаптована вакцина

Інактивована вакцина

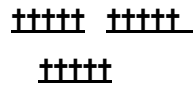
Ультрацентрифугування

Інактивація формаліном



Цільновіріонна вакцина

Органічний розчинник

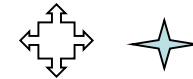


Спліт-вакцина

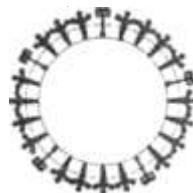
Триметил-цетил-амонію бромід



Субодинична вакцина

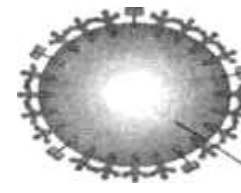


Ліпосоми



Вірусомальна вакцина

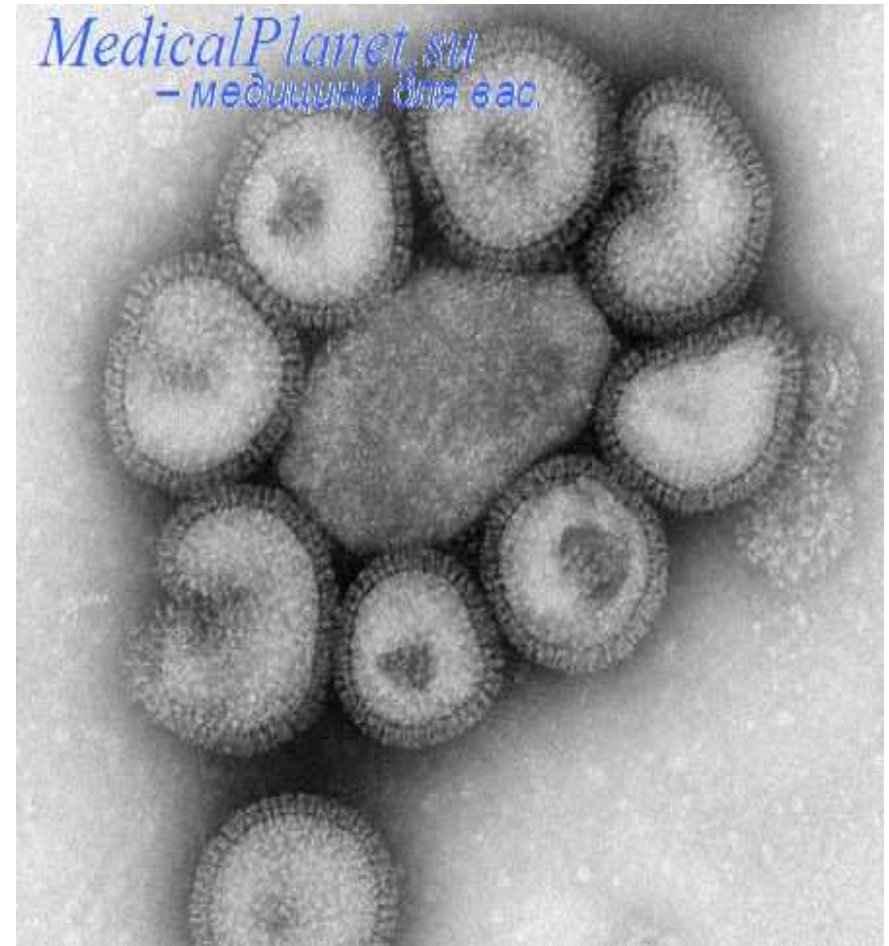
Ад'ювант



Вакцина з ад'ювантом MF59 для посилення імунної відповіді

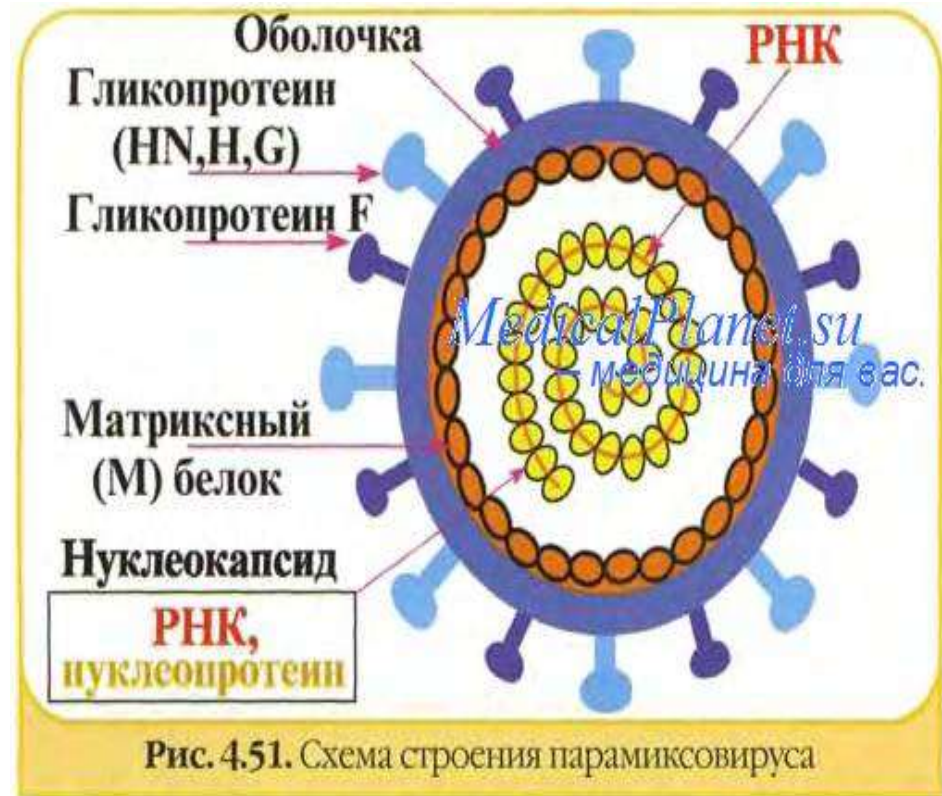
Родина Paramyxoviridae

Родина параміксовірусів включає три патогенних для людини роду: *Paramyxovirus*, *Morbillivirus*, *Pneumovirus*. До першого роду відносять вірус парагрипу (ВПГЛ), епідемічного паротиту. До другого роду – вірус кору, до третього – респіраторно-синцитіальний вірус. Морфологія вірусу парагрипу. Віруси мають сферичну форму, середній діаметр – 150 – 300 нм.



Будова вірусу парагрипа

