

Возбудители кишечных вирусных инфекций

Семейство Picornaviridae

- Род Enterovirus
 - Вирус полиомиелита – 3 серотипа
 - Вирусы Коксаки А (24 серотипа),
 - Коксаки В (6 серотипов)
 - ЕСНО (34 серотипа)
- Род Hepatovirus
 - Вирус гепатита А
- Род Rhinovirus
 - ОРВИ (более 100 серотипов)
- Род Aphthovirus
 - ящур

- Это мелкие “голые” вирусы с икосаэдральной (кубической) симметрией. Геном образован несегментированной позитивной РНК. Репликация РНК и сборка вируса осуществляется в цитоплазме, выход вируса сопровождается лизисом клетки. Название семейства происходит от *ric* (лат. - маленький) и *RNA* (РНК), т.е. маленькие РНК- вирусы.

Outside of the Cell

Receptor Binding

Inside of the Cell

Final Cleavage and Assembly

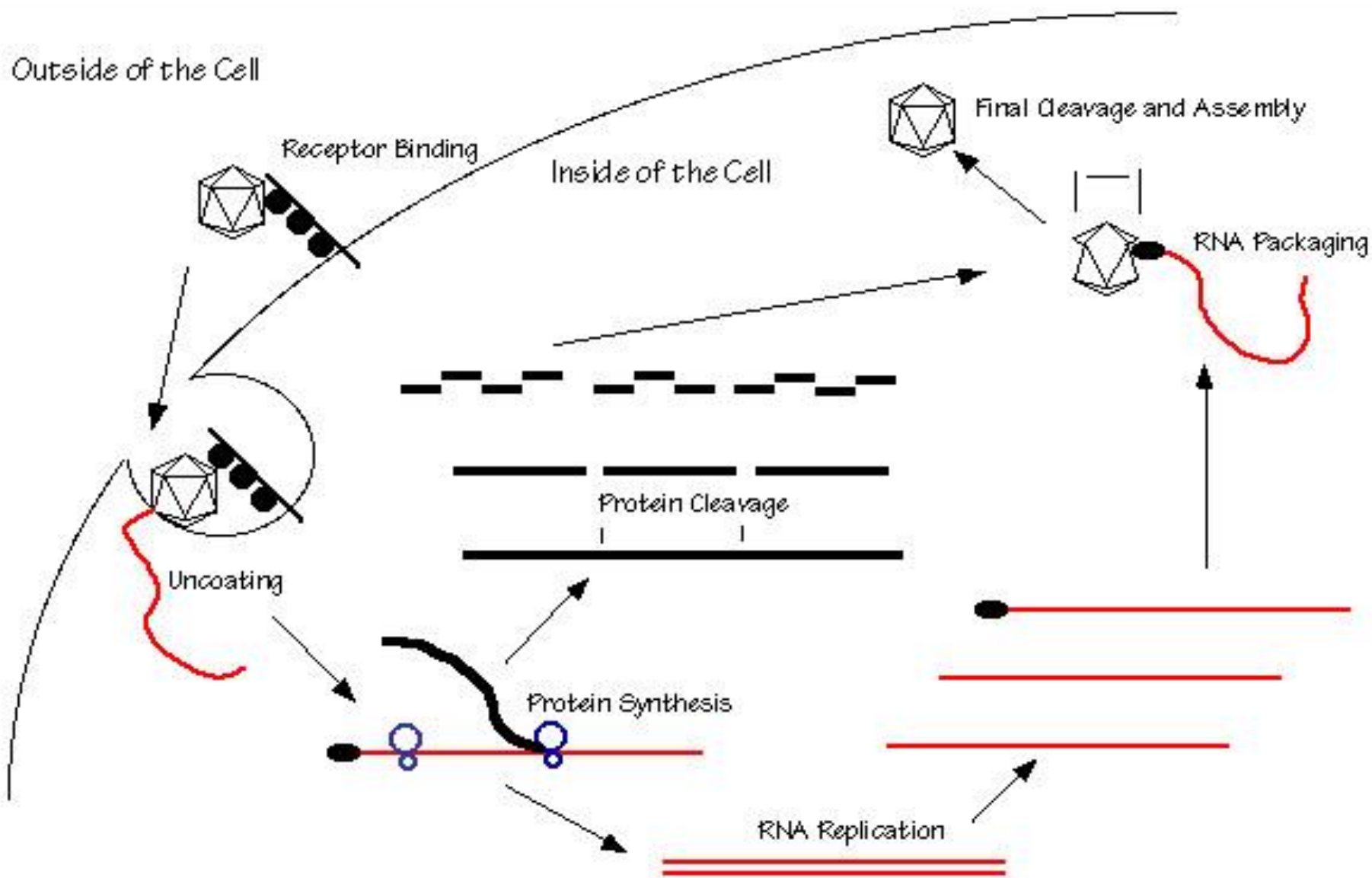
RNA Packaging

Uncoating

Protein Cleavage

Protein Synthesis

RNA Replication



Резистентность энтеровирусов

- **Резистентны:**
 - к широким значениям pH (в пределах 2,5-11,0);
 - к дезинфектантам, жирорастворителям, поверхностно-активным веществам;
 - Выживают в ЖКТ;
 - Длительно выживают в воде, в том числе в открытых водоемах; почве, фекалиях;
 - Годами сохраняют свою жизнеспособность в замороженном состоянии

Чувствительность энтеровирусов

- **Чувствительны к:**
 - **УФ-облучению;**
 - **Высоким температурам – при кипячении погибают мгновенно;**
 - **хлорсодержащим дезинфектантам;**
 - **окислителям;**
 - **формалину;**
 - **высушиванию**

Эпидемиология энтеровирусных инфекций

- **Источники – больные и практически здоровые вирусоносители. Вирусы выделяются главным образом с фекалиями**
- **Основной механизм передачи – фекально-оральный (очень редко воздушно-капельный)**
- **Факторы передачи – вода (некипяченая вода, купание в открытых водоемах), немытые овощи и фрукты, молочные продукты (не прошедшие термическую обработку), предметы обихода, мухи**

