

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
кафедра мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова

ПРОТОКОЛИ ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ З ВІРУСОЛОГІЇ

СТУДЕНТА (КИ) II (III) КУРСУ

_____ ГРУПИ _____ Ф-ТА

П.І.П. _____

ВИКЛАДАЧ _____

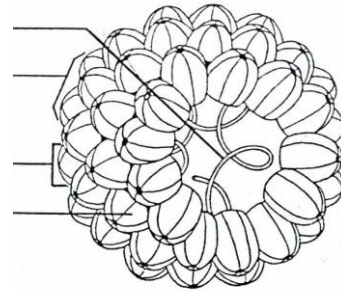
Протокол №1

Тема: *Основні властивості вірусів і сучасні методи діагностики вірусних захворювань.*

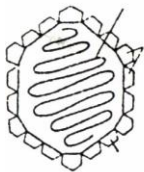
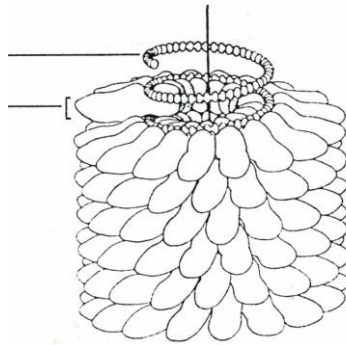
Мета: *Вивчення властивостей вірусів і методів діагностики захворювання, викликаних вірусами.*

1. Вивчення особливостей будови вірусів.

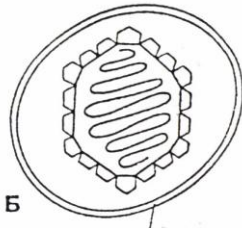
Кубічний тип сіметрії



Спиральний тип сіметрії



A



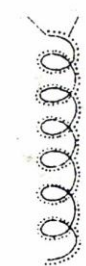
Б

A. _____

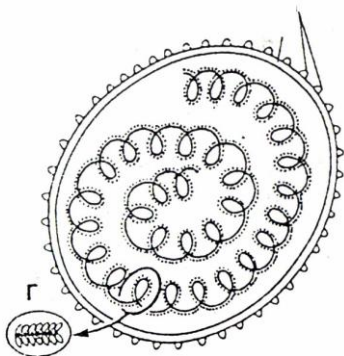
Б. _____

В. _____

Г. _____



В



Г

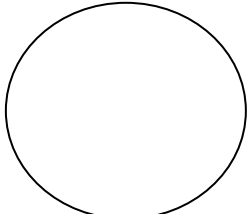
2. Вивчення методів культивування вірусів:

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____

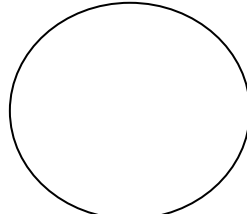
3. Класифікація культур клітини для культивування вірусів:

- 1) _____
- 2) _____
- 3) _____

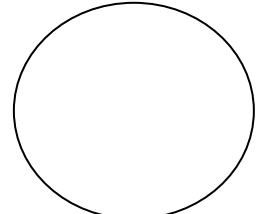
4. Мікроскопія і замалювання демонстраційних препаратів



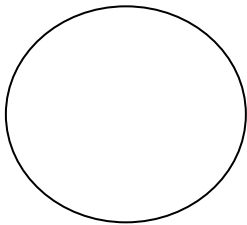
Контроль тканини



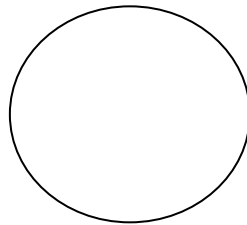
ЦПД – багатоядерність



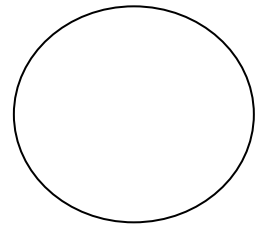
ЦПД – округлення клітин



ЦПД – порушення моношару

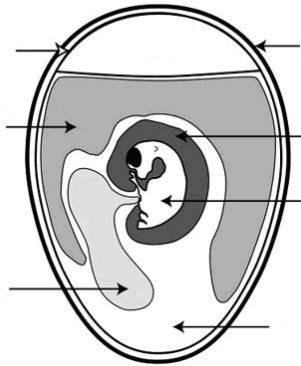


*Цитоплазматичні
включення віруса*



*Тільця Бабеша-Негрі
(Фарб. за Ленцом)*

5. Вивчення будови і методів зараження курячого ембріону.