- Вірус парагрипу має типову для параміксовірусів будову. У центрі віріону знаходиться нуклеокапсид із спіральним типом симетрії, оточений зовнішньою оболонкою з відростками у вигляді шипів: гемаглютиніна і нейромінідази. Вірусна РНК є одноланцюговою, негативної полярності.
- Для вірусу парагрипа характерна наявність гемолізину.



Загальна характеристика вірусу парагрипа.

- ***Культивування.***
- Для культивування використовують первинно трипсинізовані культури клітин нирок мавп та ембріонів людини. Цитопатогенна дія вірусу полягає у створенні ацидофільних включень у цитоплазмі клітин або у створенні багаточисленних вакуолей у цитоплазмі клітини, тобто утворенні синцитія.
- Антигени. Віруси парагрипу мають два антигена: внутрішній – рибонуклеопротеїн і зовнішній – глікопротеїн шипоподібних відростків. Виділяють 5 серотипів вірусу.

Парагрип

- Патогенез.
- Вхідними воротами для вірусу є епітелій верхніх відділів дихальних шляхів. В епітеліальних клітинах вірус репродукується і проникає в кров, спричиняючи вірусемію. ВПГЛ може спричиняти
 - Ларинготрахеобронхіт
 - Бронхіоліт і пневмонію
- Субклінічний катар верхніх дихальних шляхів
-