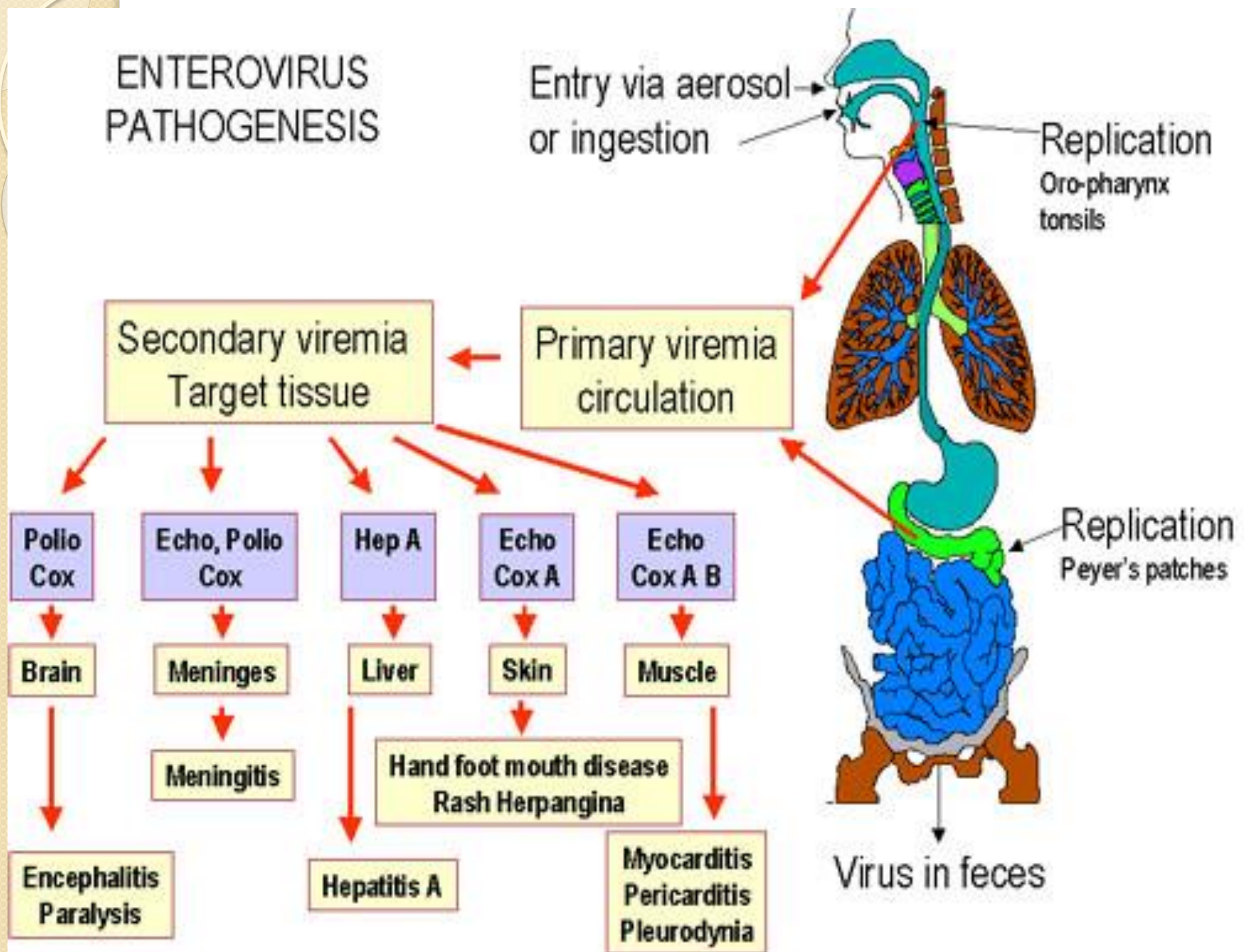
Патогенез энтеровирусных инфекций

- **Входные ворота – слизистые оболочки носоглотки и пищеварительного тракта**
- **Инкубационный период составляет 2-7 дней**
- **Вирусы репродуцируются в эпителиальных клетках и клетках лимфоидной ткани глоточного кольца и лимфоидных структурах тонкого кишечника**
- **При достаточной сопротивляемости организма репродукция вирусов происходит ограничено, в месте входных ворот, и протекает бессимптомно или с поражением только слизистых оболочек.**
- **Низкая сопротивляемость организма, большая инфицирующая доза, высокая вирулентность возбудителя приводит к генерализации инфекции**

Патогенез (продолжение)

- Вирусы проникают в кровяное русло и с кровью разносятся в различные органы, вызывая поражения в зависимости от тканевого тропизма.
- После размножения в органах вирусы вновь могут попадать в кровь, вызывая повторную вирусемию.
- Поэтому энтеровирусные инфекции часто имеют волнообразный характер.
- Вирусемия прекращается после появления специфических антител

ENTEROVIRUS PATHOGENESIS



Полиомиелит

- **Острая энтеровирусная инфекция, чаще всего протекает бессимптомно, поражает главным образом детей**
- **Клинические проявления разнообразны**

Клинические формы полиомиелита

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

Виды паралитической формы полиомиелита

Спинальную – развиваются вялые параличи и парезы конечностей, мышц туловища, шеи, диафрагмы (поражение двигательных нейронов передних рогов спинного мозга)

Бульбарная – нарушение глотания, речи, дыхания, сердечной деятельности (самая тяжелая форма, дает высокий процент смертности)

Понтийная - развивается паралич мимических мышц (поражаются ядра лицевого нерва)

Энцефалитическая – общемозговые явления и очаговые поражения мозга



Постинфекционный иммунитет

- **Стойкий пожизненный типоспецифический гуморальный, связанный с антителами IgG и sIgA**

Характеристика вакцин для профилактики полиомиелита

- **«Полиомиелитная пероральная живая вакцина Сэбина 1,2,3»**
- **Инактивированная вакцина (Солка) из полиомиелитов 1,2 и 3 типов**
- **Комбинированные вакцины «Имовакс», «Тетракок» и др.**

Календарь прививок

- **Вакцинация 3 - 4,5 – 6 месяцев**
- **1-я ревакцинация - 18 месяцев**
- **2-я ревакцинация - 20 месяцев**
- **3-я ревакцинация - 14 лет**

Коксаки и ЕСНО

Вирус Коксаки – г. Коксаки (США),

1948 г


Вирус ЕСНО – 1941 г

Е - enteral

С - cytopatogenic

Н – human virus

О – «orphan»

- 
- Вирусы Коксаки групп А (24 серовара) и В (6 сероваров) в отличие от полиовирусов патогенны для новорожденных мышей, отличаясь друг от друга характером вызываемых у них поражений (группа А - преимущественные поражения скелетной мускулатуры, группы В - преимущественные поражения центральной нервной системы).

- Среди всех энтеровирусов вирусы Коксаки (особенно группы В) обладают наибольшей кардиотропностью, вызывая миокардиты. Наиболее часто они поражают детей, вызывают в большинстве случаев легкие формы преимущественно с “простудной” симптоматикой.
- Наряду с полиомиелитоподобными заболеваниями (вялыми параличами) и миокардитами, вирусы этой группы способны вызывать ОРЗ, гастроэнтериты, герпангины и пузырчатку полости рта и конечностей.

