

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Пензенский государственный университет» (ПГУ)

*М. И. Морозова
В. Л. Мельников
Н. Н. Митрофанова*

Возбудители острых респираторных вирусных инфекций

Учебное пособие

Пенза
Издательство ПГУ
2015

УДК 616
ББК 52.63
М79

Рецензенты:

доктор биологических наук,
заведующий кафедрой биологии
Тамбовского государственного университета
им. Г. Р. Державина
Г. А. Лада;

доктор биологических наук, профессор,
заведующий кафедрой биологии,
экологии и химии им. А. Ф. Блинохватова
Пензенской государственной сельскохозяйственной академии
А. И. Иванов

Морозова, М. И.

М79 **Возбудители острых респираторных вирусных инфекций :**
учеб. пособие / М. И. Морозова, В. Л. Мельников, Н. Н. Митро-
фанова. – Пенза : Изд-во ПГУ, 2015. – 80 с.

ISBN 978-5-906831-10-1

Приведены современные данные об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, диагностике, лечении и профилактике вирусных инфекций дыхательных путей человека. Пособие разработано в соответствии с программами для студентов медицинских вузов по дисциплине «Микробиология, вирусология» 2013 г.

Издание подготовлено на кафедре микробиологии, эпидемиологии и инфекционных болезней Медицинского института Пензенского государственного университета и предназначено для самостоятельной подготовки к практическим занятиям студентов медицинских вузов.

**УДК 616
ББК 52.63**

*Рекомендовано к изданию методической комиссией
Медицинского института
Пензенского государственного университета
(протокол № 8 от 09.04.2015).*

ISBN 978-5-906831-10-1

© Пензенский государственный
университет, 2015

Список сокращений

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
ВПГЧ – вирус парагриппа человека;
вРНК – вирионная РНК;
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
иРНК – информационная РНК;
ИФА – иммуноферментный анализ;
ИФ – иммобилизация ферментов;
мРНК – матричная РНК;
MDCK – культура клеток почек собаки;
MDBK – культура клеток почек быка;
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция;
ОРЗ – острое респираторное заболевание;
ПЦР – полимеразная цепная реакция;
РНК – рибонуклеиновая кислота;
РНП – антиген;
кРНК – комплементарная РНК;
РГА – реакция гемагглютинации;
РИА – радиоиммунный анализ;
РИФ – реакция иммунофлуоресценции;
РН – реакция нейтрализации;
РНГА – реакция непрямой гемагглютинации;
РСВ – респираторно-синцитиальный вирус;
РС-вирус – респираторно-синцитиальный вирус;
РСК – реакция связывания комплемента;
РТГА – реакция торможения гемагглютинации;
РГ – реакция гемагглютинации;
ЦПД – цитопатическое действие;
ЕСНО – группа кишечных вирусов, в переводе – кишечные цитопатогенные человеческие неклассифицированные вирусы;
IgA – иммуноглобулины А;
IgAs – секреторный иммуноглобулин;
IgG – иммуноглобулины G;
NA (N) – нейраминидаза;
NP – белок нуклеопротеин;
HA (H) – гемагглютинин;
SARS – болезнь, получившая название SARS (англ. Severe Acute Respiratory Syndrome), или тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), или атипичная пневмония.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	3
Введение.....	5
1. Вирусы семейства Ортомиксовирусы-возбудители гриппа.....	9
1.1. Классификация вирусов гриппа	10
1.2. Особенности вирусов гриппа типов В и С.....	36
2. Вирусы семейства Парамиксовирусы.....	38
2.1. Вирусы-возбудители парагриппа.....	38
2.2. Респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус).....	43
2.3. Вирус кори.....	46
2.4. Вирус эпидемического паротита.....	50
3. Риновирусы.....	53
4. Респираторные коронавирусы	55
5. Респираторные реовирусы	59
6. Респираторные аденовирусы	64
7. Вирус краснухи.....	71
Заключение	77
Список литературы	79

Введение

Группа острых респираторных (от лат. *respiratio* – дыхание) вирусных инфекций (ОРВИ) включает большое количество наиболее распространенных болезней, характеризующихся поражением различных отделов дыхательных путей и аэрогенным механизмом передачи. По частоте они занимают первое место среди всех заболеваний. Каждый человек в течение жизни неоднократно болеет ОРВИ. ОРВИ могут вызывать более 200 вирусов, что чрезвычайно затрудняет проведение диагностики: вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, коронавирусы, реовирусы, аденовирусы, некоторые серотипы вирусов Коксаки и ЕСНО. Все эти вирусы принадлежат к разным семействам и родам, отличаются между собой по биологическим свойствам и поэтому требуют индивидуального подхода при проведении лабораторных исследований.

Широкому распространению ОРВИ способствуют следующие факторы:

- 1) большое разнообразие вирусов – возбудителей ОРВИ;
- 2) отсутствие перекрестного иммунитета между ними;
- 3) отсутствие стойкой невосприимчивости к повторным заражениям;
- 4) отсутствие против многих из них эффективных вакцин;
- 5) наипростейший способ заражения (воздушно-капельный путь), обуславливающий быстрое распространение возбудителя, которое при отсутствии иммунитета может стать причиной не только эпидемий, но и пандемий.

Возбудителями ОРВИ являются следующие вирусы:

1. Вирусы гриппа А, В, С (*Orthomyxoviridae*).
2. Парамиксовирусы (*Paramyxoviridae*) – это семейство включает три рода: *paramyxovirus* – вирусы парагриппа человека (ВПГЧ) 1, 2, 3, 4-го типов, болезни Ньюкасл, парагриппа птиц и паротита; *Pneumovirus* – респираторно-синцитиальный вирус (RS-вирус); *Morbillivirus* – вирус кори.
3. Респираторные коронавирусы (*Coronaviridae*).
4. Респираторные реовирусы (*Reoviridae*).
5. Пикорнавирусы (*Picornaviridae*). Из этого семейства собственно возбудителями ОРЗ являются риновирусы (*Rhinovirus*, более 100 серовариантов), а также некоторые сероварианты вирусов Коксаки и ЕСНО (*Enterovirus*).

Все перечисленные пять семейств относятся к РНК-содержащим вирусам.

6. Респираторные аденовирусы (Adenoviridae), их геном представлен ДНК.

Такое большое количество разнообразных вирусов способно поражать эпителиальные клетки слизистой оболочки дыхательных путей (главным образом верхних) и глаза, потому что мембраны этих клеток несут множество разнообразных рецепторов, с которыми взаимодействуют разнообразные рецепторы вирусов. Только после специфической адсорбции на клетке вирус может в нее проникнуть и вызвать заболевание.

По частоте, с которой возбудители вызывают ОРВИ, вирусы можно расположить в порядке убывания: риновирусы, коронавирусы, RS-вирусы, вирусы парагриппа, аденовирусы, вирусы гриппа. Однако по масштабу вызываемых вспышек и по ущербу, который они наносят здоровью человека и экономике, первое место занимают вирусы гриппа. Грипп и гриппоподобные болезни ответственны за 90 % всей инфекционной заболеваемости в мире и в России [8].

Термин ОРВИ вряд ли соответствует требованиям, предъявляемым к этиологическому диагнозу инфекционного заболевания, что зачастую ведет к неоправданному или неуместному его употреблению в клинической практике, тем более, что, помимо вирусов, несколько десятков видов бактерий, хламидий, микоплазм способны поражать дыхательные пути. Вместе с тем на сегодняшний день сложились определенные представления об основных возбудителях ОРВИ [18].

Для всех возбудителей ОРВИ характерны некоторые общие черты. ОРВИ вызываются вирусами, обладающими выраженным тропизмом к эпителию слизистой оболочки дыхательных путей. Все представители, кроме аденовирусов, относятся к РНК-содержащим вирусам и являются облигатными внутриклеточными паразитами. Возбудители ОРВИ мало устойчивы в окружающей среде, термолабильны и мгновенно погибают под действием дезинфицирующих средств.

Источником возбудителей инфекции является только человек – больной или вирусоноситель. Передача вируса от человека к человеку происходит главным образом воздушно-капельным путем; возможно также заражение через предметы обихода (например, посуду, полотенца, игрушки). ОРВИ регистрируются во всех странах мира, чаще в средних широтах. Отмечаются выраженные сезонные (весна, осень) подъемы заболеваемости, чему способствуют охлаждение и

снижение резистентности организма. К этим инфекциям восприимчивы люди всех возрастов, особенно дети.

Патогенез отдельных ОРВИ имеет следующие общие черты: поражение эпителия различных отделов дыхательных путей и легких, интоксикация. Они определяют сходство таких клинических проявлений болезни, как кашель, насморк, боль и першение в горле, острое начало болезни, наличие гиперемии и отечности слизистых оболочек зева и глотки, лихорадка, а также других симптомов общей интоксикации.

В патогенезе ОРВИ важную роль играет микст-патология, обусловленная сложными вирусно-бактериальными ассоциациями с развитием вторичных процессов: катара верхних дыхательных путей, ангины, бронхита, пневмонии, когда, по существу, создается синергидный патологический эффект, нередко обуславливающий тяжелое течение болезни в целом и даже ее исход. Сочетание респираторно-синцитиальной инфекции с другими ОРВИ, такими как грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция, ведет к обострению хронического бронхита и к развитию хронической пневмонии [10].

В то же время в патогенезе и клинических проявлениях отдельных нозологических форм имеются существенные различия.

Иммунитет после перенесенных ОРВИ обычно непродолжительный, типоспецифический.

ОРВИ характеризуется коротким инкубационным периодом (до 7 сут), острым началом, сочетанием катаральных явлений с лихорадкой и общей интоксикацией. Диагноз устанавливают на основании клинической картины, данных эпидемиологического анамнеза (общение с больным или вирусоносителями), результатов лабораторных исследований. Дифференциальный диагноз между различными ОРВИ в поликлинических условиях сложен. Выраженный токсикоз с первого дня болезни с последующим присоединением катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей отличает грипп от других ОРВИ, при которых развитие катаральных явлений часто предшествует повышению температуры тела, а явления интоксикации выражены слабо. Дифференциальный диагноз проводят также с продромальным периодом кори, преджелтушным периодом вирусного гепатита, пневмококковым ринитом, менингококковым назофарингитом. Для дифференциальной диагностики между отдельными ОРВИ используют реакцию связывания комплемента, реакцию непрямой гемагглютинации, реакцию торможения гемагглютинации, а для экспресс-диагностики – метод иммунофлюоресценции в прямой или непрямой модификации.

Лечение ОРВИ дифференцировано в зависимости от нозологической формы, тяжести течения болезни, ее осложнений и возраста больных. Основная масса больных лечится на дому. Показан постельный режим, щадящая диета, обильное питье (чай, молоко, фруктовые соки, морсы), тепловые процедуры, ингаляции, средства от насморка, кашля, бронхолитики, витамины (С, группы В), жаропонижающие средства при температуре выше 38,5 °С, десенсибилизирующие средства. При всех ОРВИ показаны интерферон и реаферон. При осложнениях ОРВИ применяют антибиотики и сульфаниламиды. Показаниями для госпитализации являются осложненное и тяжелое течение болезни, наличие тяжелых сопутствующих болезней. Больным с тяжелым течением ОРВИ в условиях стационара назначают донорский противогриппозный или противокоревой гамма-глобулин, нормальный человеческий иммуноглобулин, плазму, средства дезинтоксикации, кортикостероиды. Прогноз благоприятный, однако возможны летальные исходы у лиц с отягощенным анамнезом, у детей до 1 года и больных старше 70 лет при тяжелом и осложненном течении болезни, особенно при гриппе.

Профилактика состоит в раннем выявлении и изоляции больных; повышении неспецифической сопротивляемости организма за счет занятий физкультурой и спортом, закаливания организма, позитивного эмоционального состояния, организации рационального питания и назначения витаминов по показаниям. Ухаживающие за больными должны носить 4–6-слойные марлевые маски. Следует ограничивать во время вспышек ОРВИ посещения амбулаторий, поликлиник, зрелищных мероприятий и больных родственников. Лицам, общавшимся с больными, назначают противовирусные препараты, например, оксолиновую мазь. Помещение, где находится больной, нужно регулярно проветривать, делать влажную уборку 0,5 % раствором хлорамина. В очаге проводят текущую и заключительную дезинфекцию, в частности, кипячение посуды, белья, полотенец, носовых платков больных. При гриппе применяют живые или убитые вакцины [10].

В то же время у каждого возбудителя ОРВИ есть свои особенности морфологии и жизненного цикла, которые обуславливают существенные различия в патогенезе и клинических проявлениях отдельных нозологических форм. Рассмотрению таких особенностей будут посвящены следующие главы.

1. Вирусы семейства Ортомиксовирусы-возбудители гриппа

Грипп (от старофранц. *Grippe* – схватывать, царапать) – острое инфекционное вирусное заболевание человека, характеризующееся поражением респираторного тракта, лихорадкой, общей интоксикацией, нарушением деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем. Впервые симптомы болезни описали Гиппократ и Тит Ливий в 412 г. до н.э. [11].

В 1933 г. У. Смит, К. Эндрюс и П. Лейдлоу от больных гриппом выделили вирус, названный впоследствии вирусом гриппа типа А. В 1940 г. были открыты вирусы гриппа типа В, а в 1947 г. – типа С. В России первые вирусы гриппа были выделены в 1936 г. А. А. Смординцевым и отнесены к типу А [2].

Грипп отличается склонностью к эпидемическому и пандемическому распространению благодаря высокой контагиозности и изменчивости возбудителя.

Наибольшую эпидемическую опасность представляют вирусы гриппа А. Вирусы гриппа В вызывают локальные вспышки и эпидемии, а вирусы гриппа С – спорадические случаи гриппа [12].

В естественных условиях вирусы гриппа типа А поражают как человека, так и животных; вирусы типов В и С – только человека. Среди лабораторных животных к вирусам гриппа чувствительны африканские хорьки, сирийские хомяки, белые мыши. Заболевание характеризуется поражением легких и нередко заканчивается гибелью животных.

Общая характеристика вирусов гриппа, изменчивость, появление новых пандемических штаммов.

Вирусы гриппа – РНК-содержащие вирусы – относятся к семейству Orthomyxoviridae и разделяются на вирусы А, В и С (табл. 1).

Эпидемически значимыми являются два подтипа вируса гриппа А – H3N2 и H1N1 и вирус гриппа типа В [9]. Итогом такой ко-циркуляции явилось развитие в один и тот же эпидсезон в различных странах эпидемий гриппа различной этиологии. Гетерогенность популяции эпидемических вирусов возрастает также за счет дивергентного характера изменчивости вирусов гриппа, что приводит к одновременной циркуляции вирусов, относящихся к различным эволюционным ветвям [9]. В этих условиях создаются предпосылки для одновременного инфицирования человека различными возбудителями, что приводит к формированию смешанных популяций и реассортации как между вирусами

ко-циркулирующих подтипов, так и среди штаммов в пределах одного подтипа [7].

Таблица 1

Сравнительная характеристика вирусов гриппа

Критерии	Тип А	Тип В	Тип С
Тяжесть заболевания	++++	++	+
Природный резервуар	Есть	Нет	Нет
Пандемии человека	Вызывает	Не вызывает	Не вызывает
Эпидемии человека	Вызывает	Вызывает	Не вызывает (лишь спорадические заболевания)
Антигенные изменения	Шифт, дрейф	Дрейф	Дрейф
Сегментированный геном	Да	Да	Да
Чувствительность к ремантадину	Чувствительны	Не чувствительны	Не чувствительны
Чувствительность к занамивиру	Чувствительны	Чувствительны	–
Поверхностные гликопротеины	2 (НА, NA)	2 (НА, NA)	1(НА)

1.1. Классификация вирусов гриппа

Вирусы гриппа принадлежат семейству Orthomyxoviridae. Название семейства происходит от греч. *orthos* – правильный и *myxa* – слизь и было предложено для этого семейства в связи с родством его представителей к муцину. К миксовирусам были отнесены вирусы гриппа, кори, паротита, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, которые позже были выделены в отдельное семейство парамиксовирусов.

Все представители семейства ортомиксовирусов являются оболочечными вирусами, геном которых представлен минус-РНК нитью. Они подразделяются на вирусы гриппа типов А, В и С по антигену РНП, который не дает перекрестных межтиповых серологических реакций. Поскольку вирус гриппа типа С отличается от вирусов гриппа типов А и В по ряду фундаментальных свойств, он выделен в отдельный род. Семейство ортомиксовирусов включает два рода: род *Influenzavirus А*, В объединяет вирусы гриппа типов А и В; род *Influenzavirus С* представлен вирусом гриппа типа С [2, 4].

Среди вирусов гриппа наибольшим антигенным разнообразием и эпидемической опасностью обладают вирусы гриппа А. Характерной особенностью вирусов гриппа типа А является изменение антигенных свойств обоих поверхностных белков (гликопротеидов) гемагглютинина и нейраминидазы. Многочисленные антигенные варианты вирусов гриппа с различными типами гемагглютинина и нейраминидазы выделяют от домашних и диких животных. Наличие различных антигенных вариантов потребовало унифицированной классификации вирусов на основе антигенных свойств гемагглютинина и нейраминидазы.

С 1980 г. по предложению ВОЗ введена новая классификация вирусов гриппа типа А, основанная на обозначении антигенного подтипа гемагглютинина (НА) и нейраминидазы (NA). На настоящий момент различают 16 подтипов НА и 9 подтипов NA [7].

У вируса гриппа типа В хотя и существуют антигенные варианты, однако их не так много и они не нуждаются в классификации. В отличие от вирусов типа А, циркулирующих как у людей, так и у животных, вирусы гриппа типа В выделены только от человека.

По рекомендации ВОЗ система номенклатуры вирусов гриппа состоит из двух частей: обозначение штаммов и описание антигенов гемагглютинина и нейраминидазы. Обозначение штаммов включает:

- 1) тип (А, В и С);
- 2) естественный хозяин, если это не человек;
- 3) географическое происхождение штамма;
- 4) порядковый номер штамма;
- 5) год выделения штамма.

Описание антигенов НА и NA для вируса типа А следует за обозначением штамма и заключается в круглые скобки [2].

Например: А/Сингапур/1/57 (H3N2), А/утка/СССР/695/76 (H3N2).

Характеристика вирусов гриппа типа А

История выделения возбудителя. Вирус гриппа от человека был впервые выделен в 1933 г. английскими вирусологами У. Смитом, К. Эндрюсом и П. Лейдлоу путем заражения хорьков носоглоточными смывами больного гриппом Вильсона Смита (отсюда название первого штамма WS). Позже этот вирус был отнесен к типу А. В России вирус гриппа типа А впервые выделили А. А. Смородинцев в 1936 г. в Ленинграде и Л. А. Зильбер в Москве [11]. В популяции человека до настоящего времени выявлены вирусы гриппа А только трех подтипов с НА1, НА2 и НА3. При этом вирусы содержат

только два типа нейраминидазы – NA1 и NA2. Доказана их стабильная циркуляция в течение прошлого столетия, начиная с пандемии 1918 г. [15].

Морфология вирусов. Вирион имеет сферическую форму, могут встречаться нитевидные формы значительной длины. Диаметр вирусной частицы 80–120 нм. Вирион представляет собой нуклеокапсид (имеющий спиральный тип симметрии), покрытый липопротеиновой оболочкой. Она покрыта шипиками длиной около 10 нм. Шипики образованы двумя гликопротеидами – гемагглютинином и нейраминидазой. Шип гемагглютинина образован тремя молекулами белка, шип нейраминидазы образован четырьмя молекулами белка.

Основные функции гемагглютинина:

– распознает клеточный рецептор – мукопептид, имеющий N-ацетилнейраминовую (сиаловую) кислоту;

– обеспечивает слияние мембраны вириона с мембраной клетки и мембранами ее лизосом, т.е. отвечает за проникновение вириона в клетку;

– определяет пандемичность вируса (смена гемагглютинина – причина пандемий, его изменчивость – эпидемий гриппа);

– обладает наибольшими протективными свойствами, отвечая за формирование иммунитета.

У вирусов гриппа А человека, млекопитающих и птиц обнаружено 13 различающихся по антигену типов гемагглютинина, которым присвоена сквозная нумерация (от H1 до H13).

Нейраминидаза (N) выполняет следующие функции:

– обеспечение диссеминации вирионов путем отщепления нейраминовой кислоты от вновь синтезированных вирионов и мембраны клетки;

– определение пандемических и эпидемических свойств вируса совместно с гемагглютинином.

У вируса гриппа А обнаружено 10 различных вариантов нейраминидазы (N1-N10).

Внутренним компонентом вирионов является нуклеокапсид спиральной симметрии с диаметром около 9 нм. Он уложен в виде двойной спирали с диаметром 50–60 нм с односпиральной петлей на конце [1, 8, 12].

Нуклеокапсид вирусов гриппа содержит однонитевую сегментированную минус-нитевую РНК (вирусы А и В имеют 8 сегментов, вирус С-7) в комплексе с белком нуклеопротеином (NP), причем каж-

дый сегмент еще соединен с тремя белками полимеразного комплекса (PB1, PB2, PA). На основе каждого из сегментов создается комплементарная мРНК для синтеза вирусных белков.