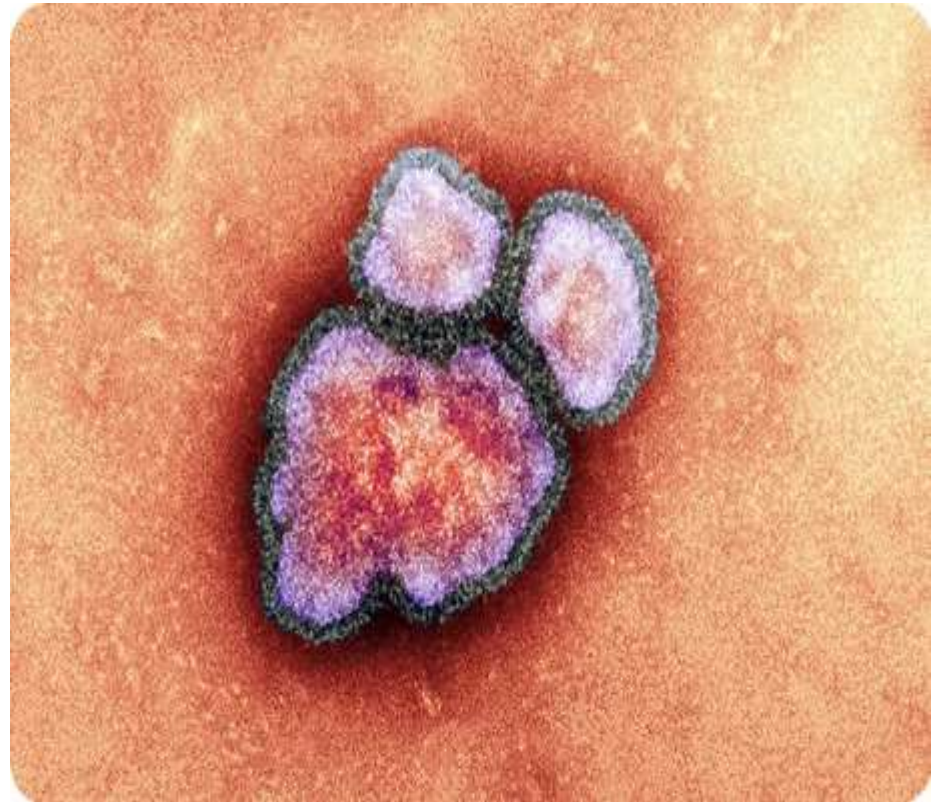


Лабораторна діагностика.

- Парагрипозну інфекцію можна розрізнити тільки за допомогою лабораторних методів діагностики.
- 1. Вірусологічне дослідження.
- 2. Серологічне дослідження.
- 3. Прискорені методи: РІФ.

Вірус кори

- **Морфологія та будова .**
Віріони мають сферичну форму, діаметром 120 – 150 нм. У центрі віріону розташований нуклеокапсид із спіральним типом симетрії, оточений зовнішньою оболонкою з шипоподібними відростками, які мають гемаглютинуючу, гемолізуючу та симпластоутворюючу активність. Вірусний генوم представлений РНК з негативною полярністю.



KIP

- **Епідеміологія.**
- Джерелом збудника є хвора людина з досить чітко обмеженим заразним періодом: останній день інкубації, продромальний період, період висипань до 5 дня.
- Механізм передачі збудника – повітряно-крапельний або аерозольний. Інколи – контактний.
- Сприйнятливий організм – людина. Найбільш уразливі діти.



Патогенез та клінічні прояви кору

- Вхідними воротами для вірусу є епітелій верхніх відділів дихальних шляхів. В епітеліальних клітинах та регіональних лімфатичних вузлах вірус репродукується і проникає у кров, спричиняючи вірусемію. Збудник розноситься по всьому макроорганізму і фіксується у ретикулоендотеліальній системі. Активність захисних імунних механізмів призводить до вивільнення збудника і розвитку другої хвилі вірусемії. Тропність збудника до епітеліальних клітин призводить до вторинного інфікування кон'юктиви, слизових оболонок дихальних шляхів, порожнини рота.

Патогенез та клінічні прояви кору

- **Інкубаційний період становить 8 – 13 діб. Для початку хвороби (продромальний період) характерні риніти, фарингіти, фотофобії, незначне підвищення температури. Диференційна ознака кору у продромальному періоді – плями Філатова – Копліка- Бельського на слизовій оболонці щік.**
- **Папульозні висипи спочатку з'являються на голові, а потім розповсюджуються по всьому тілу хворого і на кінцівки. Поява висипу – це прояв взаємодії імунокомпетентних клітин з інфікованими клітинами.**

Лабораторна діагностика кору

- 1. Експрес-діагностика –РІФ.
- 2. Вірусологічний метод. Культивування вірусу проводять у первинних культурах клітин нирок мавп і ембріона людини. Індикацію проводять за ЦПД вірусу (злиття клітин, утворення синцитію). Ідентифікація проводиться у серологічних реакціях.
- 3. Серологічна діагностика. Досліджують парні сироватки у РН, РЗК, РПГА, РГГА.