- Патогенез заболеваний, вызываемых ЕСНО-вирусами (34 серовара) сходен с патогенезом полиомиелита. Размножение вирусов происходит в эпителиальных клетках слизистых, а также в лимфоидной ткани. Способны вызывать “простудные заболевания” (по типу ОРВИ), некоторые серотипы (11, 18 и особенно 19) - кишечные диспепсии, более редко - менингиты, восходящие параличи и энцефалиты, отдельные серотипы - гепатиты, конъюнктивиты, увеиты (серотипы 11 и 19).

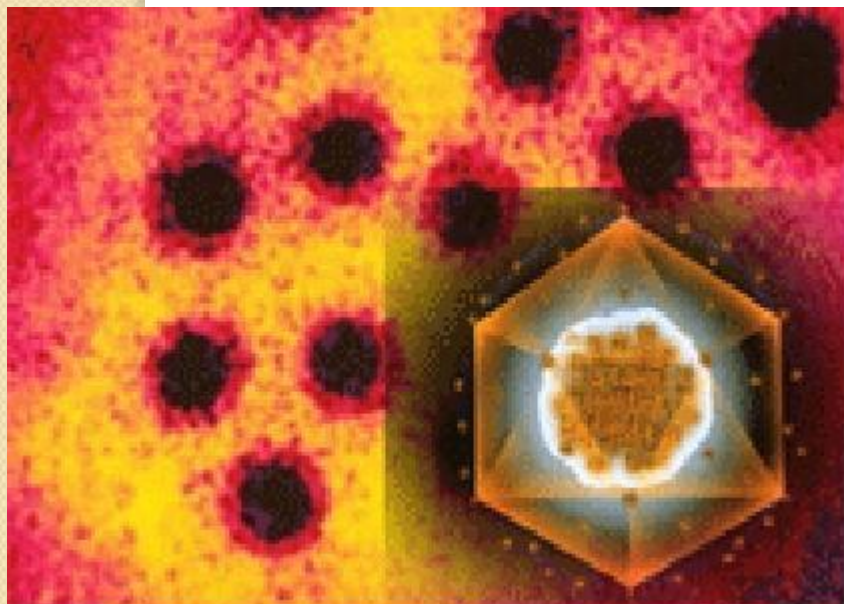
Органы-мишени для энтеровирусов

- Вирусы Коксаки кардиотропны и часто поражают сердце в виде миокардитов, а также поджелудочную железу, вызывая панкреатит с последующим развитием диабета
- Вирусы ЕСНО обладают высоким тропизмом к лимфоидной ткани
- Энтеровирусы в отличие от полиовирусов поражают мозговые оболочки, иногда мозг и очень редко передние рога спинного мозга

Диагностика энтеровирусных инфекций

- 1. *Вирусологическая диагностика* включает выделение вируса на различных культурах клеток или (в некоторых случаях - Коксаки А) на новорожденных белых мышах, с последующей идентификацией по цитопатическому эффекту, в РН, РТГА, РСК с эталонными сыворотками.
- 2. *Серологическая диагностика* осуществляется в различных реакциях (в настоящее время - ИФА), необходимо исследование в парных сыворотках, выявление специфических IgM - антител.

Вирус гепатита А (ВГА, HAV)