Первый сегмент кодирует полимеразный белок PB1, а благодаря дополнительной рамке считывания – белок PB1-F2, который имеет сродство к митохондриям и участвует в запуске апоптоза инфицированной клетки. Второй и третий сегменты кодируют белки PB2 и PA соответственно. Данные белки полимеразного комплекса необходимы для осуществления транскрипции и репликации вирусного генома. Четвертый сегмент вирусной РНК кодирует гемагглютинин, который синтезируется сначала в виде единой полипептидной цепи, а затем подвергается химическим модификациям, расщепляется на две субъединицы и в результате приобретает способность осуществлять слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной. Пятый сегмент РНК вируса гриппа кодирует NP- белок, некоторые участки которого способны связываться с РНК. Шестой сегмент у вирусов гриппа А и В кодирует нейраминидазу (а у вирусов В еще и гликопротеин NB, участвующий в транспорте ионов). Седьмой сегмент у вируса гриппа А кодирует белки M1 и M2. Белок M1 образует внутренний слой оболочки вириона, а белок M2 своей центральной трансмембранной частью формирует канал для транспорта ионов внутрь вирусной частицы. Формирование таких каналов является необходимым условием для отделения нуклеокапсида от белка M1 при проникновении вирусного генома в клетку. У вирусов гриппа В и С седьмой сегмент кодирует белки VM2 и SM2 соответственно, а также белок M1. Белки VM2 и SM2 отличаются по своей структуре от белка M2 у вируса гриппа А. Восьмой сегмент кодирует белки NS1 и NS2 (или NEP), которые защищают вирусы от воздействия интерферона (NS1) и участвуют в транспорте синтезированных в ходе репродукции нуклеокапсидов из ядра клетки в цитоплазму (NS2). Сегментированная РНК вирусов предрасположена к генетическим рекомбинациям [11].

Нуклеокапсид у вирусов гриппа окружен слоем белков M1, которые составляют внутренний слой липопротеиновой оболочки. Липопротеиновая оболочка (суперкапсид) имеет клеточное происхождение. Суперкапсид включает в себя вирусные трансмембранные белки (такие, как M2, NB, VM2, SM2) и несет на своей поверхности шипики, образованные двумя сложными белками-гликопротеинами: гемагглютинином (HA) и нейраминидазой (NA). В каждом вирионе количество гемагглютинина во много раз больше, чем нейраминидазы. У вирусов типа С нейраминидазы нет. Шипики – это выросты

длиной около 10 нм, шип гемагглютинина – тример, т.е. состоит из 3 молекул белка, соединенных вместе, шип нейраминидазы – тетрамер, т.е. состоит из 4 молекул белка. На поверхности обоих гликопротеинов есть специальные области для связывания с рецепторами на чувствительных клетках. Для вирусов гриппа специфическими рецепторами являются соединения, содержащие сиаловую кислоту. Так как на мембранах клеток состав сиалоолигосахаридов разный, существует видовая и тканевая специфичность клеточных рецепторов, кроме того, у молекул гемагглютинина разных вирусов может быть разное строение «рецепторного кармана», что ограничивает круг хозяев разных вариантов вирусов гриппа А [8].

Вирус содержит по массе 1–2 % РНК, 50–70 % белков, 18–37 % липидов, 5–9 % углеводов. Липиды содержатся в липопротеидной оболочке, углеводы – в составе гликопротеидов. И липиды, и углеводы имеют клеточное происхождение.

Плавучая плотность вирусной частицы в сахарозе 1,19 г/см³. Фрагменты нуклеокапсида имеют длину от 50 до 130 нм. Плавучая плотность нуклеокапсида в хлориде цезия 1,34–1,35 г/см³ [2].

Белки. Нуклеопротеид (NP) – основной внутренний белок вируса, формирующий субъединицы капсида. Он intimately связан с геномом в течение всего периода репродукции вируса, но не препятствует экспрессии генома. Этот белок является типоспецифическим антигеном, общим для всех вирусов типа А. Антитела к NP не оказывают защитного действия и применяются с целью диагностики инфекции.

Матриксный белок – самый низкомолекулярный белок в составе вириона, локализованный на внутренней поверхности липопротеидной мембраны вируса. М₁-белок играет роль медиатора при сборке вирусной частицы. М₁-белок является стабилизирующим фактором, при его отсутствии или уменьшении концентрации вирусная частица становится хрупкой и быстро распадается.

Матриксный белок, как и NP, является типоспецифическим антигеном, общим для всех вирусов типа А. Белок М₂, который кодируется тем же седьмым геном, является неструктурным и локализован в клеточной оболочке.

Белки NS₁ и NS₂ – неструктурные вирусные белки, которые хотя и кодируются одним (восьмым) геном, имеют уникальные последовательности аминокислот благодаря трансляции со сдвигом рамки. Белок NS₁ синтезируется на самых ранних этапах репродукции. В ядре и цитоплазме он накапливается в больших количествах и образует включения.

Антигенная структура. Вирусы гриппа имеют внутренние и поверхностные антигены. Внутренние типоспецифические антигены представлены нуклеопротеином (NP-белком) и М-белками. Поверхностные антигены – это гемагглютинин и нейраминидаза. Нейраминидаза является ферментом, катализирующим отщепление сиаловой кислоты от субстрата. Мономер нейраминидазы под электронным микроскопом имеет вид барабанной палочки и состоит из головки, обращенной наружу, размером $4 \times 4 \times 4$ нм и ножки длиной 10 нм. Соединение двух мономеров происходит за счет дисульфидных связей, а двух димеров в тетрамере – за счет межмолекулярных связей. Активные центры и антигенные детерминанты находятся на головках мономеров.

С помощью рентгеноструктурного анализа кристаллизованного НА, сделанного Д. Скейлом с соавторами, предложена его пространственная модель. Согласно этой модели в тримере НА обнаруживаются два структурных участка – стебель и глобула. Глобула содержит антигенный и рецепторный участки. Она состоит только из НА1, а стебель – из обеих субъединиц (НА1 и НА2).

Нейраминидаза может изменяться независимо от гемагглютинина, в основе антигенной изменчивости также лежат процессы дрейфа и шифта. Антитела против нейраминидазы не оказывают такого защитного действия, как антитела против гемагглютинина, однако, они частично нейтрализуют вирус и ослабляют инфекционный процесс.

Мономер гемагглютинина имеет форму палочки длиной 14 нм и диаметром 4 нм, которая одним концом (С-конец легкой цепи) погружена в липидный бислой. Субъединица гемагглютинина представляет собой тример.

Гемагглютинин синтезируется в виде предшественника, который нарезается протеолитическими ферментами на две субъединицы – тяжелую цепь (НА1) и легкую (НА2) с молекулярными массами примерно 50 000 и 25 000, связанными дисульфидными связями.

Гемагглютинин является основным специфическим антигеном вируса, определяющим, наряду с нейраминидазой, подтип вируса и вызывающий образование протективных антител. Свойство гемагглютинина к антигенной изменчивости обусловлено двумя генетическими процессами – дрейфом и шифтом. В результате дрейфа происходят незначительные изменения гена НА, обусловленные точечными мутациями, а антигенные свойства меняются незначительно, но при продолжительном периоде циркуляции вируса под влиянием коллективного иммунитета селекционируются варианты, значительно отличаю-

щиеся по антигенным свойствам от прототипного штамма. Шифт возникает в результате полной смены гена и обусловлен их пересортировкой при одновременной репродукции в клетке двух вирусов гриппа.

Обнаружено четыре предполагаемые зоны антигенов А, В, С, D. Зона антигена А является петлей, которая образуется между тримерами. Эти зоны соответствуют четырем антигенным детерминантам. Все они связаны с тяжелой цепью гемагглютинина. Две из них являются последовательными, а две образуются при взаимодействии мономеров. Третья обусловлена третичной структурой, четвертая – четвертичной структурой и формируется путем взаимодействия трех мономеров. Наиболее активными антигенными детерминантами являются первая и вторая [2, 19].

Антитела к поверхностным антигенам обладают защитным свойством при гриппе. Структура поверхностных антигенов вирусов гриппа А постоянно изменяется, причем изменения НА- и NA-белков происходят независимо друг от друга. В настоящее время известны более 15 подтипов гемагглютинина и 9 подтипов нейраминидазы, но от человека стабильно выделяются только Н1, Н2, Н3 и N1, N2. Вирус гриппа В более стабилен, хотя все же имеет несколько разновидностей. Наиболее стабильной антигенной структурой обладает вирус гриппа С.

Изменчивость вирусов гриппа А, приводящая к образованию все новых антигенных вариантов, объясняется двумя процессами, которые получили названия «антигенный дрейф» и «антигенный шифт».

Антигенный дрейф – это незначительные изменения структуры гемагглютинина и/или нейраминидазы, которые происходят часто и обусловлены точечными мутациями в тех участках генома вируса, которые отвечают за синтез и структуру детерминант поверхностных антигенов. В результате в популяции вирусов постоянно появляются новые антигенные варианты, которые и обуславливают периодические эпидемии гриппа, потому что через несколько лет циркуляции любого штамма вируса гриппа среди людей структура его поверхностных протективных антигенов так изменяется, что выработанный ранее иммунитет только частично защищает от заболевания.

Антигенный шифт (*shift* – скачок) – это появление новой разновидности гемагглютинина и/или нейраминидазы, которое обусловлено пересортировкой (реассортацией) и полной заменой гена, кодирующего или гемагглютинин, или нейраминидазу определенной разновидности.

Шифт происходит редко и обычно является результатом рекомбинаций, возникающих при заражении одной клетки двумя разными вирусами одного и того же рода (например, от человека и от животных). В результате полностью изменяется структура антигена и образуется гибридный вирус-реассортант. Если возникший в результате шифта новый штамм вируса гриппа адаптируется к существованию в организме человека, то он становится причиной пандемии, так как человеческая популяция не имеет к нему иммунитета [11].

Ключевую роль в патогенности вирусов гриппа играют практически все гены и кодирующиеся ими вирус-специфические белки. Это гемагглютинин, нейраминидаза, белок М2, NS-1, белок РВ1-F2. Особого внимания заслуживает гемагглютинин. Изменения его структуры составляют основу ускользания вирусов гриппа от специфического иммунного ответа, а как рецептор-связывающему белку, ему принадлежат два ключевых свойства: способность распознавать клеточный рецептор и определять способность вируса к преодолению межвидовых барьеров, а распознавание рецептора нейраминидазы определяет способность вируса к проникновению в клетки и развитию в них репродуктивного процесса. Неструктурный белок NS-1 локализуется в ядре, контролирует вирусные мРНК, является антагонистом интерферона 1 типа. РВ1-F2 (виropорин) индуцирует апоптоз. Перечисленные свойства позволяют отнести вирус к факторам патогенности 5-61 [7].

Резистентность. В окружающей среде устойчивость вирусов средняя. Вирус гриппа относительно стабилен и может сохраняться при температуре 4 °С в течение недели. Вирусы гриппа чувствительны к высоким температурам (выше 60 °С). Прогревание при температуре 50–60 °С уничтожает его активность в течение нескольких минут. Вирусы чувствительны к эфиру, детергентам, УФ-облучению, жирорастворителям, но могут некоторое время сохраняться при низких температурах – в течение недели не погибают при температуре около 4 °С. Вирусы чувствительны к табельным дезинфектантам.

При низких значениях рН (3,0 и ниже) инфекционная активность теряется [2, 11].

Репродукция вирусов. Взаимодействие вирусов гриппа А с клеткой начинается с того, что гемагглютинины связываются с рецепторами, содержащими сиаловую кислоту (гликопротеидами или ганглиозидами), а затем нейраминидаза отщепляет от них сиаловую кислоту, и затем вирус проникает в клетку с помощью одного из двух механизмов: слияние мембраны вириона с мембраной клетки или по пути: окаймленная ямка – окаймленный пузырек – эндосома-лизосо-

ма – слияние мембраны вириона с мембраной лизосомы – выход нуклеокапсида в цитозоль клетки. Затем он транспортируется в ядро клетки.

Слияние происходит при низких значениях рН, которые создаются в эндоцитарной вакуоли – рецептосоме. Транскрипция и репликация генома происходят в ядре в составе нуклеокапсида.

Второй этап «раздевания» вириона (разрушение матриксного белка) происходит на пути к ядру. Особенность жизненного цикла вируса гриппа заключается в том, что для транскрипции его мРНК необходима затравка. Дело в том, что вирус не может сам синтезировать «шапочку», или кэп (англ. *cap*), т.е. особый участок на 5'-конце мРНК, состоящий из метилированного гуанина и 10–13 прилежащих нуклеотидов, который необходим для распознавания мРНК рибосомой. Поэтому он с помощью своего белка РВ2 откусывает шапочку от клеточной мРНК, а так как синтез мРНК в клетках происходит только в ядре, вирусная РНК должна обязательно проникнуть сначала в ядро. Она проникает в него в виде рибонуклеопротеида, состоящего из 8 фрагментов РНК, связанных с белками NP, РВ1, РВ2 и РА. Теперь жизнь клетки полностью подчиняется интересам вируса, его репродукции.

В ядре клетки происходит транскрипция генов, в которой участвуют белки полимеразного комплекса. Синтез и процессинг клеточных мРНК представляют собой сложный процесс, в результате которого минус-нить каждого сегмента вирусной РНК трансформируется в комплементарные плюс-нити, мРНК транспортируются в цитоплазму, где и кодируют синтез соответствующего белка на рибосомах. При репликации генома вируса, которая идет в ядре клеток, транскрибируется вся нить сегмента РНК. Сначала образуется плюс-нить, затем на матрице образуется минус-нить РНК для дочерних вирусов. Сборка нуклеокапсида происходит в ядре, куда к этому времени транспортируются синтезированные капсидные белки (NP и белки полимеразного комплекса).

Гемагглютинин, нейраминидаза, а также М-белки в процессе репродукции вирусов встраиваются в мембрану клетки-хозяина, а так как формирование вирусных частиц идет на клеточных мембранах, в которые к этому времени уже встроены гемагглютинин и нейраминидаза, то, выходя из клетки путем почкования, вирусы покрываются оболочкой, уже содержащей НА-, NA- и М-белки. При выходе вирусов из клетки проявляется еще одна важная функция нейраминидазы – она препятствует агрегации новых вирионов. Кроме того, она снижает

вязкость секретов, и вирусы легче проникают в нижние отделы респираторного тракта [11, 12, 19].

Особенность транскрипции. В ядре на вРНК синтезируются три типа вирус-специфических РНК:

1) позитивные комплементарные РНК (мРНК), используемые в качестве матриц для синтеза вирусных белков; они содержат на 5'-конце шапочку, отщепленную от 5'-конца клеточной мРНК, а на 3'-конце - поли-А-последовательность;

2) полноразмерная комплементарная РНК (кРНК), которая служит матрицей для синтеза вирионных РНК (вРНК); на 5'-конце кРНК шапочки нет, на 3'-конце отсутствует поли-А-последовательность;

3) негативная вирионная РНК (вРНК), являющаяся геномом для вновь синтезированных вирионов.

Немедленно, еще до завершения синтеза, вРНК и кРНК вступают в ассоциацию с капсидными белками, которые поступают в ядро из цитозоля. Однако в состав вирионов включаются только рибонуклеопротеиды, связанные с вРНК. Рибонуклеопротеиды, содержащие кРНК, не только не попадают в состав вирионов, но даже не покидают ядро клетки. Вирусные мРНК поступают в цитозоль, где и транслируются. Вновь синтезированные молекулы вРНК после ассоциации с капсидными белками мигрируют из ядра в цитозоль.

На ранней стадии с наибольшей скоростью синтезируются иРНК для белков NS и NP, на поздней стадии – иРНК для белков NA, NA, M. Соответственно, белки NS и NP являются ранними, а NA, NA и M – поздними. Белки P синтезируются на протяжении инфекционного цикла с одинаковой скоростью.

Особенности трансляции вирусных белков. Белки NP, PB1, PB2, PA и M синтезируются на свободных полирибосомах. Белки NP, PB1, PB2 и PA после синтеза из цитозоля возвращаются в ядро, где и связываются с вновь синтезированной вРНК, а затем в виде нуклеокапсида возвращаются в цитозоль. Белок матриксный после синтеза движется к внутренней поверхности клеточной мембраны, вытесняя из нее в этом участке клеточные белки. Белки H и N синтезируются на рибосомах, связанных с мембранами эндоплазматического ретикула, транспортируются по ним, подвергаясь гликозилированию, и устанавливаются на внешней поверхности клеточной мембраны, образуя шипы как раз напротив белка M, расположенного на ее внутренней поверхности. Белок H подвергается в ходе процессинга разрезанию на HA1 и HA2 [8].

Нуклеокапсиды транспортируются из ядра в цитоплазму и затем к клеточной оболочке, к тем ее модифицированным участкам, на

которых снаружи находятся вирусные гликопротеиды, а со стороны цитоплазмы – М-белок. Заключительный этап морфогенеза вириона контролируется М-белком. С ним взаимодействует нуклеокапсид; он, проходя через мембрану клетки, покрывается вначале М-белком, а затем клеточным липидным слоем и суперкапсидными гликопротеидами Н и N. Жизненный цикл вируса занимает 6-8 ч и завершается отпочковыванием вновь синтезированных вирионов, которые способны атаковать другие клетки ткани. Вирус выходит из клетки путем почкования.

Эпидемиология гриппа А. Грипп – антропонозная инфекция. Основным механизмом передачи – аэрогенный, путь передачи – воздушно-капельный (при кашле, чиханье и т.п.). Также возможна контактная передача (например, при прикосновении к слизистой оболочке носа пальцами, контаминированными вирусом).

Грипп – высококонтагиозное заболевание и часто протекает в виде эпидемий и даже пандемий, восприимчивость людей очень высокая. Чаще и тяжелее болеют дети, как не имеющие стойкого противогриппозного иммунитета. Но смертность выше среди взрослых, особенно из так называемой группы риска (пожилые люди, больные с хроническими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, лица с ослабленной резистентностью и т.д.). Вспышки инфекции легко возникают в замкнутых коллективах.

Наибольшее эпидемиологическое значение имеют вирусы гриппа А: они поражают и людей, и животных (в том числе птиц), вызывают эпидемии и даже пандемии с высокой смертностью.

Эпидемиология гриппа своеобразна и не имеет аналогов среди других инфекционных заболеваний. Больной или носитель (часть зараженных переболевает гриппом в иннаппарантной, или стертой форме) выделяют вирус вместе со слизью носоглотки и верхних дыхательных путей не только при кашле и чиханье, но и при разговоре. Так как инкубационный период болезни очень короткий и не превышает 1–2 дней, то возникшая эпидемия распространяется довольно быстро, охватывая все новые и новые восприимчивые контингенты населения. Дальнейшее развитие эпидемии регулируется иммунитетом, который развивается после болезни через 1–1,5 недели, и поэтому по мере нарастания иммунной прослойки эпидемия гриппа идет на убыль. В условиях даже большого города на это уходит около месяца, а при нынешних широких связях между странами и быстрых транспортных средствах эпидемии гриппа в течение немногих месяцев охватывают население многих стран, нередко – все полушарие

или даже всю планету. Такие обширные эпидемии называются пандемиями.

Причиной повторных эпидемий гриппа и повторных заболеваний является уникальная изменчивость белков вирусов гриппа (гемагглютинина и нейраминидазы) в результате шифта и дрейфа. Люди, болевшие ранее гриппом, полностью восприимчивы к новому сероварианту вируса, к которому нет коллективного иммунитета, он начинает безудержно распространяться среди населения всего земного шара, вызывая пандемию гриппа.

Первая достоверно документированная пандемия гриппа (ретроспективно мы знаем, что это был грипп типа А) возникла в 1889 г. Предполагается, что она началась в Китае, а затем в течение ближайших двух лет распространилась на все страны мира.

Следующая пандемия гриппа возникла через 29 лет – в 1918 г. За два года она распространилась во все страны мира, и от нее погибло около 20 млн человек. Никогда до этого и после этого грипп не протекал так тяжело.

На основании иммунологических исследований было установлено, что пандемия была вызвана вирусом, циркуляция которого к началу 1930-х гг. прекратилась среди людей, и вирус был выделен от свиней. Эта пандемия началась в Китае, но он получил название «испанского» гриппа, так как первые упоминания о тяжелой эпидемии появились в Испании. Вирус, вызвавший эту эпидемию, в настоящее время обозначается H1N1. После 1918 г. эпидемии гриппа типа А повторялись через 2–3 года, а гриппа типа В – через 4–6 лет. В 1947–1949 гг. возникла пандемия гриппа типа А, которая медленно распространялась и в течение 3 лет прошла во всех странах мира. Следующая пандемия получила название азиатской, а вызвавший ее вирус назвали вирусом азиатского гриппа. Эта пандемия, как и две предшествовавшие, началась в Китае (первый вирус, однако, был выделен в Сингапуре) в 1957 г. и к концу года охватила весь мир, вызвав заболевание от 1,5 до 2 млрд человек. Пандемия была вызвана новым серовариантом вируса гриппа с антигенной формулой H2N2 (вирус азиатского гриппа). Одновременно перестал циркулировать вирус H1N1.

В дальнейшем эпидемии гриппа стали наблюдаться почти ежегодно, отличаясь степенью интенсивности – в зимние месяцы в северном полушарии, в летние месяцы – в южном полушарии. Новая пандемия разразилась через 11 лет, в 1968 г. она тоже началась в Китае и была вызвана вирусом, получившим название «гонконгско-

го» по месту его выделения. Пандемия развивалась стремительно и поразила не менее 1 млрд человек. Пандемию вызвал новый серовариант – гонконгский вирус гриппа с антигенной формулой H3N2, и одновременно перестал циркулировать среди людей азиатский вирус гриппа H2N2.

В 1977 г. произошло необычайное событие – «возвратился» вирус H1N1 после 20-летнего отсутствия. И на этот раз эпидемия началась в Китае. Заболевали почти исключительно лица моложе 20 лет, т.е. родившиеся после 1957 г., когда прекратилась циркуляция этого вируса среди населения. Другой особенностью явилось то, что предшествующий вирус (H3N2) не исчез, а также продолжал циркулировать и были выделены штаммы-рекомбинанты, содержавшие гены обоих вирусов [2].