6. Вивчення методів виявлення вірусних антигенів:

7. Вивчення методів ідентифікації вірусів:

Теоретична частина.

Вперше віруси (від латинського virus - отрута) були описані ботаніком Д.І. Івановським у 1892 р.

Дмитро Йосипович Іванівський будучи студентом Петербурзького університету, провів дослідження з вивчення захворювань тютюну в Бесарабії. Листя тютюну покривалися рисунком, ділянки якого розтікалися, як чорнило на промокашці, і поширювалися з рослини на рослину.

ВІРУСИ - особливе царство ультрамікроскопічних розмірів мікробів, які володіють тільки одним типом нуклеїнових кислот, позбавлені власних систем синтезу білка і мобілізації енергії і є абсолютними внутрішньоклітинними паразитами.

Властивості:

1. Ультрамікроскопічні розміри;
2. Містять нуклеїнову кислоту тільки одного типу (ДНК або РНК);
3. Не здатні до росту та бінарному поділу;
4. Репродукція вірусів - шляхом відтворення себе з власної геномної нуклеїнової кислоти;
5. У вірусів відсутні власні системи мобілізації енергії;
6. Немає власних систем синтезу білка;
7. Є абсолютними внутрішньоклітинними паразитами чутливих до них клітин.

За своєю будовою віруси діляться на 3 типи:

- зі спіральною симетрією ;
- ізометричні віруси з кубічною симетрією;
- з бінарною симетрією - фаги.

Типи взаємодії вірусу з клітиною. Розрізняють три типи взаємодії вірусу з клітиною: продуктивний, абортивний і інтегративний.

Продуктивний тип - Завершується утворенням нового покоління віріонів і загибеллю (лізисом) заражених клітин (цитолітичеська форма). Деякі віруси виходять з клітин, не руйнуючи їх (нецітолітичеська форма).

Абортивний тип - Не закінчується утворенням нових віріонів, оскільки інфекційний процес в клітці переривається на одному з етапів.

Інтегративний тип, або вірогенія - Характеризується інтеграцією вірусної ДНК у вигляді провірусу в хромосому клітини і їх спільним співіснуванням (спільна реплікація).

Репродукція вірусів

Етапи:

1. Адсорбція вірусів на клітині.
2. Проникнення у клітину.
3. Депротейнізація.
4. Синтез компонентів
5. Формування віріона.
6. Вихід віріонів з клітини. Розрізняють два основних типи виходу вірусного потомства з клітини. Перший тип - вибуховий - характеризується одночасним виходом великої кількості вірусів. При цьому клітина швидко гине. Такий спосіб виходу характерний для вірусів, що не

мають суперкапсидної оболонки. Другий тип - брунькування. Він притаманний вірусам, які мають суперкапсидну оболонку. На заключному етапі складання нуклеокапсида складно влаштованих вірусів фіксуються на клітинній плазматичній мембрані, модифікованій вірусними білками, і поступово випинають її. В результаті випинання утворюється «нирка», що містить нуклеокапсид. Потім «нирка» відділяється від клітини. Таким чином, зовнішня оболонка цих вірусів формується в процесі їх виходу з клітки. При такому механізмі клітина може тривалий час продукувати вірус, зберігаючи в тій чи іншій мірі свої основні функції.

КУЛЬТИВУВАННЯ ВІРУСІВ

Проводиться для їх виділення та накопичення з діагностичними цілями для подальшого їх вивчення і для приготування вакцин.

Застосовують три **методи культивування**:

- 1) у культурі клітин;
- 2) у курячому ембріоні;
- 3) в організмі чутливих тварин.

1. культури клітин

Клітинні культури - це штами нормальних тканин людини, тварин, тканин злоякісних пухлин. Їх ріст підтримується послідовними пасажами в живильних середовищах (199, Ігла та ін.), що містять повний набір речовин, необхідних для росту клітин поза організмом.