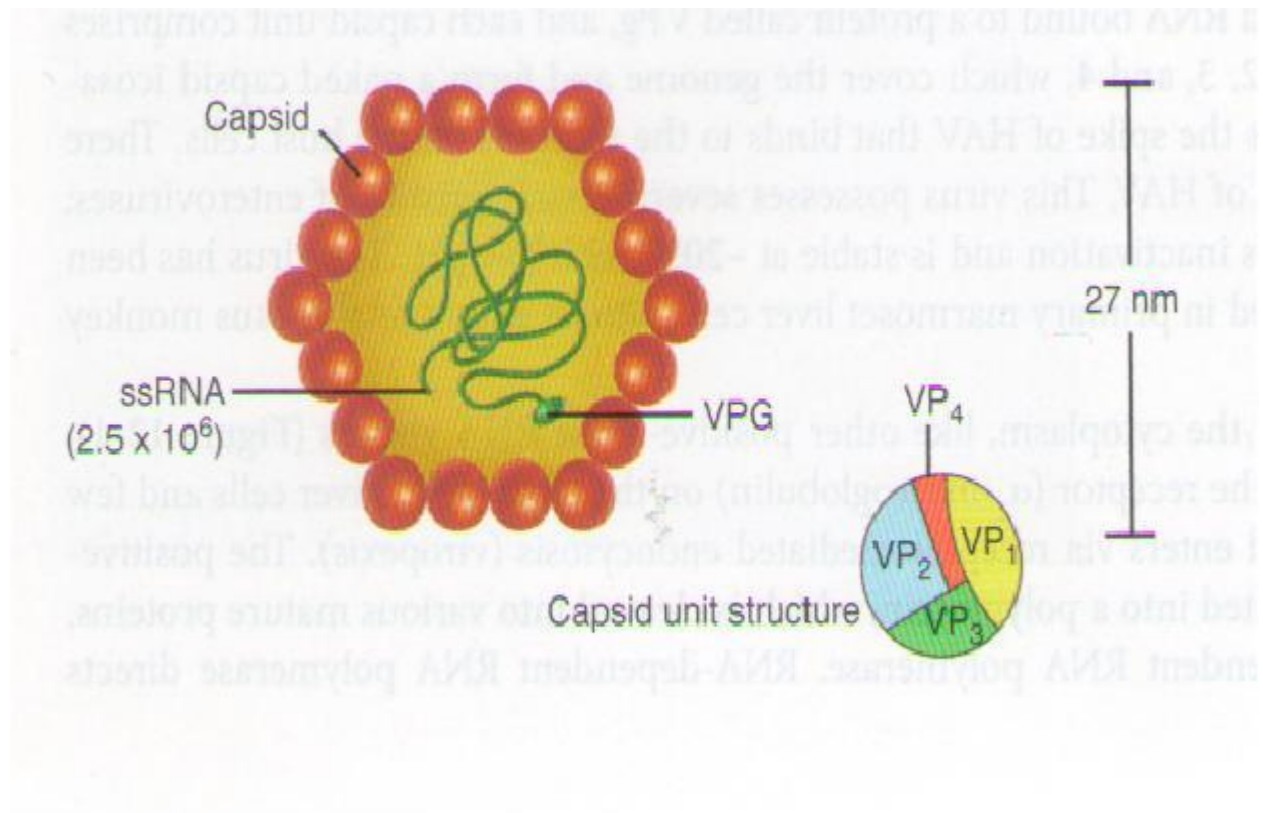


Семейство **Picornaviridae**

Род **Hepatovirus**

- ☎ Безоболочечный
- ☎ Диаметр вириона 27нм
- ☎ Капсид икосаэдрической симметрии (60 субъединиц, каждая состоит из 5 протомеров)
- ☎ Протомер состоит из 4 полипептидов
- ☎ Геном: однонитевая +РНК

Вирус гепатита А (ВГА, HAV)



- Вирус гепатита А имеет “голый” капсид с кубическим типом симметрии - икосаэдр. Геном образует однонитевая молекула позитивной РНК. Белковая оболочка (капсид) содержит 4 структурных белка - VP₁, VP₂, VP₃, VP₄.
- Антигенная структура.
Вирус имеет один антигенный тип и содержит главный антиген (НА Аг), развитие иммунного ответа к которому обеспечивает прочный пожизненный иммунитет.

Эпидемиология

- Источник инфекции – больные острой формой (главным образом, с безжелтушными вариантами болезни)
- Механизм передачи – фекально-оральный, главный путь передачи – водный.
- Инкубационный период 15-45 дней.
- Клиническое
повышение температуры тела, слабость, головная боль, боль в животе, диарея.
- у детей до 5 лет (80%) – асимптоматическое. У взрослых клинические признаки наблюдаются у 50-80% инфицированных.
- Молниеносные формы составляют от 0,04 до 0,1%, среди пожилых на фоне предшествующих хронических заболеваний печени.
- Хронизации нет.

Патогенез

- Вирус проникает в организм в результате реализации фекально - орального механизма заражения, реплицируется в эпителии слизистой тонкой кишки и регионарных лимфатических узлах, затем проникает в кровь (наибольшие титры вируса в крови - в конце инкубационного и в преджелтушный период), выделяется с фекалиями.

- 
- Затем возбудитель проникает в печень и вызывает острый диффузный гепатит, связанный с поражением гепатоцитов (основной мишени для размножения и цитопатогенного действия вируса) и ретикуло - эндотелиальных элементов печени. Это сопровождается снижением барьерной и дезинтоксикационной функций печени, нарушениями белкового, углеводного и пигментного обмена, развивается синдром желтухи

Диагностика

- 1. Определение желчных пигментов и аминотрансфераз в сыворотке крови.
- 2. ИФА для выявления антигенов вируса и IgM- антител к нему. Антигены HAV в фекалиях можно выявить только в конце инкубации до появления клинических проявлений. Наиболее надежный метод диагностики - обнаружение ранних антиHAV - IgM антител. Они выявляются практически у всех больных независимо от формы заболевания и свидетельствуют о наличии текущей или недавней инфекции.