В 1986 г. в Китае вирус А(Тайвань)1/86 вызвал обширную эпидемию гриппа А (H1N1), продолжавшуюся до 1989 г. Дрейф варианты этого вируса просуществовали до 1995 г., вызывая локальные вспышки и спорадические случаи заболевания. По результатам молекулярно-биологических исследований в геноме вируса А (H1N1) в эти годы возникли множественные мутации. В 1996 г. появились два антигенных варианта вируса гриппа А (H1N1): А/Берн и А/Пекин, их особенностью являлась не только антигенная, но и географическая разобщенность. В России вирус гриппа А/Берн принял активное участие в эпидемии гриппа 1997–1998 гг. (Астрахань, Москва, Кемерово, Екатеринбург, Самара, Санкт-Петербург, Новгород). В этот же сезон в Улан-Уде была зарегистрирована циркуляция штаммов вируса А/Пекин. В дальнейшем в 2000–2001 гг. вирус гриппа А (H1N1) стал возбудителем эпидемии гриппа в России. Современные вирусы гриппа А (H1N1) обладают низкой иммуногенной активностью, свежие выделенные изоляты вируса взаимодействуют только с эритроцитами млекопитающих (человека 0 [1] группы и морских свинок) [17].

Начав циркулировать среди населения, новый вариант вируса не остается стабильным: его гликопротеиды HA и NA из года в год претерпевают антигенный дрейф, который приводит к тому, что через 2–3 года, а иногда и ранее выработанный иммунитет обеспечивает лишь частичную защиту от заболевания.

Иммунитет – основной регулятор эпидемий гриппа. По мере нарастания коллективного иммунитета эпидемия идет на убыль. Вместе с тем вследствие формирования иммунитета происходит отбор штаммов вируса с измененной антигенной структурой, прежде всего гемагглютинина и нейраминидазы; эти вирусы продолжают вызывать

вспышки до тех пор, пока и к ним не появятся антитела. Коллективный иммунитет (иммунологический пресс) является тем фактором, в результате которого селекционируются новые антигенные варианты, т.е. является движущей силой антигенного дрейфа.

Такой антигенный дрейф и поддерживает непрерываемость эпидемии. Однако у вируса гриппа А обнаружена еще одна форма изменчивости, получившая название шифта, или сдвига. Она связана с полной сменой одного типа гемагглютиниона (реже – и нейраминидазы) на другой.

Все пандемии гриппа были вызваны вирусами гриппа А, претерпевшими шифт. Для объяснения причин резкой смены типов вирусов гриппа А предложены две основные гипотезы. Согласно гипотезе А. А. Смородинцева, вирус, исчерпавший свои эпидемические возможности, не исчезает, а продолжает циркулировать в коллективе без заметных вспышек или длительно персистировать в организме человека. Через 10–20 лет, когда появится новое поколение людей, не имеющих иммунитета к этому вирусу, он становится причиной новых эпидемий. В пользу этой гипотезы говорит тот факт, что вирус гриппа А с фенотипом H1N1, исчезнувший в 1957 г., когда его вытеснил вирус H3N2, вновь появился после 20-летнего отсутствия в 1977 г.

По другой гипотезе, развиваемой и поддерживаемой многими авторами, новые типы вируса гриппа А возникают вследствие реассоциации геномов между вирусами гриппа человека и птиц, между вирусами гриппа птиц, между вирусами гриппа птиц и млекопитающих (свиньи), чему способствует сегментарная структура вирусного генома (8 фрагментов).

Таким образом, у вируса гриппа А есть два пути изменения генома.

Точечные мутации, обуславливающие антигенный дрейф. Им подвержены, прежде всего, гены гемагглютиниона и нейраминидазы, особенно у вируса H3N2. Благодаря этому вирус H3N2 за период с 1982 по 1998 г. вызвал 8 эпидемий и сохраняет эпидемическое значение до сих пор.

Реассоциация генов между вирусами гриппа человека и вирусами гриппа птиц и свиней. Считается, что именно реассоциация геномов вирусов гриппа А с геномами вируса гриппа птиц и свиней – главная причина возникновения пандемических вариантов этого вируса. Антигенный дрейф позволяет вирусу преодолевать существующий у людей иммунитет. Антигенный шифт создает новую эпидемическую ситуацию: к новому вирусу у большинства людей им-

мунитета нет, и возникает пандемия гриппа. Возможность такой реассоциации геномов вирусов гриппа А доказана экспериментально.

Установлено, что эпидемии гриппа у людей вызывают вирусы типа А только трех или четырех фенотипов: H1N1 (H0N1); H3N2; H3N2.

Однако существенную угрозу для человека представляет и куриный (птичий) вирус. Вспышки куриного гриппа наблюдались неоднократно, в частности, куриный вирус H5N1 вызвал миллионную эпизоотию среди домашних и диких птиц с 80–90 %-й летальностью. От кур заражались и люди; так в 1997 г. от кур заразилось 18 человек, треть из них погибла. Особенно крупная вспышка наблюдалась в январе-марте 2004 г. Она охватила почти все страны Юго-Восточной Азии и один из штатов США и нанесла огромный экономический ущерб. От кур заразилось и погибло 22 человека. Для ликвидации этой вспышки были предприняты самые жесткие и решительные меры: строгий карантин, ликвидация всего поголовья птиц во всех очагах, госпитализация и изоляция больных и всех людей с повышенной температурой, а также лиц, находившихся в контакте с больными, запрет импорта куриного мяса из указанных выше стран, строгий медицинский и ветеринарный надзор за всеми пассажирами и транспортными средствами, прибывающими из этих стран. Широкого распространения гриппа среди людей не произошло потому, что не было реассоциации генома вируса куриного гриппа с геномом вируса гриппа человека. Однако опасность такой реассоциации остается реальной. Это может привести к появлению нового опасного пандемического вируса гриппа человека [8].

По основному вопросу – источнику появления новых вариантов вируса гриппа в результате шифта – существуют две основные концепции. Согласно одной из них варианты, исчезнувшие из человеческой популяции, на самом деле продолжают циркулировать среди населения. Фактов, подтверждающих это предположение, нет. Другая гипотеза объясняет появление новых антигенных вариантов возвращением в человеческую популяцию вирусов, циркулирующих у животных. В биосфере идет интенсивный обмен между вирусами гриппа А (H1N1), циркулирующими среди животных и людей. Прекращение циркуляции «исчезающих» вирусов, по данным вирусологических исследований, означает их уход из человеческой популяции и выход в животную популяцию. Так случилось с вирусом «испанского гриппа» H1N1 (прежнее название Hsw1N1), сохранившегося среди свиней.

Во время эпидемии человек массивно выделяет вирус гриппа в биосферу. И эпидемии, и пандемии гриппа обычно сопровождаются

эпизоотией среди домашних и диких животных, особенно птиц. Установлены экологические и эволюционные связи между вирусами человека и животных, и (благодаря секвенированию гена гемагглютинаина) природа шифтов, которые привели к появлению азиатского и гонконгского серовариантов вирусов. Азиатский вирус сохранил четыре гена своего предшественника H1N1 – гены P_i, P_г, P_з и NP и получил новые четыре гена от предполагаемого партнера – гены HA, NA, M и NS. У гонконгского вируса H3N2 остались неизменными семь генов предшественника, и только один ген HA был заменен в ходе рекомбинации. Возможными источниками этого гена были названы два вируса: вирус Nav7Neq2, выделенный от уток на Украине, и вирус Neq2Neq2, выделенный от лошадей в Майами (США).

В последние годы в эпидемическом процессе одновременно участвуют вирусы гриппа А (H3N2 и H1N1), а также вирус гриппа типа В. Поэтому именно такие разновидности вирусов включены в состав современных вакцин для профилактики гриппа.

Однако, несмотря на создание профилактических средств, грипп относят к числу неуправляемых инфекций, поэтому так важна созданная ВОЗ программа глобального эпидемиологического надзора за гриппом, в которой участвует и Россия [8, 11, 17].

Происхождение пандемических вирусов гриппа. Исследования J. K. Tanbenberger [16], показали, что вирус, вызвавший пандемию 1918 г., не являлся реассортантом между птичьим вирусом гриппа и вирусом гриппа человека – все 8 генов вируса H1N1 имели больше сходство с вариантами «птичьего» вируса, нежели человеческого. Поэтому, по мнению R. V. Belshe [14], вирус гриппа птиц должен инфицировать (минуя промежуточного хозяина) человека, передаваясь от человека к человеку.

Важно отметить, что вирусы гриппа птиц «участвуют» в появлении новых «человеческих» вирусов гриппа, которые характеризуются высокой патогенностью и способностью вызывать пандемии [6]. Эти вирусы (H1N1, H2N2 и H3N2) имели различный набор внутренних генов, происхождение которых указывает на их филогенетическую связь с вирусами птиц и свиней.

Каковы же механизмы происхождения пандемических штаммов, и какие биологические характеристики необходимы для появления высокопатогенного вируса с пандемическим потенциалом?

Для вирусов гриппа А характерна высокая частота возникновения реассортантов в результате смешанного заражения, что обусловлено сегментированностью вирусного генома. Преобладание реассортанта определенного генного состава считается результатом селек-

ции, при которой из обширного набора разных реассортантов отбирается именно такой, который наиболее приспособлен к репродукции в данных условиях [3]. Штаммоспецифические свойства геномных сегментов могут оказать сильное влияние на генный состав реассортантов в неселективных условиях. Другими словами, отличительной особенностью вирусов гриппа является то, что в восьми из генных сегментов, особенно в гене НА, происходят частые и непредсказуемые мутации. Реассортация играет важную роль в появлении новых вариантов вирусов, в частности в происхождении пандемических штаммов. И иногда нельзя исключить возможность появления на протяжении пандемии вируса с более высокой вирулентностью.

Современные исследования показали, что генная структура нового вируса А/Н1N1 является сложной и в его состав, как мы уже отмечали во введении, входят гены свиного гриппа, поражающего свиней Северной Америки, гены свиного гриппа, поражающего свиней Европы и Азии, гены птичьего гриппа, гены человеческого гриппа. По сути, гены нового вируса получены из четырех различных источников.

ВОЗ опубликовала «Руководство для лабораторий гриппа» и представила новые данные по последовательности вирусных генов и их длины реассортантного нового вируса гриппа А/Н1N1 (изолят – А/California/04/2009): НА, NA, М, PB1, PB2, PA, NP, NS. Эти данные свидетельствуют о формировании нового пандемического варианта вируса, создавая всеобщую уязвимость перед инфекцией в виду отсутствия иммунитета. Становится понятным, что пандемические варианты вируса гриппа возникают посредством как минимум двух механизмов:

- 1) реассортации между вирусами гриппа животных/птиц и человека;
- 2) непосредственной адаптации вируса животных/птиц к человеку.

Для понимания происхождения пандемических вирусов гриппа важное значение имеет изучение свойств природного резервуара инфекции и путей эволюции этого семейства вирусов при смене хозяина. Уже хорошо известно и можно утверждать, что водоплавающие птицы являются природным резервуаром вирусов гриппа А (адаптированные к этим промежуточным хозяевам в течение многих столетий), о чем свидетельствует носительство всех 16 подтипов НА этого вируса. Через фекалии птиц, которые в воде могут сохраняться более 400 дней [5], вирусы могут передаваться другим видам животных при употреблении воды из водоема [15]. Это подтверждается филогене-

тическим анализом последовательностей нуклеиновых кислот разных подтипов вирусов гриппа А от различных хозяев и из различных географических регионов.

Анализ последовательностей гена нуклеопротеина показал, что вирусы гриппа птиц эволюционировали с появлением пяти специфических хозяйских линий: вирусы диких и домашних лошадей, чаек, свиней и человека. Причем вирусы гриппа человека и свиней составляют так называемую сестринскую группу, что свидетельствует об их близком родстве и, естественно, общем происхождении. Предшественник вирусов гриппа человека и классический свиной вирус, по видимому, имели полностью «птичье» происхождение. В странах Средней Азии, по известным причинам, свинина не популярна, и эти животные практически отсутствуют в животноводстве. Это приводит к тому, что (в отличие от Китая, например), данный регион не имеет в популяции домашних животных основного промежуточного хозяина – свинью, поэтому вероятность «зарождения» пандемических вирусов в Среднеазиатском регионе ниже, чем в Китае, что практически и следует из данных по анализу их происхождения [5]. Постоянный источник генов пандемических вирусов гриппа существует (в фенотипически неизменном состоянии) в природном резервуаре вирусов водоплавающих и перелетных птиц. Следует иметь в виду, что предшественники вирусов, вызвавших пандемию «испанки» (1918), как и вирусы, явившиеся источником генома пандемических штаммов Азия-57 и Гонконг-68, до сих пор циркулируют среди популяции диких птиц с незначительными мутационными изменениями [5, 17].

Патогенез. Вирус гриппа попадает в организм через дыхательные пути вместе с каплями влаги и частицами пыли. Чем меньше величина капель и частиц, тем глубже проникает вирус в дыхательные пути. Благодаря короткому инфекционному циклу (6–8 ч) при попадании в дыхательные пути одной вирусной частицы уже через 8 ч количество инфекционного потомства достигает 10^3 , а к концу суток – 10^{27} . Эти расчеты объясняют столь короткий инкубационный период при гриппе – 1–2 сут.

Обычно входные ворота инфекции – это верхние дыхательные пути, но вирус может проникнуть сразу в альвеолы, что вызывает развитие пневмонии. Первичная репродукция вирусов происходит в клетках эпителия респираторного тракта. Вирус размножается в эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей с преимущественной локализацией в области трахеи, что клинически проявляется в виде сухого мучительного кашля с болями по ходу трахеи. Инфицированные клетки начинают вырабатывать интерферон, ока-

зывающий неспецифическое противовирусное действие. Развиваются воспаление, отек, набухание базальной мембраны, происходит десквамация клеток поверхностного эпителия. Через поврежденные эпителиальные барьеры вирус гриппа А проникает в кровоток и вызывает вирусемию. Всасывание продуктов распада клеток также оказывает токсическое и сенсибилизирующее действие на организм. Вирус активирует систему протеолиза и вызывает повреждение эндотелия капилляров. Это повышает проницаемость сосудов и серозных оболочек, что вызывает геморрагии и нарушение гемодинамики с расстройствами микроциркуляции.

Может развиваться первичная пневмония с некрозом эпителия бронхиол. Пораженные клетки отторгаются, а продукты их распада всасываются, попадают в кровь, вызывая интоксикацию организма и лихорадочное состояние. Вирус проникает в кровь и разносится по всему организму. Активация вирусом всей системы протеолиза и повреждение клеток эндотелия капилляров приводит к повышенной проницаемости сосудов, кровоизлияниям и дополнительному повреждению ткани. Возникают патологические изменения в почках, мозге. В результате повышенной проницаемости сосудов может возникнуть отек мозга с летальным исходом. Это случай так называемого молниеносного гриппа, когда смерть наступает на 2–3 сут. Вирус гриппа, попадая в кровь, вызывает угнетение кроветворения и иммунной системы, развивается лейкопения, может присоединиться интеркурентное заболевание, наблюдаются осложнения, вызванные бактериями и другими вирусами – затяжные риниты, гнойные синуситы, отиты, вторичные вирусные бронхиты и пневмонии.

Однако описанное беспрепятственное распространение вируса в организме имеет место далеко не во всех случаях и может быть приостановлено при включении в процесс факторов неспецифического и специфического иммунитета, таких как неспецифические ингибиторы, находящиеся в крови, имеющиеся у больных антитела, интерферон. В результате развитие вирусной инфекции замедляется или прерывается, а через несколько суток появляются специфические антитела класса IgM, которые «защищают» организм. Антитела класса IgG появляются лишь спустя две недели после начала заболевания, и их роль состоит в защите против повторного заражения данным серовариантом вируса гриппа.

Вирус гриппа оказывает угнетающее действие на кроветворение и иммунную систему. При гриппе также развивается транзиторный вторичный иммунодефицит, что предрасполагает к развитию вторичной бактериальной инфекции [2, 8, 12].

Клиническая картина. Для клинического течения гриппа характерно быстрое развитие инфекции с высокой температурой, общей интоксикацией, воспалительными процессами в дыхательных путях. Температура достигает 38–39 °С и более. Общая интоксикация выражается в головной боли, боли в глазных яблоках, резком угнетении всех процессов жизнедеятельности, высокой лихорадке с ознобом, суставных и мышечных болях. Развиваются симптомы местного поражения дыхательных путей – насморк, кашель, боли за грудиной. Поражение эндотелия стенок кровеносных сосудов приводит к точечным кровоизлияниям в верхних дыхательных путях, трахее, бронхах. Если развивается первичная гриппозная пневмония, она имеет геморрагический характер, и мокрота содержит прожилки крови.

Инкубационный период составляет 1–2 дня, клинические проявления – в течение 3–7 дней, реконвалесценция – 7–10 дней. Вирус гриппа А нейротропен, поэтому возможно развитие нейротоксикоза, в результате чего может наступить смерть (чаще у детей). Развивается катар верхних дыхательных путей (саднящий сухой кашель, боли за грудиной, нарушение фонации, ринит и ринорея). Характерен геморрагический синдром – кровоизлияния в кожу, серозные и слизистые оболочки и внутренние органы, повышенная кровоточивость. Опасное осложнение – геморрагическая пневмония и отек легких. Редко и чаще у детей бывает абдоминальный синдром (боли в животе, тошнота, рвота, диарея). Осложнения при гриппе проявляются в виде бактериальной суперинфекции. Грипп А также может осложняться нарушениями функций нервной, сердечно-сосудистой систем, печени, почек и т.д. Грипп В обычно протекает легче, чем грипп А, и может сопровождаться такими симптомами, как конъюнктивит, глазная боль или фотофобия. Кроме того, вирус гриппа В не обладает нейротропностью. Заболевание, вызванное вирусами гриппа С, чаще протекает легко.

Иммунитет. Во время заболевания в противовирусном ответе участвуют факторы неспецифической защиты организма, α -интерферон, специфические IgA в секретах респираторного тракта, которые обеспечивают местный иммунитет. Протективные вируснейтрализующие специфические сывороточные антитела появляются на 7–8-й день болезни и достигают максимального уровня через 2–3 недели. В ходе реконвалесценции важна роль клеточного иммунитета (NK-клетки и специфические цитотоксические Т-лимфоциты). Постинфекционный иммунитет достаточно длителен и прочен, но высокоспецифичен [11, 12].

Прежние представления о том, что после перенесенного гриппа остается слабый и кратковременный иммунитет, опровергнуты после возвращения вируса H1N1 в 1977 г. Этот вирус вызывал заболевание главным образом у людей не старше 20 лет, т.е. у тех, кто не болел им раньше, до 1957 г. Следовательно, постинфекционный иммунитет достаточно напряженный и продолжительный, но имеет выраженный типоспецифический характер [8].

Повторные заболевания гриппом обусловлены не кратковременностью иммунитета, а появлением новых серовариантов вируса гриппа, против которых у населения нет иммунитета. В иммунитете против гриппа большую роль играют антитела класса IgA, накапливающиеся в секрете слизистой оболочки полости носа. Главная роль в формировании приобретенного иммунитета принадлежит вируснейтрализующим антителам, блокирующим гемагглютинин и нейраминидазу, а также секреторным иммуноглобулинам IgAs [8].

Пассивный иммунитет, передаваемый от матери, сохраняется у детей на протяжении первых месяцев жизни. После перенесенного заболевания возникает стойкий иммунитет.

Лабораторная диагностика гриппа А. Если целью диагностики является обнаружение возбудителя или его генома, то материалом для исследования служит носоглоточное отделяемое, мазки-отпечатки со слизистой оболочки носа, которые берут в первые три дня болезни ватными или марлевыми тампонами с задней стенки глотки, и мазки-отпечатки слизистой оболочки носовой полости. Возможно постмортальное исследование аутопсийного материала (кусочки пораженной легочной ткани, соскобы со слизистой оболочки бронхов и трахеи). При отборе материала важно получить пораженные вирусом клетки, так как именно в них происходит репликация вирусов, а также правильно организовать транспортировку в лабораторию для сохранения жизнеспособности инфицированных вирусом клеток. Если цель диагностики заключается в поиске вирусспецифических антител, то материалом для исследования являются парные сыворотки больного.

Экспресс-диагностика. В качестве ускоренной диагностики используют иммунофлуоресцентный метод, позволяющий быстро обнаружить вирусный антиген в мазках-отпечатках со слизистой оболочки носа или в смывах из носоглотки больных. Обнаруживают вирусные антигены в исследуемом материале с помощью РИФ (прямой и непрямой варианты) и ИФА. Можно обнаружить в носовых смывах вирусную РНК с помощью ПЦР.

Вирусологический метод. Вирусы гриппа можно выделять в курином эмбрионе, культуре клеток (например, в культуре клеток

почек обезьян, почек собак – МДСК и т.п.), а также в организме лабораторных животных. Культуры клеток особенно эффективны для выделения вирусов А (H3N2) и В. Индикацию вирусов проводят в зависимости от лабораторной модели (по гибели, клиническим и патоморфологическим изменениям, цитопатическому действию, образованию бляшек, цветовой пробе, РГА и гемадсорбции). Идентифицируют вирусы по антигенной структуре. Применяют РСК, РТГА, ИФА, реакцию биологической нейтрализации вирусов и др.

Серологический метод. Выявление специфических антител и возрастания их титра (в парных сыворотках) с помощью РТГА, РСК, иммуноферментного метода. Диагноз подтверждают при четырехкратном увеличении титра антител в парных сыворотках от больного, полученных с интервалом 10–14 дней. Применяют РТГА, РСК, ИФА, РБН вирусов. Метод часто используют для ретроспективной диагностики.