СПЕЦИФІЧНА ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика інфекції	Торгова назва	Фірма - виробник	Дата реєстрації	Дата закінчення реєстрації
КОРЬ	Рувакс / Rouvax Вакцина для профілактики кору жива атенуйована суха	sanofi pasteur S.A., Франція	04.07.06	04.07.11
	Вакцина корова культуральна жива суха	Федеральне державне унітарне підприємство "НВО "Мікроген" МОЗ Російської Федерації, Росія	13.03.07	13.03.12
	MOVIVAK / MOVIVAC Вакцина для профілактики кору жива атенуйована у великоємній упаковці "in bulk"	СЕВАФАРМА а.с., Чеська Республіка	13.12.07	13.12.12
	MOVIVAK / MOVIVAC Вакцина для профілактики кору жива атенуйована	СЕВАФАРМА а.с., Чеська Республіка	26.11.08	26.11.13
ПАРОТИТ	ПАВІВАК / PAVIVAC Вакцина для профілактики епідемічного паротиту жива атенуйована у великоємній упаковці "in bulk"	СЕВАФАРМА а.с., Чеська Республіка	13.12.07	13.12.12
	ПАВІВАК / PAVIVAC Вакцина для профілактики епідемічного паротиту жива атенуйована	СЕВАФАРМА а.с., Чеська Республіка	26.11.08	26.11.13
	Вакцина паротитна культуральна жива суха	Федеральне державне унітарне підприємство "НВО "Мікроген" МОЗ Російської Федерації, Росія	14.05.08	13.03.12
КРАСНУХА	Вакцина для профілактики краснухи жива атенуйована ліофілізована	Serum Institute of India Ltd, Індія	13.03.07	13.03.12
	Рудівакс (Rudivax) вакцина для профілактики краснухи жива атенуйована суха	sanofi pasteur S.A., Франція	04.07.06	13.03.11

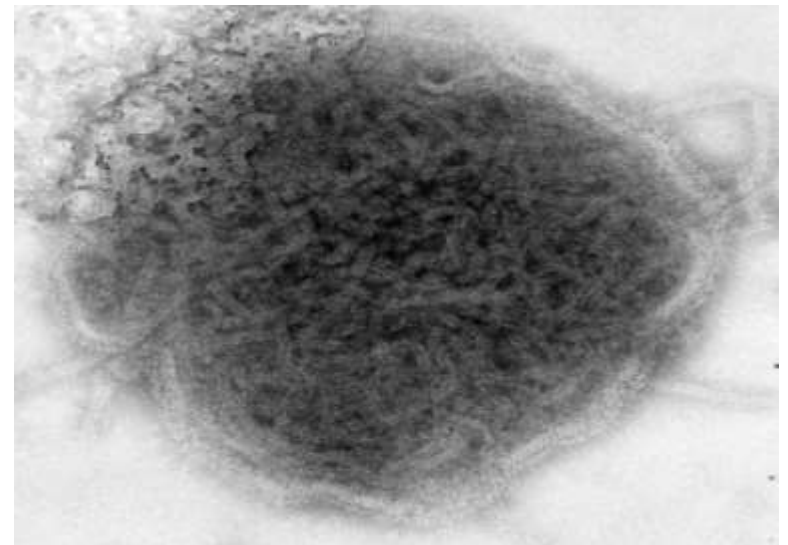
Паротит

- **Епідемічний паротит** (лат. parotitis epidemica: свинка, заушниця) — гостре доброякісне інфекційне захворювання, з негнійним ураженням залозистих органів (ślinні залози, підшлункова залоза, сім'яники) та ЦНС, спричинений параміксовірусом



ПАРОТИТ

- РНК-вмісний вірус з родини Paramyxoviridae. Збудник паротита був виділений і вивчений у 1934 році Э. Гудпасчером і К.Джонсоном.
- Віріони поліморфні, діаметром 120—300 нм. , мають одониткову, нефрагментовану, «мінус» РНК, мають суперкапсидну оболонку. Вірус має гемааглютинуючу, нейрамінідазну та гемолітичну активність.



ПАРОТИТ

- **Епідеміологія.** Джерелом епідемічного паротиту є хвора людина з типовою, стертою або інапарантною формами хвороби.
- Шляхи передачі: повітряно-краплинний (“нефізіологічний” видих), контактно-побутовий.
- Сприйнятливий організм : людина. Частіше хворіють діти 5 - 15 років.
- **Патогенез захворювання.** Вхідними воротами є слинні залози. Із слизових залоз вірус потрапляє у кров, спричиняючи вірусемію. Вірус може фіксуватись у яєчках, яєчниках, підшлунковій, щитовидній і молочній залозах, у мозку, спричиняючи розвиток відповідно орхітів, менінгітів та ін.