Профилактика

- Используют инактивированные вакцины против вируса гепатита А
- Трехкратная (при рождении, в 1 и 6 месяцев) вакцинация формирует защитный иммунитет у 99% детей.

Гастроэнтериты вирусной этиологии

- В настоящее время известно более 120 вирусов, поражающих ЖКТ человека. Они отличаются по биологическим свойствам и относятся к разным семействам.
- Ведущими симптомами вирусных ОКИ в отличие от бактериальных являются
 - поражения тонкого кишечника в виде энтеритов или гастроэнтеритов и
 - воспалительные реакции верхних дыхательных путей по типу ОРВИ

Вирусы – возбудители гастроэнтеритов

- **Ротавирусы** – Сем. Reoviridae, род Rotavirus
- **Калицивирусы** – Сем. Caliciviridae, род Calicivirus, вирус Норволк (Norwalk)
- **Астровирусы** – Сем. Astroviridae
- **Энтеровирусы** – Сем. Picornaviridae, род Enterovirus, вирусы Коксаки А и В, вирусы ЕСНО
- **Аденовирусы** – Сем. Adenoviridae, род Mastadenovirus
- **Коронавирусы** – Сем. Coronaviridae, род Coronavirus

Вирусные гастроэнтериты

- **Около 60% всех вирусных гастроэнтеритов вызывается ротавирусами**
- **По данным ВОЗ, практически каждый ребенок в течение первых 5 лет жизни переносит ротавирусную инфекцию**
- **Ежегодно регистрируются в мире 137 млн случаев ротавирусных гастроэнтеритов, из которых 592 тыс. заканчивается летально**