Лечение гриппа А. В большинстве случаев течение гриппа доброкачественное и требует только симптоматического (патогенетического) лечения (применяют жаропонижающие, сосудосуживающие, антигистаминные препараты, витамины, детоксикацию, иммуномодуляторы, ангиопротекторы, ингибиторы протеолиза и т.д.). Противовирусным действием обладает α -интерферон, препараты которого применяют интраназально. Можно использовать препараты – индукторы эндогенного интерферона. Для этиотропного лечения в первые 48 ч применяют различные противовирусные химиотерапевтические препараты: ремантадин (препятствует репродукции только вирусов гриппа А, блокируя ионные каналы белка М2), арбидол – препарат, который действует на вирусы гриппа А и В, ингибиторы нейраминидазы, например озельтамивир, который связывается со стабильными (консервативными) участками нейраминидазы, одинаковыми у всех типов вирусов гриппа. При тяжелых формах гриппа, которые чаще развиваются у пациентов группы риска, можно применять также противогриппозный донорский иммуноглобулин и нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения. Если присоединяется бактериальная инфекция, назначают антибиотики.

Профилактика. Для неспецифической профилактики гриппа проводят противозидемические мероприятия, ограничивающие распространение вирусов гриппа аэрогенно и контактно (изоляция больных, карантин в детских коллективах и лечебных учреждениях, дезинфекция белья и посуды, ношение марлевых повязок, тщательное мытье рук и т.п.). Большое значение имеет повышение общей сопро-

тивляемости организма. Для экстренной химиопрофилактики во время эпидемии гриппа можно применять ингибиторы нейраминидазы, а также арбидол и ремантадин. Для неспецифической противовирусной профилактики используют интраназально препараты α -интерферона и оксолина.

Специфическая плановая профилактика состоит в применении вакцин. Ежегодно в мире гриппом болеют сотни миллионов людей, что наносит колоссальный ущерб здоровью населения и экономике каждой страны. Единственным надежным средством борьбы с ним является создание коллективного иммунитета. Вакцинацию проводят не менее чем за месяц до начала эпидемического сезона (сентябрь-октябрь), чтобы успел сформироваться активный иммунитет. Вакцинирование рекомендовано прежде всего детям, лицам из группы высокого риска, персоналу лечебных учреждений и т.п. Разработано несколько разновидностей вакцин для профилактики гриппа А и В, приготовленных на основе штаммов, прогностически актуальных в данный эпидемический сезон. Вакцинные штаммы обновляются раз в 2–3 года. Для поддержания напряженного иммунитета требуется ежегодная ревакцинация, однако следует помнить, что имеются противопоказания. В настоящее время в России для профилактики гриппа разрешены к применению живые аллантоисные вакцины (интраназальная и подкожная), инактивированные цельновирионные вакцины (интраназальная и парентеральная подкожная), химические (в том числе полимерсубъединичная) и сплит-вакцины. Живые вакцины создают наиболее полноценный, в том числе местный, иммунитет. Однако они и инактивированные цельновирионные или убитые вакцины могут вызывать аллергию у лиц с повышенной чувствительностью к куриному белку. Сплит-вакцины, т.е. так называемые расщепленные, содержат полный набор вирусных антигенов, но из них удалены липиды внешней оболочки, чтобы уменьшить пирогенный эффект. Субвирионные или химические вакцины содержат только протективные антигены – гемагглютинин и нейраминидазу [11].

Получение вакцинных штаммов основано на следующих принципах. Заранее приготавливается вирус-носитель, который обладает всеми необходимыми свойствами и хорошо размножается в лабораторных условиях (куриных эмбрионах). Используя технику рекомбинации, от «актуального» вируса вирусу-носителю пересаживают только два гена, определяющих иммунологические свойства вируса. Для получения убитой вакцины вирус выращивают обычно на куриных эмбрионах, затем очищают от примесей, концентрируют и инактивируют формальдегидом или другими химическими и физическими

воздействиями, например, ультрафиолетовым облучением. При правильном подборе вакцинных штаммов вакцины снижают заболеваемость среди привитых в 2–3 раза по сравнению с непривитыми. В качестве вируса-носителя для живых вакцин перспективно использование «Холодовых» мутантов, которые неспособны к репродукции при температуре 37 °С, но хорошо размножаются при более низких температурах, свойственных слизистой оболочке носоглотки (32–34 °С). При этом создаются условия для репродукции вакцинного штамма в эпителии носоглотки, а не легочных альвеол.

В нашей стране создана и применяется тривалентная полимер-субъединичная вакцина («гриппол»), в которой стерильный конъюгат поверхностных белков вирусов А и В связан с сополимером полиоксидонием (иммуностимулятор).

Детей от 6 мес. до 12 лет, по рекомендации ВОЗ, следует прививать только субъединичной вакциной как наименее реактогенной и токсичной. Такие вакцины получают путем расщепления вирионов и выделения гемагглютинина и нейраминидазы (субъединичные вакцины).

Главная проблема в повышении эффективности противогриппозных вакцин – обеспечение их специфичности против актуального вируса, т.е. того варианта вируса, который вызвал данную эпидемию. Иначе говоря, вакцина должна содержать специфические антигены актуального вируса. Основным путем повышения качества вакцины – использование наиболее консервативных и общих для всех антигенных вариантов вируса А эпитопов, которые обладают максимальной иммуногенностью [2, 8].

Выделение вируса. В связи со сменой серовариантов вируса гриппа желательным является выделение его при вспышках и эпидемиях. Основным методом выделения вируса гриппа из смывов носоглотки является заражение 10–11-дневных куриных эмбрионов в амнион. Идентификацию вируса проводят в РТГА или в РСК.

В сыворотках животных содержится большое количество неспецифических ингибиторов гемагглютинации, как термолабильных, которые разрушаются при прогревании сывороток при температуре 58 °С, так и термостабильных. Вирусы гриппа могут быть как чувствительными, так и устойчивыми к ингибиторам. В первом случае иммунные сыворотки для удаления ингибиторов обрабатывают углекислотой, перйодатом калия или фильтратом холерного вибриона. Вирусы гриппа агглютинируют эритроциты с разной интенсивностью (авидностью) и в зависимости от этого их делят на авидные и неавидные штаммы. Для неавидных штаммов лучше использовать эритроциты человека

группы 0. Для выделения вируса используют также культуры клеток эмбриона человека (почек и легких), почек обезьяны, MDCK и др. Идентификацию вируса проводят в РТГА, ИФ.

Серологическая диагностика заключается в обнаружении прироста антител в парных сыворотках больных. Используют РСК и РТГА, в качестве антигенов используют стандартные диагностикумы. Во второй сыворотке больного может быть обнаружен прирост антител сразу к двум или большему количеству используемых антигенов. В этом случае возбудителем заболевания считают тот штамм, к которому во второй сыворотке выявлен наивысший титр антител. Серологическую диагностику осуществляют также с помощью РН и ИФ в культуре клеток, реакции преципитации в геле, РРГ, ИФА. В РН используют наиболее чувствительные к вирусу культуры клеток почек собаки (MDCK) или быка (MDBK), а также клетки почек человека и обезьяны [2, 11].

Вирус «свиного гриппа». На сегодняшний день остро возникла очередная проблема гриппа, вызванного вирусом гриппа А/Н1N1 («свиного гриппа»), который может приобрести размах пандемии и который является типичной эмерджентной инфекцией (англ. *emergency* – внезапно возникающий, непредсказуемый случай), что объясняется переходом известного возбудителя на нового «хозяина».

Российские ученые еще в 2004 г. предположили пандемию гриппа, которая, скорее всего, будет вызвана мутацией вируса «птичьего» гриппа (H3N2). Этот вирус может мутировать в результате «объединения» с вирусом обычного гриппа, и такая реакция может произойти в организме свиньи. Причем, было заявлено, что свиньи одинаково легко заражаются вирусами человеческого и птичьего гриппа. При одновременном заражении этими двумя вирусами происходит реассортация со способностью передаваться от человека к человеку и с развитием пандемии. Никто не берется прогнозировать (даже ВОЗ), чем может закончиться эта новая пандемия. И это после того, как совсем недавно взяли под контроль птичий грипп. Кстати, сейчас никто не может предсказать, как поведет себя вирус H5N1 под давлением пандемии. Не так давно научились бороться с вирусом человеческого гриппа (преимущественно с помощью вакцин). И вот новая беда – свиной грипп. Уже во многих странах Америки, Западной Европы, Новой Зеландии и других (в том числе и в Украине) уже зарегистрированы как групповые, так и спорадические случаи этой грозной болезни (в Мексике, в частности, в начале вспышки среди госпитализированных больных этой инфекцией летальность достигала 11,5 % случаев). В середине апреля 2009 г. в США, Мексике, Канаде лабораторно

подтвердили диагноз новой вирусной болезни: было показано, что генная структура возбудителя соответствует вирусу свиного гриппа, встречающегося у свиней Северной Америки. Проведенные дальнейшие исследования выявили значительно более сложную генную структуру нового вируса. В его состав входят гены, полученные из четырех различных источников:

- гены свиного гриппа, поражающего свиней Северной Америки;
- гены свиного гриппа, поражающего свиней Европы и Азии;
- гены птичьего гриппа;
- гены сезонного гриппа людей.

Это дало основание специалистам назвать его четырежды реассортантным вирусом.

Предполагается, что европейский вирус получил гены от вируса гриппа птиц в 1979 г., а американский в 1995 г. получил генетические элементы и человеческого и птичьего гриппа. Первый вирус циркулирует в свиньях уже 30 лет, другой – 14. За это время в их генетических структурах произошли значительные изменения. И нынешний вариант гриппа А/Н1N1 обусловлен скрещиванием между двумя свинными вирусами.

ВОЗ в апреле 2009 г. утвердила решение о переименовании вируса свиного гриппа на вирус А/Н1N1 («вирус-убийца», «смертельный вирус»).

Учитывая увеличивающееся распространение гриппа А/Н1N1, его генетические и антигенные характеристики, анализ эпидемиологической ситуации, свидетельствующей о формировании стойких вспышек этой инфекции, увеличение количества стран в границах одного региона и в связи с реальной пандемией ВОЗ приняла решение о повышении действующего уровня угрозы пандемии от уровня 5 до уровня 6. Эта фаза предполагает увеличение количества распространенности эпидемических очагов до возникновения глобальной пандемии.

Такой шаг является свидетельством минимально необходимого времени на реализацию плановых мероприятий и их координации, борьба с надвигающейся пандемией и ее развитием, как это произошло в 1918–1919 гг. с вирусом испанки.

Новый вирус гриппа А/Н1N1, стремительно распространяясь по планете, может обмениваться генетической информацией с вирусами сезонного и птичьего гриппа. Возникшая мутация может значительно повысить его патогенные свойства и сделать мутантный штамм более агрессивным с возникновением тяжелых форм инфекции и увеличением числа летальных исходов. Пандемия «испанки» с очень высо-

кой смертностью сначала также была безобидной, не вызывала тревог, а затем, начиная с августа, она стала смертоносной, и нет никакой гарантии, что нынешняя ситуация не будет трагичной, аналогичной той [17].

1.2. Особенности вирусов гриппа типов В и С

Вирус гриппа типа В

В 1940 г. Т. Френсис и Т. Меджил открыли вирус гриппа типа В. Структура вирусных частиц сходна со структурой вируса гриппа типа А. Геном представлен 8 фрагментами. Белки, а именно: 7 структурных и 3 неструктурных – имеют молекулярную массу от $21 \cdot 10^6$. В лабораторных условиях вирусы гриппа типа В размножаются в куриных эмбрионах медленнее, чем вирусы типа А (72 ч вместо 48 ч), для них требуется пониженная температура инкубации (33–35 °С). Вирусы типа В агглютинируют эритроциты кур, морских свинок, человека. Хотя официального разделения на сероварианты у вирусов гриппа типа В не проведено, однако по антигенным свойствам гемагглютинина и нейраминидазы можно выделить 5 серовариантов. Как и при гриппе типа А, имеется определенная связь между изменением антигенной структуры штаммов и активацией эпидемического процесса. По антигенным свойствам гемагглютинина и нейраминидазы различают несколько серовариантов. Появление новых антигенных вариантов также является причиной вспышек, а утратившие эпидемическое значение варианты вытесняются из циркуляции. Однако эти процессы выражены менее четко, чем при гриппе типа А. Процесс антигенного дрейфа выражен слабее, чем у вируса А. Вирусы гриппа типа В не вызывают пандемии и являются причиной локальных вспышек и эпидемий, иногда охватывающих одну или несколько стран, и спорадических случаев. Вспышки гриппа типа В могут совпадать с таковыми гриппа типа А или предшествовать им.

Вирусы гриппа типа В циркулируют только в человеческой популяции, клиническая картина при этом заболевании такая же, как и при гриппе типа А, и дифференциальный диагноз осуществляется лабораторными методами. Специфическая профилактика та же, что и при гриппе типа А. Ремантадин при гриппе типа В неэффективен [1, 2, 4].

Вирус гриппа типа С

В 1947 г. Р. Тейлор выделил вирусы гриппа типа С. Вирус гриппа типа С имеет такую же морфологию и размеры, как вирусы типа А,

но отличается от вирусов гриппа типов А и В не только по антигенным, но и по ряду фундаментальных свойств. Геном представлен семью фрагментами, молекулярная масса которых в сумме такая же, как и у вирусов гриппа типа А и В. В составе вириона обнаружено 6 белков, 3 из которых гликозилированы. Геном кодирует 1–2 неструктурных и 6 структурных белков. У вируса типа С отсутствует нейраминидаза, поэтому на наружной мембране вириона имеется только один тип шипов, имеющих такие же размеры, как и у вирусов типов А и В (высота 8–10 нм, диаметр 4–5 нм), но расположенных, в отличие от вирусов А и В, не беспорядочно, а с четкой гексагональной ориентацией на расстоянии 7,5 нм друг от друга. Шипы образованы гликозилированным пептидом gp88, который имеет две функции: гемагглютинина и нейраминат-О-ацетил-эстеразы (гликопептид НЕ). Соответственно, вирус типа С распознается другим клеточным рецептором-мукопептидом, содержащим ацетил-9-0-ацетилнейраминовую кислоту. Это обстоятельство обуславливает отсутствие конкуренции на стадии адсорбции между вирусом типа С и вирусами других типов.

В отличие от вирусов типа А и В, вирус С не агглютинирует эритроциты морской свинки, а при адсорбции на эритроцитах кур связывается с другим рецептором, который не взаимодействует с вирусами типа А и В. Вирус быстро элюминирует с эритроцитов при комнатной температуре, поэтому реакцию гемагглютинации ставят при температуре 4–6 °С.

Вирус размножается в куриных эмбрионах при заражении в амнион. Эмбрионы инкубируют при температуре 33 °С в течение 2–3 дней. Вирус гриппа типа С значительно труднее адаптируется к куриным эмбрионам, чем вирусы типов А и В, причем и на куриных эмбрионах, и в культурах клеток размножается только при пониженной температуре (32–33 °С). Из клеточных культур наиболее чувствительны клетки легких куриных эмбрионов и почек обезьян.

Антигенная структура вируса не подвержена таким изменениям, как у вирусов типа А.

Вирус циркулирует в человеческой популяции, однако он был также выделен и от свиней. Он не вызывает пандемий и эпидемий и является причиной спорадических заболеваний, чаще у детей, чем у взрослых. Заболевания, вызванные вирусом гриппа типа С, часто совпадают с эпидемией гриппа типа А. Клиническая картина такая же, как при легких и умеренно тяжелых формах гриппа А. Диагностика основана на выявлении антигена в отделяемом носоглотки в ИФ, выделении вируса в куриных эмбрионах, определении прироста антител в РТГА. Вакцинация не применяется [2, 8].

2. Вирусы семейства Парамиксовирусы

2.1. Вирусы-возбудители парагриппа

Парагрипп – острая инфекционная болезнь, характеризующаяся катаральными проявлениями в верхних дыхательных путях. Развиваются ларинготрахеобронхит, бронхиолит, пневмония. Вирусы парагриппа – очень распространенные возбудители ОРВИ. У взрослых эти заболевания протекают легче, чем грипп. При этом ВПГЧ чаще поражают клетки гортани, поэтому заболевание протекает с явлениями ларингита (сухой болезненный кашель, охрипший голос). У детей заболевания, вызываемые ВПГЧ, протекают более тяжело, у них чаще развивается интоксикация. Наиболее тяжело протекают заболевания, вызываемые ВПГЧ-3, особенно у детей первого года жизни. ВПГЧ-3 являются виновником 60–70 % заболеваний нижних отделов дыхательных путей (бронхиолиты, пневмонии) у детей первых полутора лет жизни. Вирусы парагриппа вызывают в основном локальные вспышки, однако они наблюдаются повсеместно, особенно в странах с умеренным климатом [8].

Вирусы парагриппа человека (ВПГЧ) впервые выделены в 1956–1958 гг. в США из носоглотки у детей, больных гриппоподобными заболеваниями, в связи с чем и получили такое название. Вирусы парагриппа (ВПГЧ) человека были открыты в 1956 г. Р. Ченоком. Вирусы выявляли по РГ и первоначально они были названы гемадсорбирующими вирусами. Они относятся к семейству Paramyxoviridae, причем вирусы серотипов 1 и 3 относятся к роду *Respirovirus*, а серотипов 2 и 4 а, b – к роду *Rubulavirus*. Вирусы отличаются между собой по ряду признаков, но имеют типичные для парамиксовирусов фундаментальные свойства.

Парамиксовирусы (Paramyxoviridae от лат. *para* – около, *муха* – слизь) – семейство оболочечных РНК-содержащих вирусов включает два подсемейства: Paramyxovirinae, которое содержит пять родов – *Morbillivirus*, *Respirovirus*, *Rubulavirus*, *Avulavirus* и *Henipavirus*; и подсемейство Pneumovirinae, которое содержит два рода – *Pneumovirus*, *Metapneumovirus*. В семейство входят респираторно-синтициальный вирус, вирусы кори, паротита, парагриппа, метапневмовирус человека и др. Парамиксовирусы передаются респираторным механизмом. В последние годы открыты новые представители семейства. Недавно

открытый (2001) метапневмовирус человека – один из ведущих причин развития инфекций дыхательных путей детей первого года жизни. По свойствам он близок к респираторно-синцитиальному вирусу. В 1998 г. были идентифицированы два зоонозных парамиксовируса – вирус Нипах и вирус Хендра, вызвавшие эпидемические вспышки тяжелых энцефалитов у людей в странах Юго-Восточной Азии и Австралии [11].

Морфология и антигенные свойства. Вирионы имеют сферическую форму, их диаметр 150–200 нм. Геном представлен однонитевой нефрагментированной негативной РНК и состоит из 6 генов. С вирионной РНК связан белок NP и полимеразные белки P и L, образующие нуклеокапсид со спиральным типом симметрии. В составе полимеразного комплекса P и L имеется транскриптаза. Нуклеокапсид окружен оболочкой из матричного белка M, играющего важную роль в морфогенезе вириона. Вирион покрыт суперкапсидом, состоящим из липидного бислоя и гликозилированных белков HN и F (от англ. *fusion* – слияние), которые выступают в виде шипов. Белок HN, обладающий гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью, ответствен за связывание вируса клеточными рецепторами. Белок F (F₁ и F₂), образующийся после протеолитического расщепления его предшественника F₀, опосредует три вида активности: гемолиз эритроцитов; слияние вирусной мембраны с мембраной клетки и ее лизосом; слияние клеток, которое обеспечивает возможность вирусу распространяться от клетки к клетке при помощи образующегося синцития, минуя окологклеточную среду. Таким образом, вирусы парагриппа обладают гемагглютинирующей, нейраминидазной, гемолитической и симпластообразующей активностью, однако у разных типов вирусов они проявляются в разной степени. Особенностью размножения вирусов парагриппа, как и всех парамиксовирусов, является то, что, в отличие от вирусов гриппа, они не нуждаются для своей транскрипции в затравочной мРНК и поэтому не проникают в ядро клетки. Их жизненный цикл, подобно вирусу леса Семлики, протекает в цитоплазме клетки. ВПГЧ плохо размножаются в куриных эмбрионах. Для их выделения применяют культуры клеток, в основном первично-трипсинизированных, при размножении в которых они легко могут быть обнаружены с помощью реакции гемадсорбции. Парамиксовирусы не имеют общего антигена, единого для всего семейства. ВПГЧ по поверхностным антигенам разделены на четыре сероварианта, но их внутренние белки имеют общие детерминанты [8].

Вирусы относительно нестойки, быстро инактивируются в кислой среде и при нагревании, разрушаются эфиром, хлороформом, детергентами. При температуре 70 °С могут храниться несколько месяцев, добавление до 50 %-го раствора глицерина значительно повышает их стабильность при хранении. При лиофилизации вирусы сохраняют инфекционную активность в течение нескольких лет при температуре 4 °С.