Паротит

- Інкубаційний період становить 14 – 21 день. Типова форма хвороби проявляється як односторонній або двохсторонній паротит, який супроводжується лихоманкою.
- 1.Маніфестна форма
- 2. Інапарантна форма
- Резидуальні явища паротиту (атрофія яєчок, безпліддя, діабет, глухота, порушення функцій цнс)

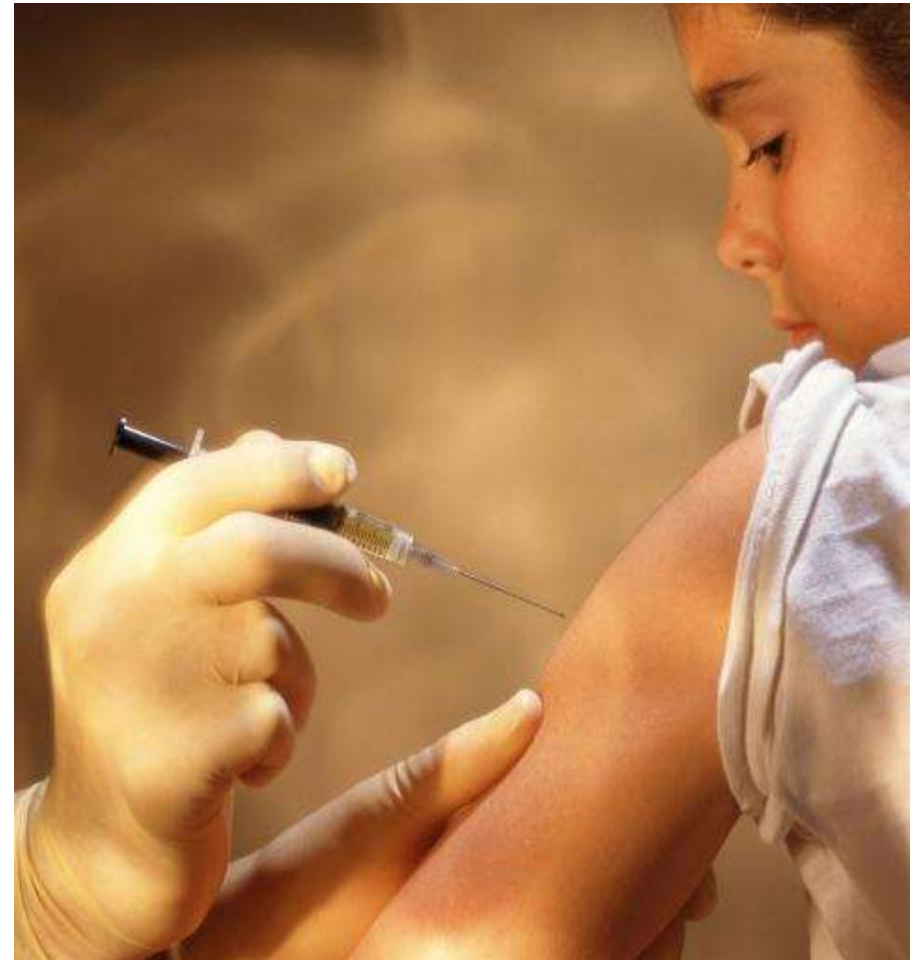


Лабораторна діагностика

- **РІФ** - виявлення вірусів у клітинній культурі через 2-3 дні (при стандартному дослідженні — через 6 днів).
- **РІФ** – використовують для виявлення вірусного антигену у клітинах носоглотки.
- **ІФА, РЗК, РНГА** - дозволяють виявити зростання титру антитіл тільки через 1-3 тижні від початку захворювання.
- **Алергічна проба.** Діагностичним є перехід негативної проби в позитивну. Якщо шкірна проба буде позитивна вже в перші дні хвороби, то це свідчить про те, що людина перенесла паротит раніше.

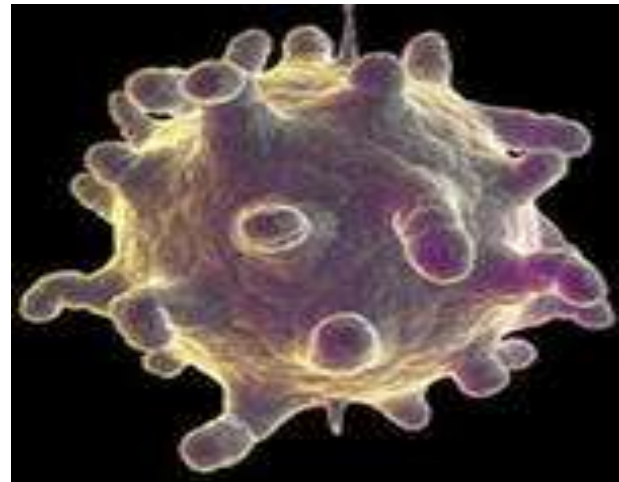
Паротит

- Специфічна профілактика.
- Для створення штучного імунітету застосовується жива вакцина.
- Для лікування і пізньої профілактики використовується гамма-глобулін.