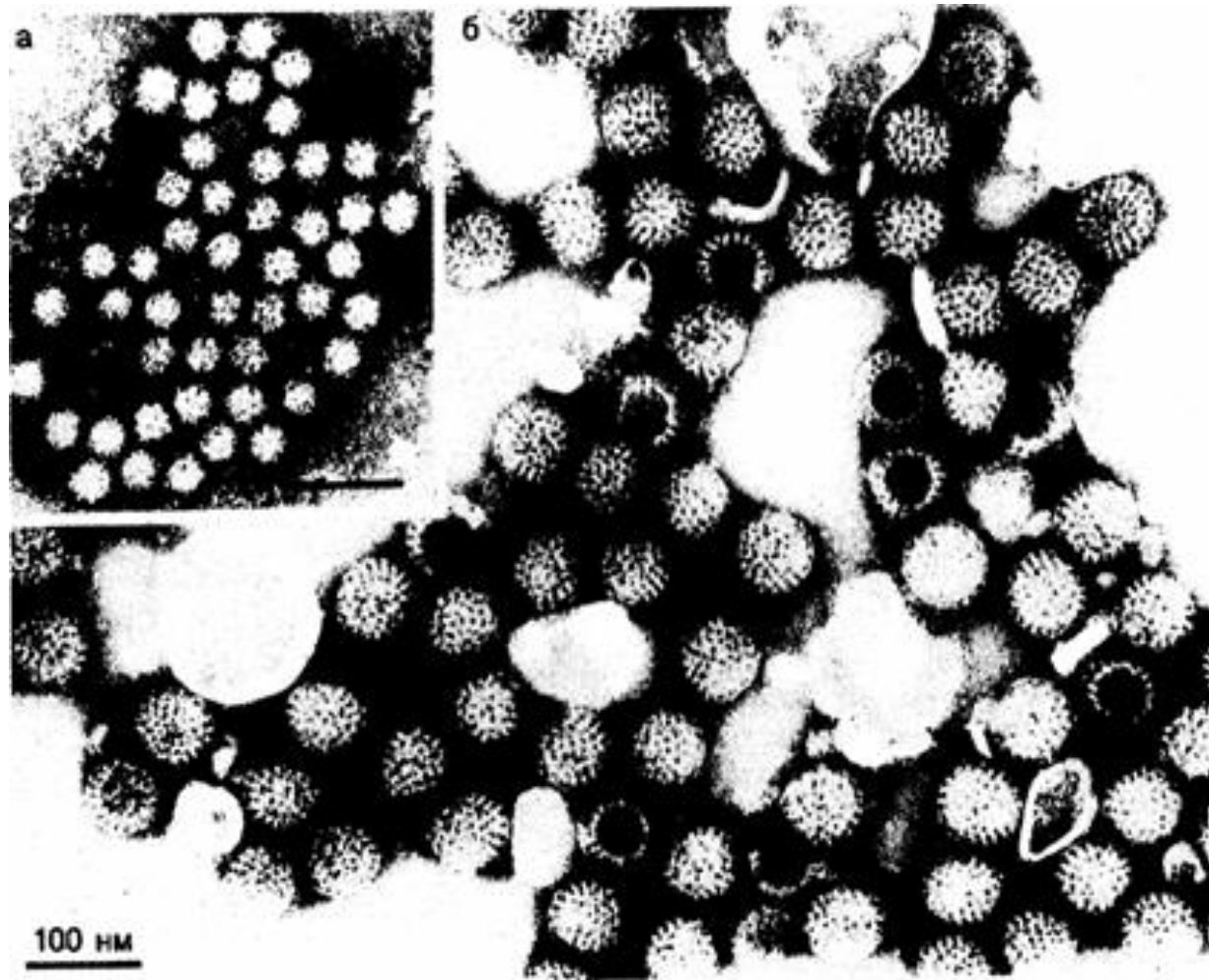
Ротавирусный гастроэнтерит

- **Острая антропонозная кишечная инфекция, поражающая главным образом детей раннего возраста от 6 до 18 месяцев (70-80% заболевших), иногда новорожденных, однако может встречаться у подростков и взрослых**

Таксономическое положение ротавирусов

- Ротавирусы включены в *сем. Reoviridae*, род **Rotavirus**, объединяющий большое количество сходных по морфологии и антигенной структуре вирусов.
- *Род Rotavirus* содержит семь серогрупп – **A, B, C, D, E, F, G**, разделяемым по