Все пять типов обладают гемагглютинирующей активностью, различающейся по спектру эритроцитов и интенсивности. Вирусы типов 1 и 2 агглютинируют эритроциты не только морских свинок, мышей, овец и человека, но и кур, в то время как вирус типа 3 не агглютинирует эритроциты кур, а вирус типа 4 агглютинирует только эритроциты морской свинки. Гемагглютинация лучше происходит при температуре 4 и 20 °С, чем при температуре 37 °С. У всех типов обнаружена нейраминидаза. Гемагглютинирующие антитела и нейраминидаза являются типоспецифическими белками, в то время как внутренние белки имеют общие антигенные детерминанты. Вирусы размножаются в основном в первично трипсинизированных клеточных культурах. Наиболее чувствительны культуры почек макак резусов, менее чувствительны культуры клеток почек эмбриона человека и морской свинки. Еще менее чувствительны перевиваемые культуры клеток человеческого происхождения (Hela, KB, HEp-2) и почек обезьян (Vero, BSC-1), в которых размножается только вирус типа 2. При размножении в культуре клеток все вирусы вызывают гемадсорбцию, которую выявляют обычно в РГадс с 0,5 %-й взвесью эритроцитов морской свинки. Характер ЦПД зависит от типа вируса. Вирусы типов 1 и 4 вызывают появление отдельных зернистых клеток, отпадающих от стекла, что приводит к разрежению клеточного пласта. Вирусы типов 2 и 3 вызывают образование симпластов. Находящиеся в симпласте клетки утрачивают способность к митозу, погибают и отпадают от стекла. Возникают отверстия в однослойной культуре ткани, и она приобретает вид «швейцарского сыра». Штаммы, вызывающие образование симпластов, способны формировать бляшки под агаровым покрытием. Все типы вирусов вызывают образование в цитоплазме ацидофильных включений. Из лабораторных животных к вирусам частично восприимчивы хомяки, белые мыши, белые крысы, молодые морские свинки. Инфекция у животных протекает без выраженных клинических симптомов, но сопровождается накоплением вируса в легких и появлением антител. ВПГЧ являются распространенными возбудителями острых респираторных заболеваний, которые у взрослых протекают нередко с явлениями ларингита, а у детей – более

тяжело, у них часто развивается интоксикация. Вирусы типов 1 и 2 вызывают круп, типа 3 – бронхиолит и очаговую пневмонию. Инфекции, вызванные ВПГЧ-3, протекают наиболее тяжело, особенно у детей первого года жизни, и по летальности занимают второе место после инфекций, вызванных респираторно-синтициальным вирусом. Инфекции, обусловленные ВПГЧ-4, встречаются реже и протекают легче. Вирусы вызывают локальные вспышки, чаще в осенне-зимне-весенний период. Они передаются воздушно-капельным путем, выделяются больным во внешнюю среду в первые 3–10 дней после начала заболевания. Инкубационный период заболеваний длится 3–6 дней, встречаются на всем земном шаре, но удельный вес их среди острых респираторных заболеваний в странах умеренного климата выше, чем в странах экваториальной зоны.

Источник парагриппа – больной человек, особенно на 2–3 сут болезни. Заражение происходит аэрогенно. Основной путь передачи вируса – воздушно-капельный. Возможен также контактно-бытовой путь. Заболевание отличается широким распространением и контагиозностью. Чаще от больных выделяют ВПГЧ-1, ВПГЧ-2 и ВПГЧ-3 [3, 20, 21].

Патогенез и клиническая картина. Входные ворота инфекции – верхние дыхательные пути. Вирусы адсорбируются на клетках цилиндрического эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей, внедряются в них и размножаются, разрушая клетки. Развивается отек слизистой оболочки гортани. Патологический процесс быстро спускается в нижние отделы респираторного тракта. Вирусемия кратковременна. Вирусы вызывают вторичный иммунодефицит, способствующий развитию бактериальных осложнений.

После инкубационного периода (3–6 дней) повышается температура, появляются слабость, насморк, боль в горле, охриплость и сухой грубый кашель. Лихорадка длится от 1 до 14 сут. ВПГЧ-1 и ВПГЧ-2 являются частой причиной крупа (острого ларинготрахеобронхита у детей). ВПГЧ-3 вызывает очаговую пневмонию. Менее агрессивен ВПГЧ-4. У взрослых заболевание обычно протекает, как ларингит.

Иммунитет. Иммунитет после перенесенного заболевания обусловлен присутствием сывороточных IgG и секреторных IgA, однако он непрочный и непродолжительный. Возможны реинфекции, вызванные теми же типами вируса.

Микробиологическая диагностика. Лабораторная диагностика осуществляется путем выявления специфического антигена в клетках

эпителия слизистой оболочки носовых ходов и носоглотки в ИФ и ИФА, выделения вируса и определения прироста антител в парных сыворотках переболевших в РТГадс и РН в культуре клеток. От больного берут слизь или смыв из дыхательных путей и мокроту. С помощью РИФ в эпителиальных клетках носоглотки выявляют антигены вируса. Вирус выделяют на культуре клеток Нер-2. Индикацию проводят по цитопатическому действию вирусов, РГА и по реакции гемадсорбции, наиболее выраженной у ВПГЧ-1,2,3 (их раньше называли гемадсорбирующими). Идентификацию осуществляют с помощью РТГА, РСК, РН. С помощью серологического метода, применяя РТГА, РСК или РН, можно выявлять как антигены вируса, так и антитела в парных сыворотках больного.

Лечение. Проводят симптоматическую терапию. Возможно использование арбидола, интерферона, других иммуномодуляторов. Методы специфической профилактики не разработаны [11, 21].

Вирус парагриппа типа 1

Некоторые штаммы адаптированы к куриному эмбриону. В культуре клеток почек обезьян вирус оказывает слабое ЦПД и выявляется только в РГадс. Вирус вызывает у детей ларингиты с явлениями ложного крупа, насморк, фарингиты, бронхиты, а также пневмонии. У взрослых обычно отмечаются легкие респираторные заболевания, сопровождающиеся насморком. К этому же типу относится вирус Сендай, имеющий общий антиген с вирусом парагриппа. Вирус Сендай патогенен для животных (мышей, свиней и других), но непатогенен для человека. В отличие от других вирусов, парагриппа вирус Сендай хорошо размножается в куриных эмбрионах, а в культуре ткани оказывает четкое ЦПД.

Вирус парагриппа типа 2

К этой группе относится вирус, вызывающий круп (roup-associated virus, СА-вирус). Он хорошо размножается в разных культурах клеток – почек обезьян, легких и амниона человека, а также HeLa, вызывая характерный цитопатический эффект, заключающийся в слиянии клеток и образовании синцития. Вирус агглютинирует эритроциты цыплят и человека группы 0 лучше при температуре 4 °С, чем при температуре 37 °С.

Вирус имеет общий антиген с вирусом паротита. Вирус парагриппа типа 3 размножается в первичных и некоторых перевиваемых культурах клеток почки обезьяны с образованием симпластов. Вызывает тяжелые респираторные заболевания с поражением дыхательных путей. Вирусы выделяют из смывов носоглотки путем заражения

культуры клеток почки обезьяны и человека и обнаруживают по РГадс и ЦПД. Сходный вирус вызывает респираторное заболевание у крупного рогатого скота [2].

2.2. Респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус)

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) вызывает заболевания нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста. Свое название вирус получил в результате специфического ЦПД в культуре клеток, ведущего к образованию симпластов и синцитиев. РСВ относится к семейству Paramyxoviridae. Этот вирус классифицируется как отдельный род (*Pneumovirus*), куда входят вирусы пневмонии мышей. Сходны, но не идентичны с РС-вирусами человека РС-вирусы рогатого скота. Эти вирусы в естественных условиях поражают молодняк крупного рогатого скота, вызывая у них тяжелые респираторные заболевания, часто осложняющиеся пневмониями. Вирусы размножаются в культуре клеток почек эмбрионов крупного рогатого скота. Первый штамм РС-вирусов был выделен в 1956 г. от шимпанзе с респираторным заболеванием и был назван «вирус насморка обезьян». Затем Р. Ченок с соавторами в 1957 г. выделили сходные штаммы от больных детей и показали, что вирус может вызывать респираторное заболевание у человека.

Структура и антигенные свойства. Вирус имеет сферическую форму, но отличается от других парамиксовирусов большей полиморфностью, диаметр частиц в среднем 120–200 нм. На поверхности вириона имеются шипики большей длины, чем у других представителей семейства (12–16 нм), которые по форме напоминают бутылки. Нуклеокапсид имеет меньший диаметр, чем у других парамиксовирусов (10–13,5 нм). Шаг спирали – 6,5–7 нм. Вирионы имеют плавучую плотность в хлориде цезия 1,23 г/см³. Геном имеет типичное для парамиксовирусов строение и представлен однонитчатой «минус-нитевой» РНК с молекулярной массой $5 \times 10^6 - 5,6 - 10^6$. В зараженных клетках образуется 10 классов иРНК, кодирующих более 10 белков. Семь белков являются структурными; в составе нуклеокапсида находятся белки N, P и L (вирусная РНК-полимераза), в составе липопротеидной оболочки два гликопротеида, G и F (белок слияния), а на внутренней поверхности оболочки белок M и белок K с молекулярной массой $22 \cdot 10^3$. Два белка с молекулярной массой $11 - 10^3$ и $14 - 10^3$ являются неструктурными.

В отличие от других парамиксовирусов, у РС-вирусов не выявлено ни гемагглютиниана, ни нейраминидазы. На липопротеиновой оболочке расположены гликопротеиновые шипы, отвечающие за связь с рецепторами клетки (гликопротеин G) и слияние с мембранами клетки (гликопротеин F). В результате вызванного вирусом слияния клеток образуется синцитий. По поверхностному антигену можно различить три серотипа РСВ. Вирус исключительно лабилен и разрушается при замораживании и оттаивании, а также при обработке эфиром и детергентами. Он хорошо размножается в перевиваемых клеточных линиях HeLa, Hep-2, KB, BSC-1, FL и других с образованием синцития, в ряде культур формирует бляшки. Вирус патогенен для человека и обезьян. Наибольшую опасность вирус представляет для детей первых 6 мес. жизни, у которых он вызывает тяжелые поражения нижних отделов дыхательных путей (бронхиты, бронхиолиты, пневмонии). К 2 годам примерно у половины, а к 3 годам у 90 % детского населения появляются вируснейтрализующие антитела. Частота РС-вирусных инфекций среди острых респираторных заболеваний колеблется от 3 до 16 %. Вспышки инфекции возникают в осенне-зимний период. Известны два серотипа вируса. Вирус попадает в организм воздушно-капельным путем. Инкубационный период 3–5 дней. Размножение происходит в эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей, и патологический процесс быстро распространяется на нижние дыхательные пути. У переболевших появляются антитела в сыворотке и отделяемом слизистой оболочки носа, представленные иммуноглобулинами класса А. Секреторные антитела являются важным фактором иммунитета при РС-инфекции.

Культивирование. РСВ культивируют на перевиваемых культурах клеток и первичных культурах почек обезьян. В качестве модели можно использовать обезьян.

Резистентность. РСВ, как и многие парамиксовирусы, очень чувствителен к факторам окружающей среды, где они погибают через 6 ч.

Эпидемиология. Источником заражения является больной или вирусоноситель. Механизм инфицирования респираторный. Пути передачи – воздушно-капельный (при кашле, чиханье) и контактно-бытовой (через руки, белье, игрушки и другие предметы). Заболевание широко распространено (особенно среди детей) и высококонтагиозно. Наиболее опасен РСВ для детей первых 6 мес. жизни – у них развиваются тяжелые бронхиолиты и пневмония. Старшие дети и взрослые переносят заболевание не так тяжело.

Патогенез и клиническая картина. Инкубационный период составляет 4–5 сут. Вирусы, проникнув в эпителиальные клетки верхних дыхательных путей, вызывают их гибель. Вирус размножается в эпителиальных клетках дыхательных путей, процесс быстро распространяется и на их нижние отделы. Развивается отек, утолщается стенка бронха, закупоривается просвет бронхов слизью и клетками слущенного эпителия. Образуются иммунные комплексы, обуславливающие иммунопатологические реакции. Патологический процесс быстро распространяется на нижние дыхательные пути. Развиваются вторичные бактериальные инфекции с признаками трахеобронхита и пневмонии. Наиболее тяжело заболевание протекает при преобладании Th2-иммунного ответа с высоким уровнем в крови IgA и IgE.

Особенно тяжело респираторно-синцитиальная инфекция протекает у детей первых шести месяцев жизни в виде бронхита, бронхиолита, пневмонии. У 75 % детей трехлетнего возраста обнаруживаются антитела к вирусу.

Иммунитет. У переболевших развивается непродолжительный иммунитет. Возможны рецидивы, но с более легким течением. Защитное значение имеют IgA слизистых оболочек, сывороточные антитела и Т-лимфоциты.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования является отделяемое носоглотки, которое берут сухими марлевыми тампонами с задней стенки глотки. У погибших детей исследуют ткань легких, трахеи и бронхов. Материал не замораживают в связи с высокой лабильностью вируса и используют как можно раньше после взятия. Быстрая диагностика заболевания заключается в выявлении специфического антигена в отделяемом носоглотки с помощью ИФ. У детей, погибших от пневмонии или бронхиолита, в эпителии слизистой оболочки бронхов обнаруживаются многоядерные клетки и синцитий. Специфический антиген выявляют в цитоплазме эпителия слизистой оболочки носоглотки в первые 2 дня после заболевания и в течение 1–1,5 недели болезни. В период вспышек положительная ИФ наблюдается более чем в 50 % случаев. Вирус выделяют в культурах клеток HeLa, Hep-2, KB, FL, в первичных и перевиваемых клетках почек эмбриона человека и морских свинок. Через 24–48 ч после заражения появляются гигантские многоядерные клетки и синцитий, содержащие цитоплазматические включения, через 4–5 дней клетки полностью разрушаются. Вирус выделяют за сутки до появления симптомов заболевания и в течение 10–14 дней в пе-

риод болезни. Для идентификации вируса используют ИФ, РН в культуре клеток и РСК. Серологическая диагностика проводится в РСК и РН в культуре клеток. Более чувствительной является РН, что позволяет диагностировать РС-инфекцию в 70–80 % случаев. Однако у детей первых 6 мес. жизни имеются материнские антитела в титре до 1:320, и поэтому прирост антител у них может не обнаруживаться. Поэтому у таких детей диагностика основана на обнаружении специфического антигена в эпителии слизистой оболочки носоглотки с помощью ИФ и ИФА.

Лечение. При РСВ-инфекции применяют иммуномодуляторы и рибавирин. Для пассивной иммунизации возможно применение анти-РСВ-иммуноглобулина.

Специфическая профилактика респираторно-синцитиальной инфекции не разработана [2, 8, 11, 13].

2.3. Вирус кори

Корь (лат. *morbilli*) – острое вирусное заболевание преимущественно детского возраста, характеризующееся общей интоксикацией, повышением температуры, катаром слизистых оболочек дыхательных путей и макулопапулезной сыпью.

К роду *Morbillivirus* относится вирус кори, а также вирусы чумы собак и рогатого скота. Впервые вирус был выделен в 1954 г. Дж. Эндерсом с соавторами и Пибсом в культуре клеток почек обезьян.

Морфология. Морфология вируса кори типична для парамиксовирусов. Диаметр вирионов 120–250 нм, спирали нуклеокапсида – 17 нм, шаг спирали – 4,5 нм. Вирус имеет липопротеидную оболочку, в которую встроены с наружной стороны гликопротеиды – гемагглютинин, F-белок. Отличием от других парамиксовирусов является отсутствие нейраминидазы. В составе вируса находятся шесть белков с молекулярными массами от $37 \cdot 10^3$ до $200 \cdot 10^3$; помимо двух гликопротеидов, белки нуклеокапсида Р и NP, РНК-полимераза (L-белок) и М-белок. Геном представлен однонитчатой «минус-нитевой» РНК.

Вирус содержит несколько антигенов. Антигены наружной оболочки могут быть отделены от антигенов сердцевины при разрушении очищенного вируса жирорастворителями или детергентами. Вирус имеет общие антигенные детерминанты с вирусом чумы собак и рогатого скота. У людей, переболевших корью, появляются антитела к указанным вирусам, и, наоборот, у животных после перенесенного заболевания появляются коревые антитела. С помощью моноклональных антител обнаружено несколько серовариантов вируса кори.

Вирус чувствителен к эфиру и детергентам, быстро инактивируется при рН 2,0–4,0, при температуре 56 °С инактивируется в течение 30 мин. В высохших каплях слизи при температуре 12–15 °С он может сохраняться несколько дней. Вирус обладает гемагглютинирующей, гемолитической и симпластообразующей активностью; агглютинирует эритроциты обезьян, но не агглютинирует эритроциты кур, морских свинок и других видов животных. Из лабораторных животных к вирусу кори восприимчивы только обезьяны, которые дают типичную клиническую картину коревой инфекции.

Наиболее чувствительными клеточными культурами являются первичные культуры почек обезьяны и эмбриона человека. Вирус может быть адаптирован и к клеткам почки собак, телят, клеткам амниона человека и к перевиваемым культурам клеток человеческого (HeLa, KB, FL) и обезьяньего (Vero, MS, BSC1) происхождения. Он оказывает на клетки характерный цитопатический эффект с образованием гигантских многоядерных клеток-симпластов, включающих до 100 ядер, и синцитиев. В зараженных клетках формируются включения – ацидофильные в цитоплазме, базофильные в ядре. Цитоплазматические включения содержат помимо белков вирусного РНП, неструктурный белок С. Ядерные включения в основном содержат белок С. В зараженных культурах появляется гемадсорбция. Вирусы кори, выделенные в разных географических зонах, антигенно сходны.

Патогенез. Вирус проникает в верхние дыхательные пути и размножается в клетках эпителия слизистой оболочки, носоглотки, трахеи и бронхов. Он попадает в кровь и вызывает поражения эндотелия сосудов. В результате экссудации сыворотки в эндотелий капилляров эпидермиса и локального некроза клеток эндотелия появляется сыпь. В полости рта обнаруживаются пятна Коплика – Филатова – везикулы, образовавшиеся в результате некроза эндотелиальных клеток слизистой оболочки полости рта. Происходит генерализованная гиперплазия лимфоидной ткани, в лимфатических узлах, миндалинах, аденоидах, селезенке обнаруживаются многоядерные гигантские клетки. Они обнаруживаются в кожных поражениях и пятнах Коплика – Филатова.

Клиника. Инкубационный период составляет около 10 дней до момента повышения температуры и 14 дней до появления сыпи. В продромальном периоде инфекция напоминает острое респираторное заболевание и протекает с симптомами поражения верхних дыхательных путей (ринит, фарингит, конъюнктивит). Диагностическим признаком являются пятна Коплика – Филатова на слизистой оболочке щек. Сыпь папулезного характера сначала появляется на коже

головы (в области лба и за ушами), а затем распространяется по всему туловищу и конечностям. Температура держится 7–8 дней. Осложнением кори является пневмония, в раннем периоде заболевания – отек гортани, круп. Редким осложнением (примерно 1 на 2000 случаев) является энцефаломиелит, который обычно возникает у детей старше 8–10 лет.

Иммунитет. После перенесенного заболевания остается прочный (пожизненный) иммунитет. Вирус кори подавляет активность Т-лимфоцитов и вызывает ослабление защитных реакций организма.

Эпидемиология. Корь – одна из самых распространенных инфекционных болезней на земном шаре. Она встречается повсеместно. Заболевания корью регистрируются круглый год, но наибольшее число их приходится на осенне-зимний и весенний периоды. Болеют люди любого возраста, чаще дети 4–5 лет. У детей первых 6 месяцев жизни корь встречается редко. Дети, матери которых в прошлом перенесли корь, до трехмесячного возраста, как правило, ею не болеют.

Определяющим фактором, обуславливающим распространение инфекции, является состояние коллективного иммунитета населения. Вспышки кори возникают при появлении прослойки восприимчивых детей. При попадании вируса в изолированные коллективы, где циркуляции вируса не было, корью заболевают люди всех возрастов. Классическим примером является занос кори на Фарерские острова в 1846 г., когда корью переболело все население, кроме лиц пожилого возраста, заставших последнюю эпидемию кори. В подобных обстоятельствах корь протекает тяжело и смертность достигает 25 %. В основном вспышки кори регистрируются в конце зимы и весной. Источником инфекции является только больной человек. Он становится заразным с последнего дня инкубационного периода и до 4–5-го дня после появления сыпи. Вирус выделяется главным образом в продромальном периоде при дыхании и кашле с каплями слизи.

Лабораторная диагностика. Лабораторная диагностика кори проводится в случае необходимости. Предложена тест-система для идентификации генома вируса кори на основе однопробирочного варианта реакции обратной транскрипции в сочетании с ПЦР (с использованием модифицированной полимеразы). Для выделения вируса исследуемым материалом (слизь из носоглотки, кровь за сутки до появления сыпи) заражают культуры клеток. Идентифицируют вирус с помощью РИФ, РТГА и РН в культурах клеток.

Обычно корь легко диагностируется по клинической картине и наличию пятен Коплика – Филатова, имеющих примерно у 95 %

больных. Быстрая диагностика кори основана на обнаружении методом ИФ специфического антигена в клетках эпидермиса кожи при взятии соскоба из участка сыпи, диагностическим признаком является также обнаружение специфического антигена и многоядерных клеток в отделяемом носоглотки. Широко применяется метод обнаружения антител класса IgM в ИФА с использованием анти-IgM сыворотки. У 97 % больных менее чем через одну неделю после начала заболевания обнаруживают IgM, которые сохраняются в течение 60 дней. Выделение вируса из смывов носоглотки и крови возможно в продромальном периоде и в течение первых суток после появления сыпи. Для выделения вируса используют культуру клеток почек эмбриона человека и перевиваемые культуры L-41, Vero и клеток амниона человека (штамм FL). Культуры почек обезьян также чувствительны к вирусу кори, но реже применяются для выделения вируса в связи с возможной контаминацией обезьяньим кореподобным вирусом. Через 72–96 ч вирус кори вызывает в культуре клеток образование гигантских многоядерных клеток и синцитиев с цитоплазматическими включениями, позже образуются внутриядерные включения, которые не содержат антиген и не флуоресцируют. Включения гомогенны и окружены светлым ореолом. Идентификацию выделенного вируса проводят с помощью ИФ, РТГА, РН в культуре ткани. Антиген обнаруживают через 36–48 ч после заражения культуры ткани, сначала в околядерной области цитоплазмы, затем в составе цитоплазматических включений, а потом он диффузно распределяется во всей цитоплазме.