Ентеровіруси

- Головну роль в етіології гострих кишкових інфекцій відіграють ентеровіруси і ротавіруси. Рід
- Enterovirus відноситься до родини Picornaviridae.
- 1909 р – відкриття вірусу поліомієліту
- 1948 р. відкриття вірусів Коксаки.
- 1951 р. – відкриття вірусів ЕЧНО
- 1973 р.- відкриття вірусу гепатита А.
- 1973 р.- відкриття ротавірусів.



Загальна характеристика ентеровірусів.

1. Розмір вірусів – 22 – 30 нм.
2. Геном – одноланцюгова РНК+
3. Відсутній суперкапсид
4. Тип симетрії- кубічний
5. Стійкий до ефіру, жовчі, кислот та лугів
6. Репродукція вірусів проходить у певній культурі клітин
7. Стійкий у зовнішньому середовищі.



Епідеміологічні особливості захворювань, які спричинені ентеровірусами

- 1. Сезонність
- 2. Фекально-оральний механізм розповсюдження
- 3. Виділення вірусу з кишечника, носоглотки, ліквора, крові.
- 4. Виявлення вірусу у стічних водах
- 5. Ураження дітей до 12 років
- 6. Носійство серед здорових людей.



Поліомієліт

- **Поліомієліт** (від др.-греч. πολіός — сірий і μυελός — спинний мозок) — дитячий спинномозковий параліч, гостре, висококонтагіозне, інфекційне захворювання, обумовлене ураженням сірої речовини спинного мозку поліовірусом і характеризується переважно патологією нервової системи.



Рис. 1. Барельєф, зображаючий поражение ноги после перенесенного полиомиелита

Епідеміологія

- Джерело інфекції — людина хвора або вірусоносі; збудник виділяється з випорожненнями (протягом тижнів, а інколи і місяців).
- Шляхи передачі — аліментарний. Механічним
- переносником вірусу можуть бути мухи.
- Характерна сезонність (літньо-осінні місяці). Частіше хворіють діти від 6 місяців до 5 років.



Класифікація клінічних форм поліомієліту

1. За типом перебігу

Типові (з ураженням ЦНС) :

- **непаралітичні** (менінгіальна, абортівна)

Менінгіальна форма проявляється у вигляді серозного менінгіта.

Перебіг абортівної форми з загальними неспецифічними симптомами (*катаральні явища*, шлунково-кишкові порушення, загальна слабкість, підвищення температури тіла);

- **паралітична** (спинальна, бульбарна)
- **Атипова** : стерта, безсимптомна

- **2. По тяжкості**

- Легка форма
- Средньоважка форма
- Важка форма

- Критерії важкості:

- Вираженість синдрому інтоксикації, вираженість рухових порушень

Патогенез

- Після проникнення в макроорганізм вірус розмножується у лімфатичному глотковому кільці (мигдалики), кишечнику, регіонарних лімфатичних вузлах. Потім проникає у кров, а у деяких випадках і в центральну нервову систему, що спричинює її ураження (особливо клітин передніх рогів спинного мозку і ядер черепно-мозгових нервів)

Лабораторна діагностика

- Матеріали для дослідження — кров і СМР.
- Виділення збудника поліомієліта проводять у первинних культурах тканин (ембріони) або культурах клітин HeLa, Нер-2, СОЦ та інш. Ідентифікацію поліовірусів проводять за цитопатичною дією та в РН з типовою аптисироваткою.
- Вірусоспецифічні АТ до вірусу поліомієліту визначають у сироватці і СМР; виявлення високих титрів IgM вказує на наявність інфекції.

Профілактика поліомієліта

- Жива поліомієлітна вакцина Себіна (Чумакова) містить живий ослаблений (аттенуйований) вірус, вводять перорально, стимулює гуморальний і місцевий імунітет.



Профілактика поліомієліта

- Інактивована вакцина Солка містить вірус поліомієліта, убитий формаліном. Вакцина вводиться трикратно внутрішньом'язево і спричинює формування специфічного гуморального імунітету.



Дякую за увагу !