белкам наружного капсида, внутри групп имеются серовары, отличающиеся по белкам внутреннего капсида
- Самой многочисленной является серогруппа **A**

Ротавирусы в содержимом кишечника



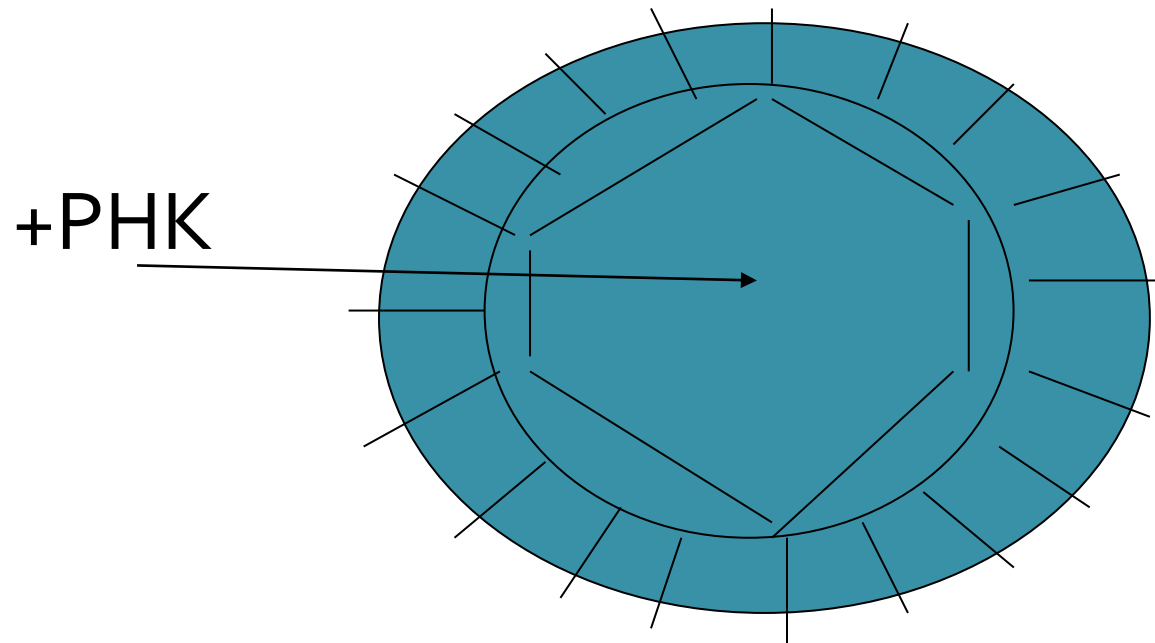
Вирион ротавирусов

- Вирион имеет сферическую форму диаметром 65-75 нм
- Состоит из электронно-плотной сердцевины (состоящей из генома и внутреннего капсида), окруженной электронно-прозрачным слоем
- Внешний вид вириона напоминает колесо с широкой ступицей, короткими спицами и четко очерченным ободком (rota – колесо)