Серологическая диагностика проводится в РН в культуре клеток, РСК и РТГА. В клетках Нер-1, Нер-2, KB, амниона человека ставят РН, используя вирус, адаптированный к данной культуре и вызывающий в ней выраженные цитопатические изменения. В РСК в качестве антигена применяют экстракт зараженных культур после трехкратного замораживания и оттаивания. РТГА ставят с 0,5 %-й взвесью эритроцитов обезьян при комнатной температуре. Все три реакции имеют одинаковую чувствительность.

Профилактика. Единственный радикальный способ борьбы с корью – вакцинопрофилактика. Для этой цели используют высокоэффективные живые вакцины из аттенуированных штаммов кори (из штамма Л-16 и клона М-5).

Профилактика основана на иммунизации живой вакциной, приготовленной из аттенуированных штаммов вируса. При охвате вакцинацией 90–95 % детей резко снижается заболеваемость и прекра-

щается циркуляция вируса. Однако вакцинированные могут тоже заболеть корью в результате ряда причин: во-первых, в результате вакцинации вакциной, потерявшей иммуногенность; во-вторых, в результате отсутствия иммунитета (иммунитет формируется у 95–97 % вакцинированных). Благодаря вакцинации в ряде стран корь практически ликвидирована (например, в Чехословакии). В очагах кори детям до 2 лет и ослабленным детям старших возрастов вводят противокоревой иммуноглобулин. Необходимо достигнуть вакцинации 98–100 % вновь родившихся детей в возрасте 9–12 мес. Кроме того, необходимо каждые 5–7 лет дополнительно ревакцинировать всех детей в возрасте от 9–10 мес. до 14–16 лет для снижения количества лиц, восприимчивых к кори.

Резистентность. Вирус нестоек, быстро инактивируется в кислой среде, снижает свою активность при температуре 37 °С, при 56 °С погибает через 30 мин, легко разрушается жирорастворителями, детергентами, очень чувствителен к солнечному свету и во внешней среде быстро погибает. Устойчив к низкой температуре (–70 °С). Эти обстоятельства следует учитывать при транспортировке и хранении живой противокоревой вакцины.

Выделение вируса. Лабораторные животные к вирусу кори маловосприимчивы. Только у обезьян вирус вызывает болезнь с характерными клиническими симптомами, причем в естественных условиях обезьяны могут заражаться от людей.

В куриных эмбрионах вирус кори размножается плохо. Для его выделения используют первично-трипсинизированные культуры клеток почек обезьян или эмбрионов человека, в которых вирус при размножении вызывает характерный цитопатический эффект (образование гигантских многоядерных клеток-симпластов и синцитиев и зернистых включений в цитоплазме и ядре). Однако вирус кори может быть адаптирован и к клеточным культурам из почки собак, теллят или к клеткам амниона человека, а также к различным перевиваемым линиям. Вирус может оказывать мутагенное действие на хромосомы клеток [1, 2, 8].

2.4. Вирус эпидемического паротита

Эпидемический паротит (свинка) – острое вирусное заболевание, для которого характерно поражение одной или обеих околоушных слюнных желез, реже других органов. Возбудитель был выделен в 1934 г. К. Джонсоном и Р. Гудпасчером из слюны больного свинкой

путем заражения обезьян в проток слюнной железы. Возбудитель – вирус паротита, относящийся к семейству Paramyxoviridae.

Морфология. Морфологически вирус сходен с другими парамиксовирусами, обладает гемагглютинирующей, гемолитической, нейраминидазной и симпластообразующей активностью. Геном представлен однонитевой нефрагментированной негативной РНК. В составе вириона 8 белков; суперкапсидные белки HN и F выполняют такие же функции, как и у других парамиксовирусов. Вирус хорошо размножается в амниотической полости 7–8-дневных куриных эмбрионов и в культурах клеток, лучше первично-трипсинизированных, с образованием симпластов. Антигенная структура вируса стабильна, никаких серовариантов не описано.

Вирус малоустойчив, разрушается в течение нескольких минут при воздействии жирорастворителей, детергентов, 2 %-го фенола, 1 %-го лизола и других дезинфицирующих веществ. Лабораторные животные к вирусу паротита малочувствительны. Лишь у обезьян путем введения им вируса в проток слюнной железы удается воспроизвести сходное с паротитом человека заболевание.

Эпидемиология паротита. Свинка встречается повсеместно. Источником инфекции является только больной человек (в том числе с бессимптомной формой болезни). Он заразен в течение всего инкубационного периода и первой недели болезни. Больной человек выделяет вирус за два дня до начала болезни и в течение девяти дней болезни. Возбудитель передается воздушно-капельным путем или через загрязненные слюной предметы. Болеют дети 5–15 лет (чаще мальчики), однако могут болеть и взрослые.

Резистентность. Возбудитель паротита чувствителен к факторам окружающей среды. Он инактивируется при нагревании и действии УФ-облучения.

Патогенез и клинические симптомы паротита. Свинка имеет инкубационный период, который составляет в среднем 14–21 день. Вирус проникает из полости рта по стенонову (околоушному) протоку в околоушную слюнную железу, где и происходит в основном его размножение. Возможно, что первичное размножение вируса происходит в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей. Поступая в кровь, вирус может проникнуть в различные органы (яички, яичники, поджелудочную и щитовидную железы, мозг) и вызвать соответствующие осложнения (орхит, менингит, менингоэнцефалит, реже – тиреоидит, полиартрит, нефрит, панкреатит; тяжелые формы орхита могут обусловить последующую половую стерильность). Бо-

лезнь продолжается около недели. Она начинается с повышения температуры, головной боли, недомогания. Наиболее типичные симптомы свинки: воспаление и увеличение околоушных и других слюнных желез, сопровождающееся умеренным повышением температуры. Как правило, в неосложненных случаях свинка заканчивается полным выздоровлением. Очень часто она протекает бессимптомно.

Постинфекционный иммунитет прочный, длительный, повторных заболеваний почти не бывает. Естественный пассивный иммунитет сохраняется в течение первых шести месяцев жизни ребенка.

Лабораторная диагностика паротита. Применяется вирусологическая и серологическая диагностика свинки, используются слюна, моча, спинномозговая жидкость, пунктат желез. Заражают 7–8-дневные куриные эмбрионы или культуры клеток. Вирус идентифицируют с помощью реакций торможения гемагглютинации (гемадсорбции), иммунофлуоресценции, нейтрализации и связывания комплемента. Серологическая диагностика свинки осуществляется на основании нарастания титра IgM- и IgG-антител в парных сыворотках больных с помощью РТГА, ИФА или РСК.

Культивирование вирусов. Культивирование вирусов производят на культуре клеток и курином эмбрионе. Экспериментальная инфекция возможна при инфицировании обезьян вирусосодержащим материалом.

Специфическая профилактика свинки. По мнению Международной службы по ликвидации заболеваний, свинка относится к группе потенциально ликвидируемых болезней. Основным средством для ее ликвидации является создание коллективного иммунитета с помощью живой вакцины, приготовленной из аттенуированного штамма (пассажи на куриных эмбрионах приводят к снижению патогенности вируса для человека). Вакцина вводится подкожно однократно детям первого года жизни, иммунитет столь же стойкий, как и постинфекционный. К категории потенциально ликвидируемых болезней относятся также краснуха и корь. Поэтому для их ликвидации рекомендуется применение трехвалентной вакцины (прививка от кори, краснухи и паротита). Для лечения и поздней профилактики можно использовать специфический иммуноглобулин [2, 11, 12].

3. Риновирусы

Риновирусная инфекция – высококонтагиозное заболевание, поражающее все возрастные группы людей. Риновирусы – РНК-содержащие вирусы семейства Picornaviridae рода Rhinovirus. Последний представлен двумя видами, наиболее часто вызывающими ОРВИ. Риновирусы впервые выделены в 1960 г. от людей, больных острым ринитом. Они являются РНК-содержащими вирусами. Известно более 100 серотипов риновирусов. Многие из них имеют идентичные антигены, ответственные за перекрестные серологические реакции. Они не обладают гемагглютинирующими свойствами.

Вирионы риновирусов имеют сферическую форму и кубический тип симметрии, достигая 20–30 нм в диаметре. Они похожи на энтеровирусы, но в отличие от них теряют свои инфекционные свойства в кислой среде. Хорошо сохраняются при низких температурах.

Риновирусная инфекция характеризуется преимущественно поражением слизистой оболочки носа и глотки. Возбудитель относится к роду риновирусов. Болеют все возрастные группы населения. Заболеваемость регистрируется преимущественно в весенне-осенний период в виде спорадических случаев и небольших вспышек в закрытых коллективах. Рецептором риновирусов является межклеточная адгезивная молекула I (ICAM-I), которая экспрессируется на эпителиальных клетках, фибробластах и эндотелиальных клетках. Риновирусы могут передаваться двумя механизмами: аэрозольным и контактно-бытовым. Проникают в организм через нос, полость рта, конъюнктиву. Процесс начинается в верхних дыхательных путях. Вирус размножается в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа, вызывая катаральное воспаление с резким отеком слизистой оболочки, десквамацией эпителия и обильной секрецией. У детей воспалительный процесс может распространяться на гортань, трахею и бронхи. Инкубационный период продолжается от 1 до 6 дней. Болезнь начинается с чиханья, заложенности носа, иногда небольшого недомогания. Через несколько часов появляются обильные серозные выделения из носа. Возможен сухой кашель. Температура чаще нормальная, реже субфебрильная. При осмотре определяются гиперемия и набухание слизистой оболочки носа, инъекция сосудов склер и конъюнктив, возможна мацерация кожи у носовых отверстий. У детей младшего возраста болезнь может протекать тяжелее, возможны осложнения, вызванные бактериальной флорой. Продолжительность болезни не превышает 7 сут. Прогноз благоприятный [11].

Культивируют вирусы в однослойных и органных культурах клеток. Для культивирования риновирусов используют культуру клеток, приготовленную из фибробластов легких эмбриона человека или эпителия трахеи человека и хорьков. В оптимальных условиях культивирования проявляется ЦПД.

Риновирусы являются патогенными для обезьян.

Иммунитет непродолжительный, типоспецифический. После заболевания сохраняется непродолжительный иммунитет, который определяется не столько сывороточными антителами, сколько секреторными иммуноглобулинами типа IgA.

Лабораторная диагностика основана на выделении вируса в чувствительных культурах клеток. Для выделения вирусов используют клеточные культуры, для идентификации – РН. Для экспресс-диагностики применяется иммунофлюоресцентный метод, который позволяет обнаружить вирусный антиген в цитоплазме эпителиальных клеток слизистой оболочки.

Специфическая профилактика и лечение не разработаны [1, 8, 12].

4. Респираторные коронавирусы

Коронавирусы вызывают поражения органов дыхания, а также желудочно-кишечного тракта, нервной системы. Вирус впервые был выделен в 1965 г. D. Tyrrell от больного острым ринитом. РНК-содержащие вирусы 3 серотипов относятся к семейству *Coronaviridae*, роду *Coronavirus*.

Название происходит от лат. *corona* в связи с наличием на поверхности вирусной частицы выступов булавовидной формы, напоминающих солнечную корону во время затмения. Вирусы вызывают у человека легкие респираторные заболевания, а некоторые штаммы – гастроэнтериты. Наиболее изученными штаммами коронавирусов человека является штамм 229 E, вызывающий энтериты, и адаптированные к клеточным культурам и мышам-сосункам штаммы ОС38 и ОС43, вызывающие респираторные заболевания. Семейство включает также вирусы, патогенные для животных и вызывающие у них гепатиты, гастроэнтериты, энцефалиты (вирусы гепатита мышей, гастроэнтерита свиней и другие). Среди них наиболее хорошо изучен вирус инфекционного бронхита кур (ИБК).

Морфология. Вирионы представляют собой частицы с диаметром от 75 до 160 нм. Они окружены «частоколом» поверхностных булавовидных выступов длиной 12–24 нм и напоминают фигуру солнечной короны. Выступы расположены в два раза реже, чем шипики на поверхности вируса гриппа, легко отламываются при хранении и очистке вирусов, разрушаются бромелайном и трипсином. В сердцевине вириона различают центральное тело и матрикс. Центральное тело представляет собой спиральный нуклеокапсид с диаметром 14–16 нм, образованный нитями диаметром 9 нм. Из всех РНК-вирусов коронавирусы имеют самый большой геном в виде одонитевой нефрагментированной позитивной РНК из 27 000–32 000 п.н. Матрикс расположен между нуклеокапсидом и липопротеидной оболочкой.

Химический состав и физико-химические свойства. В состав вирионов входят РНК, белки, липиды, углеводы. Липиды находятся в составе липопротеидной мембраны, углеводы – в составе гликопротеидов. Коэффициент седиментации вирусов – 390S. Плавающая плотность вирионов в хлориде цезия – 1,18 г/см³, плавающая плотность нуклеокапсида – 1,31 г/см³. Геном представляет одонитчатую линейную РНК с коэффициентом седиментации 60–70S. При нагревании РНК диссоциирует на фрагменты с коэффициентом седиментации 35S и 4S. РНК содержит до 70 полиаденилатовых последовательно-

стей на 3'-конце. Геном коронавируса имеет позитивную полярность, проявляет инфекционную активность.

Белки и антигены. Коронавирусы содержат три группы белков: белок нуклеокапсида с молекулярной массой $50 \cdot 10^3 - 60 \cdot 10^3$, который ассоциирован с геномом и формирует спиральный РНП; белки оболочки, являющиеся гликопротеидами с молекулярной массой $90 \cdot 10^3 - 180 \cdot 10^3$, которые обеспечивают адсорбцию и проникновение вируса в клетку и обуславливают слияние вирусной и клеточной мембран; матриксный белок с молекулярной массой $20 \cdot 10^3 - 35 \cdot 10^3$, находящийся в составе вирусной оболочки и в разной степени гликозилированный. Вирионы агглютинируют эритроциты кур, мышей, крыс, но не агглютинируют эритроциты человека. Нейраминидазной активностью вирионы не обладают и элюминация вируса с эритроцитов имеет иной механизм, чем у вируса гриппа. Коронавирусы человека имеют общие антигены с коронавирусами животных (крупного рогатого скота, мышей, свиней), за исключением вируса инфекционного бронхита кур и некоторых др.

Устойчивость к физическим и химическим факторам. Вирусы чувствительны к эфиру, нагреванию, действию жирорастворителей, детергентов, формальдегида, окислителей, к рН 3,0, прогреванию при температуре 56°C , УФ-лучам. Вирусы относительно устойчивы, во внешней среде сохраняются до 3 ч, в моче и фекалиях – до 2 сут.

Репродукция. Коронавирусы плохо культивируются в лабораторных условиях, и это затрудняет их выделение и изучение. Некоторые штаммы можно культивировать только в органных культурах трахеи эмбриона человека, другие – в культурах ткани кишечника и почек эмбриона человека. Оптимальная температура для роста вируса $33-35^\circ\text{C}$.

Вирусы проникают в клетку путем эндоцитоза, репродукция их происходит в цитоплазме. В зараженных клетках функционируют 7 индивидуальных РНК с общим 3'-концом. Сборка вирионов происходит на мембране эндоплазматической сети с почкованием в цитоплазматические вакуоли, откуда вирусные частицы по каналам эндоплазматической сети попадают на наружную поверхность клетки.

Патогенез и клиника. Коронавирусы вызывают у человека острое респираторное заболевание, наиболее характерным симптомом которого является профузный насморк, обычно без повышения температуры. Но возможны такие заболевания дыхательных путей, как бронхолит и пневмония.

Иммунитет. После перенесенной инфекции обнаруживаются комплементсвязывающие, вируснейтрализующие, преципитирующие

антитела, антигемагглютинин, достигающие максимального уровня к 10–15-му дню заболевания. Наряду с антителами имеют значение и местные механизмы устойчивости.

Эпидемиология. Естественными хозяевами коронавируса являются человек, домашние и дикие животные, у которых они вызывают широко распространенные заболевания.

Заражение от больного человека происходит воздушно-капельным путем; заболеваемость спорадическая. Заболевание высоко контагиозно, часты внутрисемейные и внутрибольничные вспышки. Эпидемические вспышки коронавирусальных инфекций в виде лихорадки, насморка, бронхита и пневмонии отмечаются преимущественно в холодное время года. Респираторные коронавирусы разделяют на три серогруппы. До появления SARS эти вспышки чаще всего вызывал коронавирус HCV-209E.

В ноябре 2002 г. в Китае произошла вспышка болезни, получившей название SARS (англ. Severe Acute Respiratory Syndrome), или тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), или атипичная пневмония. Она была описана в Гонконге К. Урбани. Болезнь стала быстро распространяться и, по данным ВОЗ, на 19 июня 2003 г. в 32 странах было зарегистрировано 8462 случая SARS (больше всего в Китае (7058)). Погибло 804 человека (летальность около 9,5 %). В России зарегистрирован 1 случай. Благодаря предпринятым по инициативе ВОЗ энергичным профилактическим мерам (обязательная госпитализация, изоляция, карантинизация, широкое использование ватно-марлевых масок и т.д.) эпидемия SARS к июню 2003 г. была ликвидирована, однако позднее было выявлено еще несколько случаев заболевания, и опасность повторения эпидемии не исключена. Возбудитель SARS обнаружен в апреле 2003 г. Им оказался коронавирус, не родственник ни одному из известных штаммов этого вируса. Его геномная РНК состоит из 29 727-29 736 п.н. По нуклеотидным последовательностям вирус SARS отличается на 50–60 % от трех известных серогрупп коронавирусов.

Природные носители вируса пока точно не установлены. Ими могут быть крысы, другие грызуны, насекомые. В Китае полагают, что главным носителем его является мелкий хищник виверра азиатская, или восточная (*Viverra zibetha*). Ее разводят в вольерах для продажи, так как мясо высоко ценится гурманами. Основная биологическая особенность вируса – высокая контагиозность, которая во много раз превышает таковую вирусов возбудителей различных ОРЗ, включая грипп. Причина ее также не ясна.

Культивирование. Коронавирусы репродуцируются в цитоплазме клеток человека и животных – их естественных хозяев. Возможно использование культур клеток эмбриона человека и первичных эпителиальных клеток. Оптимальная температура культивирования 33–35 °С. Внутриклеточные включения не образуются.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования является отделяемое носоглотки, из которого вирус выделяют на органных культурах трахеи и бронхов эмбриона человека. Однако в связи с трудностью культивирования вируса основным методом является серологическая диагностика. Определение прироста антител в парных сыворотках крови больных проводят в РСК, РИ в органных культурах, РТГА и РИГА. В реакциях используют эталонные диагностические препараты, полученные из штаммов, адаптированных к росту в культурах ткани или обладающих гемагглютинирующей активностью (для постановки РТГА). Лечение симптоматическое, специфическая профилактика не разработана [2, 8, 11].

5. Респираторные реовирусы

Реовирусы – безоболочечные вирусы семейства Reoviridae, содержащие двунитевую фрагментированную РНК. Семейство включает более 500 представителей и содержит 12 родов, из которых медицинское значение имеют Orthoreovirus, Orbivirus, Coltivirus, Rotavirus и Seadornavirus. Среди них имеются кишечные и респираторные вирусы, а также некоторые арбовирусы. Род Orthoreovirus представлен вирусами 5 серотипов. Они широко распространены, выделяются от людей, млекопитающих в норме или при инфекциях ЖКТ и респираторного тракта.

Название семейства расшифровывается согласно первым буквам английских слов: *respiratory enteric orphan viruses* – респираторные, кишечные вирусы-«сироты», *orphan* – сирота, поскольку первоначально роль вирусов в патологии была неизвестна.

Многочисленные представители этого семейства широко распространены в природе. Они поражают как млекопитающих, так и птиц, насекомых и растения. Патогенные для человека реовирусы относятся к трем родам: собственно реовирусы, ротавирусы, орбивирусы. Они объединены в одно семейство на основании структуры вириона, в котором содержится двунитевая фрагментированная РНК, окруженная капсидом с двухслойной оболочкой (внутренний и наружный капсид). Реовирусы впервые выделены в 1959 г.

Морфология. Вирионы имеют диаметр 60–70 нм и состоят из двунитчатой РНК, покрытой двумя капсидными белковыми оболочками – внутренней и наружной. Капсид имеет икосаэдральную симметрию. Наружный капсид состоит из 32 капсомеров с диаметром 18 нм, он может быть удален путем обработки химотрипсином или детергентами. Частица с удаленным наружным капсидом называется сердцевиной. Она имеет 12 пятиугольных фасеток, образованных капсомерами внутреннего капсида, в центре которых находятся отростки диаметром 10 нм с внутренним каналом, через него выходят наружу вновь синтезированные молекулы иРНК.

Химический состав и физико-химические свойства. Вирионы содержат РНК (14 % от их массы) и белки. В сердцевине вирионов имеются 3000 молекул одонитчатых олигонуклеотидов, которые составляют 25 % от всей РНК. Липиды отсутствуют. Углеводы входят в состав гликопротеидов, находящихся в составе наружного капсида. Молекулярная масса вирионов $130 \cdot 10^6$, коэффициент седиментации 740 S, плавучая плотность в хлориде цезия 1,36–1,39 г/см³. Геном рео-

вирусов состоит из 10 фрагментов двунигчатой РНК. Каждый фрагмент РНК представляет собой отдельный ген. Для возникновения инфекционного процесса необходимо наличие всех фрагментов РНК.