Морфология ротавирусов

- Ротавирусы относятся к простым вирусам, имеют два капсида с икосаэдрическим типом симметрии
- Геном содержит 11 фрагментов двунитевой РНК и 3 геномные белка (VP1, VP2, VP3)
- Вирион состоит из сердцевины (геном и внутренний капсид) и наружного капсида

- Род Rotavirus



Репродукция ротавирусов – занимает 18-20 часов

- Под воздействием кишечных протеаз вирионы ротавирусов превращаются в инфекционные субвирусные частицы
- Они проникают путем пенетрации через клеточную мембрану в цитоплазму клетки
- В цитоплазме транскрибируются РНК
- Формируется сердцевина вириона – геном и внутренний капсид
- Модифицируется мембрана эндоплазматического ретикулума
- Из модифицированной мембраны формируется наружный капсид, временно покрытый суперкапсидом, который в дальнейшем разрушается
- Выход зрелых вирионов осуществляется путем лизиса клетки

Резистентность ротавирусов

- На объектах окружающей среды сохраняются от 15 дней до 1 месяца
- В фекалиях – до 7 месяцев
- В водопроводной воде при комнатной температуре – больше 2 месяцев
- На овощах при температуре холодильника – до 30 суток
- Не чувствительны к низким значениям рН

Чувствительность ротавирусов к факторам внешней среды

- **Этанол 95%**
- **Растворы фенола**
- **Высокая температура**
- **УФ облучение**
- **Хлорамину**
- **Формальдегиду**

Патогенез ротавирусного гастроэнтерита

- Ротавирусы поражают зрелые эпителиоциты микроворсинок 12-перстной кишки и верхнего отдела тонкой кишки
- Пораженные эпителиоциты гибнут и отторгаются от ворсинок, верхушки ворсинок «оголяются»
- На месте гибели появляются молодые функционально и структурно незрелые эпителиоциты
- Молодые эпителиоциты не чувствительны к ротавирусам и инфекционный процесс прекращается

Патогенез ротавирусной диареи

- Зрелые эпителиоциты, являющиеся мишенью для ротавирусов, синтезируют ферменты лактазу, мальтазу, сахаразу (дисхаридазы)
- После их гибели развивается ферментативная недостаточность, это ведет к накоплению сахаров в просвете кишечника и повышению осмотического давления
- В просвет кишечника поступает избыточное количество воды и электролитов
- Усиливается перистальтика кишечника
- Развивающаяся диарея приводит к значительному обезвоживанию организма
- Диарея заканчивается после гибели зрелых эпителиоцитов и их замены функционально незрелыми клетками, не имеющих рецепторов для ротавирусов

Клиника ротавирусного гастроэнтерита


- Инкубационный период варьирует от 12 часов до 5 дней (чаще 1-2 дня)
- Клиника: острое начало, интоксикация, лихорадка, рвота, боли в животе, диарея, обезвоживание организма, симптомы ОРВИ
- Фекалии жидкие, обильные, водянистые, без видимых патологических примесей
- Продолжительность диареи 3-7 дней
- Вирусовыделение продолжается 8-10 дней, иногда до 2 месяцев

Постинфекционный иммунитет

- Развивается **типоспецифический** гуморальный, связанный с **IgG-антителами** и местный – **sIgA-антителами**
- Однако ротавирусы обладают **антигенной изменчивостью** по типу Ag-дрейфа и Ag-шифта, что приводит к появлению новых сероваров
- **Возможны повторные заболевания, вызываемые другими сероварами ротавирусов**

Специфическая профилактика и лечение ротавирусной инфекции

- **В настоящее время профилактической вакцины нет**
- **Для лечения детям до 3-х лет перорально назначают иммуноглобулин человека антиротавирусный, выделенный из плазмы крови доноров**

- 
- Лабораторная диагностика основана на выявлении антигена вируса в фекалиях (ИФА, реакция коаггутинации, иммунофлюоресцентный анализ, РНК-зонды, иммунная электронная микроскопия), серологических методах (РСК, РТГА, ИФА), изоляции на культурах клеток.