Белки, антигены. Восемь полипептидов являются структурными белками и обозначаются греческими буквами: XI, X2 и X3 (1400–1500 аминокислотных остатков); p1 и p2 (700–800 аминокислотных остатков); a1, a2 и a3 (350–400 аминокислотных остатков). Пять полипептидов входят в состав сердцевин, три – в состав наружного капсида. Белок a1 обеспечивает специфическое связывание с клеточными рецепторами и определяет тропизм вируса к определенным клеткам. Этот же белок является вирусным гемагглютинином. Он представляет собой основной типоспецифический антиген. Тем не менее количество этого белка на поверхности вирионов мало – 24 молекулы на вирусную частицу и 1 % от сухой массы всех белков. Белок p1 обеспечивает проникновение вируса в клетку и его распространение в организме. Этот белок образуется путем протеолитического нарезания белка p1. В наибольшем количестве на поверхности вируса представлен белок a3, однако функции его точно не установлены.

Известны три серотипа реовирусов человека. Они имеют общий комплементсвязывающий и типоспецифические антигены. Вирусы всех трех серотипов агглютинируют эритроциты человека группы 0, а вирус третьего серотипа, кроме того, и эритроциты крупного рогатого скота. В сердцевине вирионов имеется РНК-зависимая РНК-транскриптаза, которая становится активной после удаления наружного капсида. Имеются также фосфогидролаза, гуанилтрансфераза и метилтрансфераза (ферменты для синтеза «шапочки») [2].

Устойчивость к физическим и химическим агентам. Вирусы устойчивы к прогреванию при температуре 56 °С в течение 2 ч, стабильны при рН 2,2–8,0, устойчивы к эфиру, детергентам. Относительно устойчивы они и к действию ряда химических веществ, включая 3 %-й раствор формалина и 1 %-й раствор перекиси водорода.

Репродукция. Вирус проникает в клетку посредством эндоцитоза и транспортируется в лизосомы. В лизосомах клеточные протеолитические ферменты типа химотрипсина разрушают наружный капсид, и геном начинает функционировать в составе модифицированных сердцевин. Транскрибируется преимущественно одна нить генома с образованием большого количества «плюс-нитей», которые выходят через центральные каналы. Снабженные «шапочкой» и полиаденилатовой последовательностью «плюс-нити» функционируют, как и РНК. Другие «плюс-нити» участвуют в репликации и входят в состав вновь

синтезированных молекул генома. Транскрипция и репликация в зараженной клетке строго регулируются. В процессе транскрипции образуются ранние и поздние иРНК. Ранние иРНК синтезируются с 4 фрагментов РНК, поздние иРНК – со всех 10 фрагментов генома. Каждый фрагмент кодирует один полипептид, однако некоторые продукты трансляции нарезаются с образованием двух зрелых белков. Транскрипция, репликация и сборка вирусных частиц осуществляются в специальных участках в цитоплазме – «фабриках». Вирус выходит из клетки при ее гибели.

Реовирусы хорошо размножаются в культурах клеток разного происхождения – клетки почек обезьян, фибробласты эмбриона человека, перевиваемые линии клеток; ЦПД заключается в образовании округленных зернистых клеток и напоминает картину неспецифической дегенерации. В клетках образуются ацидофильные включения в околоядерной зоне цитоплазмы, содержащие вирусспецифические компоненты и зрелые вирионы и соответствующие «фабрикам», где происходит репродукция вируса. Реовирусы имеют широкий круг хозяев. Они выделены от крупного рогатого скота, обезьян, собак, кур, мышей, диких птиц, москитов. Антитела к вирусу обнаружены у многих животных.

Патогенез и клиника. Вирус размножается в эпителии слизистой оболочки носоглотки и кишечника. При попадании в кишечник он взаимодействует со специализированными эпителиальными клетками в микроскладках над групповыми лимфатическими фолликулами – М-клетками, которые транспортируют вирус к лимфоидной ткани. Транспорт реовирусов через М-клетки, по-видимому, осуществляют клеточные лизосомы. Из групповых лимфатических фолликулов вирус попадает в брыжеечные лимфатические узлы, откуда в селезенку, через лимфатическую систему попадает в кровь.

У взрослых заболевание часто протекает бессимптомно, у детей реовирусы вызывают катаральные воспаления верхних дыхательных путей или тонкого кишечника. Инфекция характеризуется появлением лихорадки, воспалением верхних дыхательных путей (ринит, фарингит), конъюнктивитом, поносом. Реже наблюдаются пневмония, герпангина, миокардит. Известны смертельные случаи заболевания среди новорожденных и детей раннего возраста. Особенно тяжело протекает инфекция у новорожденных и детей до 6-месячного возраста, у которых возникают пневмония и энцефалит. Доказана способность реовирусов проходить через планцету и оказывать эмбриопатическое действие [4].

Иммунитет. Клинически выраженная и инаппарантная инфекция сопровождаются появлением специфических антител. Вируснейтрализующие антитела ко всем трем типам вируса обнаруживаются почти в 100 % случаев. К 25–30 годам жизни большинство населения имеют антитела ко всем трем типам вируса, что свидетельствует о его широкой циркуляции.

Эпидемиология. Реовирусы способны в естественных условиях вызывать заболевание у различных животных: грызунов, кошек, собак, крупного рогатого скота, свиней, овец, обезьян. Распространено бессимптомное носительство вируса. Выделенные от человека и животных реовирусы идентичны по антигенным и биологическим свойствам, что закономерно ставит вопрос о роли животных в инфицировании человека.

Основной путь передачи – воздушно-капельный. По-видимому, важное значение имеет и алиментарный способ заражения, особенно с инфицированными пищевыми продуктами.

Реовирусы примерно в такой же степени, как и энтеровирусы, устойчивы к физическим и химическим факторам [4].

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования являются смывы носоглотки и фекалии больных.

Из фекалий вирусы выделяют чаще, чем из смывов носоглотки. В летальных случаях используют кровь, легкие, печень, мозг, почки погибших.

Выделение вируса. Вирусы выделяют в первичных и перевиваемых культурах человека и животных (почек обезьян, фибробластов эмбриона человека, HeLa, Нер-2 и др.). Сыворотку животных к зараженным культурам не добавляют в связи с возможным содержанием в ней антител к реовирусу. Цитопатический эффект может проявиться через длительный период – 2–3 недели после заражения. Он характеризуется появлением дегенерировавших клеток, которые не слущиваются со стекла, а сохраняют связь с монослоем, прикрепляясь к нему отростками.

Вирус можно выделить путем заражения мышей-сосунков в мозг, подкожно, внутрибрюшинно, интраназально. Через 5–12 дней наступает гибель животных. Однако чаще используют культуры клеток, так как мыши менее чувствительны к вирусу и могут спонтанно быть инфицированы реовирусами. Идентификацию вирусов проводят в РН и в РТГА с использованием эритроцитов человека 0 группы и крупного рогатого скота; применяют эталонные типо-

специфические сыворотки. Неспецифические ингибиторы из сывороток удаляют обработкой каолином, а изогемагглютинины – 50 %-й взвесью эритроцитов человека группы 0.

Лабораторная диагностика. Нарастание антител в парных сыворотках определяют в РТГА, используя в качестве антигена культуральную жидкость зараженных культур клеток после полной дегенерации клеточной культуры.

Профилактика. Специальные меры профилактики не разработаны [2].

6. Респираторные аденовирусы

Первые представители аденовирусов были выделены в 1953–1954 гг. У. Роу путем заражения культур клеток материалом миндалин, аденоидов (отсюда и название семейства) и смывами из зева больных заболеваниями дыхательных путей. Семейство Adenoviridae разделяется на два рода: Mastadenovirus – аденовирусы млекопитающих, он включает аденовирусы человека (41 серовариант), обезьян (24 сероварианта), а также крупного рогатого скота, лошадей, овец, свиней, собак, мышей, земноводных; и Aviadenovirus – аденовирусы птиц (9 серовариантов).

Морфология. Гексон построен из 3–6 молекул белка II, составляющего около 50 % от всех белков вириона. Группы из девяти гексонов связаны с двумя дополнительными минорными белками (VIII и IX). На двенадцати вершинах икосаэдра имеются булавовидные выступы длиной от 8 до 30 нм с головкой на конце величиной 4 нм. Они отходят от вершин двенадцати капсомеров, имеющих пять соседних. Эти капсомеры вместе с выступами называются пентонами, капсомеры – основанием пентонов, нити – фибрами. Внутри капсида находится сердцевина с диаметров 66 нм, представляющая правильно организованную структуру из 12 петель. Вершины петель совпадают с вершинами капсида, и на срезе вириона сердцевина образует фигуру, подобную цветку. Петли образованы дезоксирибонуклеопротеидом, состоящим из ДНК и ассоциированным с ним белком VII. Второй внутренний белок V находится на наружной поверхности петель. В сердцевине локализуются также белки VI, X.

Химический состав и физико-химические свойства. Вирионы содержат ДНК и белки. Среди белков есть гликопротеиды в составе фибров. ДНК составляет 12–13 % от сухой массы, капсидные белки – 60 %, внутренние белки – 12–20 %. В вирионах нет липидов.

Геном аденовирусов представляет двунитчатую линейную ДНК с молекулярной массой $20 \cdot 10^6 - 25 \cdot 10^6$ (чаще $22 \cdot 10^6$). ДНК содержит терминальные инвертированные повторы длиной 100–140 нуклеотидных пар, позволяющие образовывать кольцевые молекулы. На 5'-концах обеих нитей ДНК находится ковалентно связанный с остатком дезоксицитидиловой кислоты терминальный белок, который необходим для инициации репликации ДНК: его удаление приводит к значительному снижению инфекционной активности. Аденовирусы, обладающие онкогенными свойствами для животных, по нуклеотидному составу ДНК отличаются от неонкогенных вирусов. Для высо-

коонкогенных вирусов содержание ГЦ-пар равно 48–49 %, у малоонкогенных – 49–52 %, у неонкогенных – 56–59 %. За функцию трансформации клеток ответствен ген, составляющий 12–14 % вирусного генома с левой стороны.

Белки, антигены. Белки составляют 86–88 % массы вириона, число их более 20 с молекулярной массой от $7 \cdot 10^3$ до $110 \cdot 10^3$. В составе вириона содержатся как мажорные, так и минорные белки. В вирионе имеется не менее 7 антигенов. Четыре комплементсвязывающих антигена обозначены буквами А, В, С и Р. А-антиген связан с гексоном, В-антиген – с основанием пентона, С-антиген – с фибрами, Р-антиген является внутренним антигеном, освобождающимся при разрушении вириона; этот антиген отличается крайней нестабильностью. А-антиген является группоспецифическим, общим для всех аденовирусов человека. Однако у гексонов имеются и типоспецифические детерминанты. Р-антиген также группоспецифический. По В-антигену, являющемуся подгрупповым антигеном, все аденовирусы человека разделены на 3 подгруппы. С-антиген является типоспецифическим антигеном. Вирусы обладают гемагглютинирующей активностью, которая обусловлена пентоном. По особенности агглютинировать разные виды эритроцитов аденовирусы делятся на 3 подгруппы. Вирусы подгруппы А агглютинируют эритроциты макаков, но не крыс (типы 3, 7, 11, 14, 16, 20, 21, 25, 28). Вирусы подгруппы В агглютинируют эритроциты крыс, но не обезьян (типы 8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 22, 24, 26, 27, 29, 30). Наконец, подгруппа С слабо агглютинирует эритроциты крыс и не агглютинирует эритроциты обезьян (типы 1, 2, 4, 5, 6). Типы 12, 18 и 31 не обладают гемагглютинирующей активностью. РТГА используется для типоспецифической идентификации вирусов.

Устойчивость к физическим и химическим антигенам. Аденовирусы более устойчивы во внешней среде, чем другие вирусы человека. Они устойчивы в пределах рН 5,0–9,0, выдерживают прогревание при температуре 50 °С, до 70 дней сохраняют активность при температуре 4 °С, хранятся без потери активности в замороженном состоянии и при лиофилизации. Поскольку вирусы не содержат липиды, они устойчивы к действию эфира, хлороформа, детергентов [2].

Репродукция. Жизненный цикл аденовирусов при продуктивной инфекции складывается из следующих этапов:

– адсорбция на специфических рецепторах клеточной мембраны с помощью головки фибров;

– проникновение в клетку с помощью механизма рецепторопосредованного эндоцитоза, сопровождающегося частичным «раздеванием» в цитоплазме;

– окончательная депротенинизация генома у ядерной мембраны и проникновение его в ядро;

– синтез ранних мРНК с помощью клеточной РНК-полимеразы;

– синтез ранних вирусспецифических белков;

– репликация геномной вирусной ДНК;

– синтез поздних мРНК;

– синтез поздних вирусных белков;

– морфогенез вирионов и выход их из клетки.

Вирионы прикрепляются фибрами к специфическим рецепторам клетки и проникают в них путем рецепторного эндоцитоза. Раздевание их начинается в цитоплазме и завершается в ядре. Конечным продуктом раздевания является ДНК, ассоциированная на 5'-концах с терминальными белками. Транскрипция генома осуществляется клеточной ДНК-зависимой РНК-полимеразой. В ранней стадии происходит лишь ограниченная транскрипция, которая идет на четырех отдельных участках генома, продуктами ее в основном являются иРНК для неструктурных белков. Поздняя транскрипция идет в направлении, противоположном ранней транскрипции с образованием около 13 классов иРНК. Поздняя транскрипция происходит после синтеза вирусной ДНК и ее продуктами в основном являются иРНК для структурных белков.

Репликация. ДНК происходит в ядрах и обеспечивается клеточными системами синтеза ДНК, а также вирусспецифическими ферментами – продуктами ранней транскрипции. Сборка вирионов происходит в ядрах и является многоступенчатым процессом. Вначале полипептиды образуют мультимерные белковые структуры – фибры и гексоны, затем образуются капсиды и более крупные структуры – незрелые вирионы. Вирионы образуют в ядре кристаллоподобные укладки. В ядре накапливаются и пустые капсиды, в которых нет сердцевины, а также вирионы с меньшим количеством ДНК (неполные формы). Выход вирионов происходит при разрушении клетки. Каждая клетка способна продуцировать около миллиона вирусных частиц, однако лишь небольшое их количество выходит из клетки, а остальные остаются связанными с клеточными ядрами. В ядрах скапливаются вирусспецифические продукты, которые нарушают функцию ядра. В пораженной клетке появляются внутриядерные включения, она округляется и дегенерирует. Инфекционный цикл продолжается 14–24 ч.

Аденовирусы человека по онкогенным свойствам разделяют на 3 группы: А – высокоонкогенные, Б – слабоонкогенные и В – неонкогенные. Некоторые сероварианты аденовирусов человека способны индуцировать злокачественные опухоли при инокуляции различным грызунам. По своим онкогенным свойствам аденовирусы разделяют на высокоонкогенные, слабоонкогенные и неонкогенные. Онкогенные способности находятся в обратной зависимости от содержания Г-Ц пар в ДНК аденовирусов. Основным событием, которое приводит к трансформации клеток (в том числе в их культурах), является интеграция вирусной ДНК в хромосому клетки-хозяина. Молекулярные механизмы онкогенного действия аденовирусов остаются неясными.

Онкогенными свойствами в отношении человека аденовирусы не обладают.

У человека аденовирусы даже при длительной персистенции не вызывают неопластических процессов, и их трансформирующие свойства выявлены в опытах на культурах клеток и лабораторных животных – хомяках, крысах, мышах, кроликах. При трансформации происходит интеграция генома аденовирусов с клеточным геномом. Аденовирусы хорошо размножаются в первичных и перевиваемых культурах клеток различного происхождения, вызывая два типа цитопатических изменений: округление клеток и их скопления, напоминающие гроздь винограда, которые вскоре отслаиваются от стекла, и мелкоклеточную дегенерацию с образованием мелких круглых клеток, диффузно располагающихся по всему слою культуры. В культурах фибробластов цитопатическое действие гораздо слабее, чем в культурах эпителиальных клеток. В зараженных клетках появляются внутриядерные включения.

Патогенез. Аденовирусы размножаются в эпителии слизистой оболочки верхних дыхательных путей; в клетках эпителия появляются характерные внутриядерные базофильные включения и скопления специфических антигенов. Вирус может проникать в легкие, размножаться в эпителии слизистой оболочки бронхов и альвеол и вызывать тяжелые пневмонии. Аденовирусы могут попадать в кишечник и размножаться в эпителии слизистой оболочки кишечника, вызывая гастроэнтериты (серотипы 40 и 41); при этом они в большом количестве выделяются с фекалиями больных. В кишечник вирусы попадают при фекально-оральном пути передачи или заносятся кровью. Аденовирусы поражают лимфоидную ткань: миндалины, аденоиды, регионарные лимфатические узлы. Часто встречается вирусемия.

Клиническая картина. Инкубационный период 6–9 дней. Вирус размножается в эпителиальных клетках верхних дыхательных пу-

тей, слизистой оболочки глаз. Может проникать в легкие, поражать бронхи и альвеолы, вызывать тяжелую пневмонию; характерное биологическое свойство аденовирусов – тропизм к лимфоидной ткани.

Аденовирусные заболевания можно характеризовать как лихорадочные с катаральным воспалением слизистой оболочки дыхательных путей и глаз, сопровождающиеся увеличением подслизистой лимфоидной ткани и регионарных лимфатических узлов. Чаще всего они протекают в виде тонзиллита, фарингита, бронхита, атипичной пневмонии, гриппоподобного заболевания, в форме фаринго-конъюнктивальной лихорадки. Конъюнктивит в одних случаях сопровождает аденовирусное заболевание, в других – основной симптом его [8].

Аденовирусы поражают дыхательный тракт, глаза, лимфоидное кольцо глотки, кишечник, мочевой пузырь, вызывая в разной степени выраженную общую реакцию (лихорадку, интоксикацию), связанную с вирусемией. Наиболее часты поражения дыхательного тракта: риниты, ларингиты, трахеобронхиты, пневмонии, описываемые как фарингоконъюнктивальная лихорадка. При заболеваниях, вызываемых типами 3 и 7, реже типами 1, 2, 5 и 6, преобладающим симптомом является конъюнктивит. Типы 8 и 19 вызывают эпидемический кератоконъюнктивит, типы 11 и 21 – острые геморрагические циститы у детей, типы 40 и 41 – гастроэнтериты. Характерной чертой аденовирусных заболеваний является более длительный инкубационный период по сравнению с таковым других респираторных инфекций (6–9 дней), медленное развитие и длительное течение. Респираторный, конъюнктивальный и кишечный синдромы заболевания могут сочетаться с доминированием одного из них либо встречаться порознь. Вирус способен длительно персистировать в ткани миндалин и аденоидов, периодически вызывая ангины или приводя к развитию хронического тонзиллита. Таким образом, аденовирусные заболевания характеризуются преобладанием респираторного, конъюнктивального или кишечного синдрома.

Иммунитет. Перенесенная аденовирусная инфекция сопровождается выработкой устойчивого типоспецифического иммунитета, который, однако, не защищает от заболевания, вызываемого другим серотипом вируса. Основными протективными антителами являются вируснейтрализующие антитела. У новорожденных материнские антитела исчезают к 6 мес., но уже к 1 году жизни у 50 % детей появляются антитела к нескольким типам вируса. В Москве у детей наиболее часто нейтрализующие антитела обнаруживаются к типам 1 (62 %) и 3 (52 %), реже выявляются антитела к типам 2 и 5, наи-

меньшее количество антител появляется к типам 4, 6, 7, 8, 14, 21. С 7 до 19 лет количество нейтрализующих антител к различным типам увеличиваются. У взрослых антитела имеются к большому числу типов. В сыворотках переболевших обнаруживаются вначале IgM-, затем IgG-антитела, в отделяемом носоглотки – IgA- и IgG-антитела.

Эпидемиология. Аденовирусная инфекция передается воздушно-капельным путем, через предметы обихода, а также через воду в плавательных бассейнах. Возможен фекально-оральный путь заражения. Нет данных о способности аденовирусов животных вызывать заболевания у людей, и, наоборот, аденовирусов человека – у животных. Аденовирусы вызывают спорадические заболевания и локальные эпидемические вспышки. Самая крупная вспышка в нашей стране охватила 6000 человек.

Заболевания имеют осенне-зимнюю сезонность, наблюдаются как спорадические случаи, так и вспышки. Удельный вес аденовирусных заболеваний у детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет составляет более 20 %, у детей старше 3 лет – 12 %, с увеличением возраста удельный вес аденовирусных заболеваний снижается.

Лабораторная диагностика. Материалом для исследования в острой стадии болезни являются отделяемое носоглотки, конъюнктивы и кровь, которые берут в течение первой недели заболевания, и фекалии, полученные в течение 10 дней после начала заболевания. От трупов берут для выделения вирусов кусочки трахеи, бронхов, легких, кишечника, регионарных лимфатических узлов. Материал пересылают и хранят в замороженном состоянии.

Экспресс-диагностика. Специфический антиген в клетках эпителия слизистой оболочки носоглотки выявляют с помощью ИФ, а также РИА и ИФА. Для выявления в стуле кишечных аденовирусов применяют метод МГ. Реакция приобретает большое значение для выявления аденовирусов, которые не культивируются в лабораторных условиях (типы 38–41) и не могут быть выделены из клинических проб.

Вирусологические методы. Аденовирусы размножаются и вызывают цитопатический эффект во многих первичных и перевиваемых культурах клеток, но для их выделения лучше всего использовать первичные культуры почек эмбриона человека или диплоидные линии клеток эмбриона человека, которые являются наиболее чувствительными ко всем типам аденовирусов. К зараженным культурам не добавляют бычью сыворотку, так как она ингибирует репродукцию аденовирусов. Вирусы выявляют по цитопатическому действию,

которое проявится в течение 10–14 дней культивирования. Идентификацию выделенного вируса проводят в РСК с иммунной сывороткой к любому типу аденовируса, типирование вируса – в РН в культуре клеток. Для экономии культур клеток вначале ставят РН со смесями типоспецифических сывороток, а затем – отдельно с каждой сывороткой из смеси, нейтрализовавшей ЦПД вируса. Для титрования аденовирусов, вызывающих мелкоклеточную дегенерацию, используют первично-трипсинизированные культуры клеток почек обезьян, эмбрионов кроликов, морской свинки. Для типирования геммагглютинирующих аденовирусов используют РТГА с эритроцитами обезьян или крыс. С эритроцитами обезьян реакцию проводят при 37 °С, крыс – при комнатной температуре и при 4 °С. Предварительно сыворотки обрабатывают каолином или взвесью эритроцитов для удаления неспецифических ингибиторов.

Серологические методы. Парные сыворотки больных исследуют в РСК с любым типом аденовирусов. При необходимости уточнения типа аденовируса применяют РН. В связи с возможностью появления в сыворотках реконвалесцентов гетерологических нейтрализующих антител для точной расшифровки вспышки требуется выделение вируса от больных и его типирование.

Специфическая профилактика и лечение. При кератитах и кератоконъюнктивитах эффективен интерферон. Против некоторых серовариантов аденовирусов получены живые иммуногенные пероральные вакцины, но они широкого применения не получили. Противоэпидемические мероприятия проводятся такие же, как и при других инфекциях дыхательных путей. Для профилактики кератоконъюнктивита необходимо соблюдение асептических условий при исследовании глаз [2].

7. Вирус краснухи

Краснуха (*устар.* – германская корь, коревая краснуха) – остро-заразное вирусное заболевание, характеризующееся слабо выраженными явлениями общей интоксикации, неярко мелкопятнистой сыпью по всему телу, проявляющееся быстро распространяющейся сыпью на коже, увеличением лимфоузлов (особенно затылочных), обычно незначительным повышением температуры. В 1942 г. австралийский офтальмолог N. Gregg показал особую опасность вируса краснухи для плода при заболевании ею беременных женщин. Он отметил развитие у новорожденных классической триады врожденной краснухи: катаракты, глухоты и пороков сердца. Вирус был выделен в культуре клеток в 1962 г. одновременно двумя группами исследователей – T. Weller и F. Neva и P. Parkman и др.

Таксономическое положение вируса. Вирус краснухи является единственным представителем рода *Rubivirus*, относящегося к семейству *Togaviridae*. Название рода *Rubivirus* происходит от лат. *rubrum* – красный, что связано с покраснением кожи у больных в связи с появлением на ней пятнисто-папулезной сыпи. Тогавирусы (от лат. *toga* – плащ) представляют обширную группу, включающую более 90 вирусов. Семейство содержит четыре рода. Особенностью вируса краснухи является его способность передаваться трансплацентарно при инфекции у беременных женщин и вызывать врожденные уродства и гибель плода. Вирус краснухи, помимо приобретенной краснухи, вызывает врожденную краснуху и прогрессирующий краснушный панэнцефалит.

Морфология. Вирус краснухи является типичным представителем семейства тогавирусов и по основным характеристикам похож на альфа-вирусы. Вирусные частицы имеют сферическую форму с диаметром 60–70 нм, нуклеокапсид с икосаэдральной симметрией с диаметром 30 нм. Вирус содержит липопротеидную оболочку, на поверхности которой находятся шипики длиной 8 нм с утолщением на концах.

Химический состав и физико-химические свойства. Вирус содержит однонитчатую РНК, белки, липиды (до 25 % сухой массы), углеводы в составе гликопротеидов. Коэффициент седиментации вирионов 350 S, плавучая плотность в сахарозе 1,19 г/см³.

Геном представлен однонитчатой «плюс-нитевой» РНК с коэффициентом седиментации 40 S. Порядок генов в геноме NH₂-C-E₂-E₁-COOH.

Белки и антигены. Известны три структурных белка: белок нуклеокапсида С с молекулярной массой 33 000 и два гликопротеида Е1 (молекулярная масса $58 \cdot 10^3$) и Е2 (молекулярная масса 42 000–47 000). Структурные белки транслируются субгеномной и РНК с коэффициентом седиментации 24 S, соответствующей одной трети геномной (коэффициент седиментации 40 S) РНК с 3'-конца. Гликопротеиды являются протективными антигенами, один из них является геммагглютинином, агглютинируя эритроциты 1–3-дневных цыплят и голубей. Имеется один антигенный тип вируса [2].

Устойчивость к физическим и химическим антигенам. Вирус краснухи чувствителен к эфиру и детергентам, нестабилен при низких значениях рН. Он малоустойчив к действию физических и химических факторов, неустойчив в окружающей среде. Вирус инактивируется при 100 °С за 2 мин, а при температуре 56 °С в течение 1 ч. Разрушение вируса происходит под действием органических растворителей, хлорактивных соединений, формалина, УФ-лучей, солнечного света. При низких температурах в замороженном состоянии он сохраняет свою активность годами.

Репродукция. Репродукция вируса пока не изучена. Вирус размножается в первичной культуре клеток амниона человека, перевиваемых культурах клеток почек кролика (КК 13), Vero, ВНК-21 и других с ЦПД, которое проявляется в круглоклеточной дегенерации и появлении гигантских многоядерных клеток. В ряде культур вирус размножается без ЦПД и выявляется по феномену интерференции при заражении культур другими цитопатогенными вирусами (полиомиелита, ЕСНО 11, везикулярного стоматита, ньюкаслской болезни и других). В зараженных клетках образуются цитоплазматические ацидофильные включения. Вирус патогенен для обезьян макак, а некоторые штаммы – и для кроликов.

Патогенез, клиника. У детей до 90 % случаев заболевания протекает без видимых симптомов. У подростков и взрослых краснуха протекает значительно тяжелее. Более выражены лихорадка, явления интоксикации (недомогание, разбитость), отмечается поражение глаз (конъюнктивит). Характерным для взрослых (с большей частотой у женщин) является поражение мелких (фаланговые, пястно-фаланговые) и реже крупных (коленные, локтевые) суставов. В одну из эпидемий частыми были жалобы на боли в яичниках.

Инфекция проявляется увеличением затылочных и заднешейных лимфатических узлов и поражением плода у беременных. Нередко краснуха проявляется только небольшим повышением температуры тела и увеличением лимфатических узлов без появления сыпи.

Краснуха – нетяжелая инфекционная болезнь, которая однако при инфицировании беременных может вызвать серьезную фетопатию (синдром врожденной краснухи – СВК), заканчивающуюся нередко выкидышем или рождением ребенка с различными тяжелыми пороками развития, такими как слепота, глухота, врожденные пороки сердца. При инфицировании в первые 3 мес. беременности инфекция плода наступает в 90 % случаев.

Вирус передается воздушно-капельным путем. Первичное размножение его происходит в шейных лимфатических узлах, откуда вирус примерно через неделю после заражения попадает в кровь. Инкубационный период составляет 1–2 недели. Через 2 недели появляется сыпь. За 7–9 дней до появления сыпи вирус можно обнаружить в отделяемом носоглотки, за неделю и в течение недели после появления сыпи – в крови, при появлении сыпи – в моче и кале. Краснуха протекает как сравнительно легкое инфекционное заболевание. Болеют преимущественно дети младшего возраста, но могут болеть и взрослые.

Заболевание начинается остро. Появляются увеличение и болезненность заднешейных и затылочных лимфоузлов, небольшая слабость, недомогание, умеренная головная боль, температура тела повышается до 38 °С.

Одновременно на лице, через несколько часов на теле наблюдаются обильная сыпь в виде бледно-розовых пятнышек до 1 см круглой или овальной формы, умеренно выраженный сухой кашель, першение, саднение, сухость в горле, небольшой насморк. Повышенная температура тела и сыпь сохраняются 1–3 дня, на несколько дней дольше – увеличение лимфатических узлов. Характерно появление сыпи вначале на коже лица, с последовательным охватом сыпью всего тела. Типичным является припухание затылочных лимфоузлов. Могут отмечаться симптомы острого респираторного заболевания. В целом заболевание у детей протекает легко, осложнения наблюдаются редко. Наиболее грозным осложнением является краснушный (наподобие коревого) энцефалит (воспаление мозга), его частота составляет 1:5000 – 1:6000 случаев.

При заболевании беременных женщин вирус во время вирусемии проходит через плаценту и проникает в ткани плода, приводя к его гибели или тяжелым уродствам. Наибольший риск развития уродств при заражении матери в первом триместре беременности, в период формирования эмбриона, когда уродства возникают в 60 % случаев. Переболевшим краснухой в первые 16 недель беременности рекомендуется ее прерывание. При перенесении заболевания во вто-

ром и третьем триместрах процент врожденных уродств снижается (примерно 25 и 8 % соответственно). Уродства могут проявиться и в отдаленном среднем школьном возрасте.

Тератогенное действие вируса характеризуется триадой симптомов:

- 1) пороки сердца;
- 2) поражение органов зрения (двусторонняя катаракта, глаукома, близорукость и др.);
- 3) поражение органов слуха (глухота является наиболее частым пороком развития).

Дети отстают в росте, массе тела, физическом и умственном развитии. Тератогенное действие обусловлено подавлением митотической активности клеток плода, цитодеструктивным действием вируса, поражением сосудов плаценты.

Иммунитет. Иммунитет после перенесенной инфекции стойкий. Антитела класса IgM появляются при появлении сыпи, достигают максимального уровня через 1–2 недели и исчезают через 2–3 месяца. Антитела класса IgG появляются в первые дни после сыпи и достигают максимального уровня через 2–3 недели. Особенностью иммунитета является относительно высокий титр IgM и относительно низкий – IgG. Обнаружено нарушение клеточного иммунного ответа.

Эпидемиология. Краснуха является типичной антропонозной воздушно-капельной инфекцией, высококонтагиозной для лиц, не имеющих иммунитета. Пик заболеваемости краснухой обычно приходится на весну. Заболевший человек заразен за 7 дней до появления сыпи и до 7–10 дня после высыпания. Высокая заражаемость, отсутствие изоляции больных, большое количество инapparантных форм инфекции способствуют быстрому распространению ее и созданию иммунной прослойки среди населения еще в детском возрасте. Тем не менее женщины детородного возраста в 7 до 30 % случаев являются серонегативными, т.е. не содержат антител к вирусу краснухи.

В XX в. эпидемии наблюдались каждые 6–9 лет, и после каждой эпидемии в последующие 5 лет заболеваемость снижалась, а затем опять возрастала до эпидемического уровня через 6–9 лет после последней крупной вспышки. При краснухе вирус выделяется из слизи носоглотки и верхних дыхательных путей за 1–2 недели до появления сыпи и в течение 2–3 недель после начала высыпания. У внутриутробно зараженных детей вирус может выделяться с мочой и испражнениями в течение 1–1,5 лет [2, 4, 12].

Лабораторная диагностика. Быстрые методы диагностики отсутствуют. Диагностика основана на выделении вируса из клинического материала и обнаружении антител к вирусу. Вирус может быть выделен из отделяемого носоглотки и крови до появления сыпи; из крови, мочи и кала – после появления сыпи. Вирус выделяют путем заражения культур клеток РК 13, Vero, СИКК (клетки роговицы кролика), первичной культуры клеток амниона человека. Идентификацию выделенного вируса проводят в РТГА, а также в РГ по тесту интерференции. Вирус может быть выделен из разных органов новорожденных, внутриутробно зараженных краснухой, путем сокультивирования с чувствительными культурами клеток. При врожденной инфекции вирус длительное время выделяется из кала и мочи больных детей.

Основным методом серодиагностики является определение антител класса IgM, обычно используется ИФ, ИФА или РИА. Для выявления антител IgM применяют анти-IgM антитела (к фрагменту мю), при использовании всех реакций удаляют ревматоидный фактор. Широко применяют определение антигемагглютинирующих антител в РТГА с использованием эритроцитов голубей. Предварительно из сывороток удаляют ингибиторы путем обработки 20 %-м каолином и изогемагглютинины путем обработки 50 %-й взвесью эритроцитов. Используют также ИФА, РРГ. Нарастание антител класса IgG определяют с помощью этих реакций при использовании парных сывороток, взятых через 1–3 дня после появления сыпи (первая сыворотка) и через 1–2 недели после появления сыпи (вторая сыворотка).

Особенности культивирования. Вирус краснухи вызывает развитие цитопатического действия и образование бляшек под агаровым покрытием лишь в некоторых перевиваемых культурах клеток: ВНК-21, Vero и других, а также в первичных культурах клеток из тканей человеческого плода, в которых он вызывает очаговую деструкцию клеточного монослоя и образование цитоплазматических эозинофильных включений. Культивирование в других культурах клеток не вызывает развития цитопатического действия. Поэтому в них вирус обнаруживают по феномену интерференции, при этом в качестве индуктора для суперинфекции используют вирус ЕСНО-11 и вирус везикулярного стоматита, размножение которых в культурах клеток всегда сопровождается развитием цитопатического действия. К вирусу чувствительны куриные и утиные эмбрионы.

Профилактика. Для предупреждения краснухи применяется живая ослабленная вакцина, которая через 20 дней после введения создает невосприимчивость к заболеванию в течение 10 лет.

Существуют убитые и живые вакцины, полученные из аттенуированных штаммов вируса, пассируемых при низкой температуре в культуре клеток почек зеленой мартышки и диплоидных клеток легких эмбриона человека. Существуют ассоциированные препараты в комбинации с вакцинами против кори и эпидемического паротита. ВОЗ поставлена задача снижения частоты синдрома врожденной краснухи к 2010 г. на уровень ниже 1 на 100 тыс. родов живым ребенком. Как уже было указано, для массовой вакцинации против кори, паротита и краснухи применяется живая трехвалентная вакцина.

Беременным женщинам не рекомендуется вводить иммуноглобулин, поскольку он не предупреждает вирусемиию.

Для обеспечения стойкой невосприимчивости к краснухе достаточно одной прививки. Первичная вакцинация рекомендуется всем детям начиная с 12–15 мес. Ревакцинации следует проводить девочкам в возрасте 11–14 лет, у которых нет антител к вирусу краснухи, а также женщинам не позднее чем за 3 мес. до предполагаемой беременности.

Детями вакцинация переносится очень хорошо. У взрослых может отмечаться незначительное увеличение лимфатических узлов и кратковременное небольшое повышение температуры тела.

Беременных женщин вакцинировать нельзя. Кроме того, в течение 3 мес. после прививки беременность нежелательна, так как имеется риск поражения плода вирусом вакцины.

Лечение больных краснухой обычно проводится дома, так же, как больных острыми респираторными вирусными инфекциями.

Изоляция больного краснухой прекращается через 4 дня после появления сыпи. Большинство больных не нуждаются в специальном лечении. Применяются средства для лечения симптомов и осложнений, облегчающие общее состояние. После перенесенного заболевания развивается пожизненный иммунитет, однако его напряженность с возрастом и под воздействием различных обстоятельств может падать. Таким образом, перенесенное в детстве заболевание краснухой не может служить 100 % гарантией от повторного заболевания [1, 2, 8, 12, 13].

Заключение

Вирусы гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) вызывают массовые вспышки заболеваний, принимающие почти ежегодно характер эпидемий. Грипп и ОРВИ остаются практически неконтролируемыми заболеваниями из-за высокой изменчивости антигенной структуры и вирулентности циркулирующих вирусов. Последний пример таких изменений – тяжелый острый респираторный синдром, более известный как атипичная пневмония (SARS), причиной которого является коронавирус, относящийся к группе возбудителей ОРВИ.

Ущерб, наносимый здоровью населения этими инфекциями, огромен. Ежегодно сотни людей умирают от гриппа или сопутствующих ему осложнений. Эпидемиологическая роль различных вирусов неодинакова.

До недавнего времени считалось, что наиболее опасным является грипп типа А. В памяти человечества навсегда останутся 20 млн жертв пандемии гриппа А в 1918 г., известного как «испанка». В последние 20 лет произошли радикальные изменения как самого вируса, так и системы противоэпидемического надзора. Объединенными усилиями эпидемиологов разных стран удалось предотвратить вспышку «куриного вируса» в 1995 г. К сожалению, окончательно ликвидировать грипп, как, например, оспу, в обозримом будущем, по-видимому, не удастся.

Другие возбудители ОРВИ в значительной мере остаются «вещью в себе». Наглядный пример – появление тяжелого острого респираторного синдрома, унесшего тысячи жизней.

Группа возбудителей ОРВИ включает в себя около 10 типов вирусов, относящихся к разным семействам, 5 из которых имеют наибольшее эпидемическое значение. Для всех ОРВИ характерны разнообразные осложнения в виде бронхитов, синуситов, пневмоний, что делает эти инфекции потенциально опасными для жизни.

Раньше в распоряжении врача имелись только разнообразные симптоматические средства, которые устраняли проявления болезни, существенно не влияя на ее причину – вирус. Современный подход предполагает смещение акцента в сторону профилактики и стимуляции естественного иммунитета.

В настоящее время, к сожалению, существует значительный разрыв между возможностями диагностики респираторных вирусных инфекций, предоставляемыми современными методами вирусологии

и молекулярной биологии, и уровнем реализации этих возможностей в наших практических лабораториях. Открытой проблемой остается также этиотропная терапия ОРВИ, поскольку арсенал лекарственных средств, активных против респираторных вирусов, на сегодняшний день ограничен.

По данным ВОЗ, ежегодно ОРВИ болеет каждый третий житель планеты. В России в период эпидемии регистрируется около 30 млн случаев ОРВИ (в том числе в Москве – более 2 млн). Поэтому очевидной становится необходимость качественно новых подходов к профилактике и лечению ОРВИ, ибо даже высокоэффективная вакцинация лишь против гриппа не гарантирует защищенность от всего комплекса ОРВИ.

Список литературы

1. Борисов, Л. Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / Л. Б. Борисов. – М. : Медицинское информационное агентство, 2005. – 736 с.
2. Букринская, А. Г. Вирусология / А. Г. Букринская. – М. : Медицина, 1986. – 336 с.
3. Варич, Н. Л. Дифференцированное включение геномных сегментов в состав реассортантов вируса гриппа А при смешанной инфекции / Н. Л. Варич, А. К. Гительман, А. А. Шилов // Вопросы вирусологии. – 2009. – № 1. – С. 7–11.
4. Воробьев, А. В. Микробиология / А. В. Воробьев, А. С. Быков. – М. : Медицина, 2003. – 336 с.
5. Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф / под ред. В. И. Покровского. – СПб. : Росток, 2005. – 256 с.
6. Деева, Э. Г. Грипп. На пороге эпидемии. Руководство для врачей / Э. Г. Деева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 198 с.
7. Киселев, О. И. Пути эволюции вирусов гриппа типа А: роль белка NS-1 в патогенности / О. И. Киселев / Грипп и гриппоподобные инфекции, включая особо опасные формы гриппозной инфекции. Фундаментальные и прикладные аспекты изучения // Бюллетень проблемной комиссии. – СПб., 2008. – С. 49–63.
8. Коротяев, А. И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология / А. И. Коротяев, С. А. Бабичев. – СПб. : СпецЛит, 2002. – 591 с.
9. Литвинова, О. М. Этиология современного гриппа / О. М. Литвинова, Е. А. Смородинцева, Э. Г. Деева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2001. – № 1. – С. 5–9.
10. Малая медицинская энциклопедия / под ред. акад. РАМН В. И. Покровского. – М. : Медицинская энциклопедия, 1991–1996.
11. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / под ред. В. В. Зверева, М. Н. Бойченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 448 с.
12. Поздеев, О. К. Медицинская микробиология / О. К. Поздеев. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 768 с.
13. Прозоркина, Н. В. Основы микробиологии, вирусологии и иммунологии / Н. В. Прозоркина, П. А. Рубашкина. – М. : Феникс, 2006. – 384 с.
14. Belshe, R. V. The Origins of Pandemic Influenza. – Lessons from the 1918. – Virus // New. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, № 21. – P. 2209–2211.

15. Nicolson, K. G. Influenza / K. G. Nicolson, J. M. Wood, M. Zambon // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 1733–1745.
16. Taubenberger, J. K. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes / J. K. Taubenberger, A. H. Reid, R. M. Lourens et al. // Wafure. – 2005. – Vol. 437. – P. 889–893.
17. Справочник лекарств. – URL: <http://medi.ru/doc/a21022601.htm>
18. Медицинский сервер. – URL: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=895>
19. Молекулярная вирусология. – URL: <http://www.microbiologybytes.com/virology/Orthomyxoviruses.html>
20. Молекулярная вирусология. – URL: <http://www.microbiologybytes.com/virology/Paramyxoviruses.html>
21. Википедия. – URL: <http://ru.wikipedia.org/wiki>

Учебное издание

**Морозова Мария Игоревна,
Мельников Виктор Львович,
Митрофанова Наталья Николаевна**

**Возбудители
острых респираторных
вирусных инфекций**

Редактор *Е. Г. Акимова*
Компьютерная верстка *С. В. Денисовой*
Дизайн обложки *А. А. Стаценко*

Подписано в печать 06.10.15.
Формат 60×84¹/₁₆. Усл. печ. л. 4,65.
Тираж 100. Заказ № 839.

Издательство ПГУ
440026, Пенза, Красная, 40
Тел./факс: (8412) 56-47-33; e-mail: iic@pnzgu.ru