типи культур клітин

- 1. Первинно-трипсинізовані – отримують із подрібнених тканин людини та тварин шляхом їх обробки трипсином чи іншими ферментами. Витримують лише 5-10 поділів (пасажів).
- 2. Перешеплювані – клітини, які набули здатності до безмежного розмноження, оскільки є похідними пухлин людини та тварин.
- 3. Напівперешеплювані (диплоїдні) – можуть витримувати до 100 пасажів, зберігаючи при цьому вихідний диплоїдний набір хромосом.

Прояви дії вірусів у культурі клітин

У заражених культурах клітин наявність вірусу можна виявити за цитопатичною дією (ЦПД), за утворенням внутрішньо-клітинних включень, бляшок, у реакціях гемадсорбції й гемаглютинації та за кольоровою пробою.

2. курячі ембріони

Вірусовмісний матеріал вводять у порожнину амніона і алантоїсу, жовтковий мішок, на хоріоалантоїсну оболонку чи в тіло 7-12 денного ембріона. Специфічні зміни в курячих ембріонах розвиваються у вигляді вогнищового ураження, дифузного помутніння оболонок, набряку з чисельними виразками, появі пустул, везикул, помутнінням родин порожнин чи загибеллю самого курячого ембріону.

3. лабораторні тварини

Чутливі лабораторні тварини використовувалися на перших етапах розвитку вірусології. У теперішній час вони також використовуються поряд з іншими методами культивування, причому перевага надається новонародженим тваринам, які більш чутливі до вірусної інфекції.

КЛАСИФІКАЦІЯ вірусів

Всі відомі віруси поділяються на 19 родин, з них 7 – ДНК та 12 РНК вмісні віруси.

ВЛАСТИВОСТІ ДНК-ВМІСНИХ ВІРУСІВ

Родина	Віріон		
	форма	розмір, нм	оболонка
Поксвіруси	у вигляді цеглини	300x240x100	є
Герпесвіруси	сферичн.	120-200	є
Аденовіруси	ікосаедр.	70-90	немає
Паповавіруси	ікосаедр.	45-55	немає
Гепаднавіруси	сферичн.	42	є
Парвовіруси	ікосаедр.	18-26	немає

ВЛАСТИВОСТІ РНК-ВМІСНИХ ВІРУСІВ

Родина	Віріон			
	форма	розмір, нм	симетрія нуклеокапсиду та його розм. в нм	оболонка
Пікорнавіруси	ікосаедр.	25-30	ікосаедр, 25-30	немає
Каліцивіруси	сферичн.	35-40	ікосаедр, 35-40	немає
Тогавіруси	сферичн.	60-70	ікосаедр, 28-35	є
Флаворуси	сферичн.	40-50	ікосаедр, 25-30	є
Ортоміксовіруси	сферичн.	80-120	спіральн, 9-15	є
Параміксовіруси	сферичн.	150-300	спіральн, 12-17	є
Коронавіруси	сферичн.	60-220	спіральн, 11-13	є
Аренавіруси	сферичн.	50-300	спіральн.	є
Буньявіруси	сферичн.	90-100	спіральн, 2-2,5	є
Ретровіруси		80-110	не з'ясовано	є
Рабдовіруси	кулеподібна	180x75	спіральн, 5	є
Філовіруси	Нитчаста	800x80	спіральн, 7	є
Реовіруси	Ікосаедр.	60-80	ікосаедр, 45-60	Немає

Примітка: ОН – одноститкова, ДН – двоститкова

Репродукція вірусу в клітинній культурі:

1. **Цитопатична дія (ЦПД)** - морфологічні зміни в клітинах, що культивуються:

- специфічна дегенерація клітин;
- виявлення внутрішньоклітинних включень;
- руйнування пласта клітин;
- округлення клітин;
- утворення синцитію, симпластів;
- багатоядерність

2. **Кольорова проба Солка** - заснована на зміні життєдіяльності еукаріотичної клітини, коли в поживне середовище виділяються продукти клітинного метаболізму і відбувається зсув рН в кислу сторону, про що свідчить зміна кольору середовища з

червоного в жовтий.

3. «+» реакція гемадсорбції - адсорбція еритроцитів на поверхні уражених вірусом клітин з утворенням характерних скупчень
4. «+» реакція гемаглютинації - склеювання еритроцитів при додаванні матеріалу, що містить вірус (є вірус - еритроцити осідають у вигляді "парасольки", нема вірусу - у вигляді "гудзика").
5. **Реакція інтерференції** - визначення репродукції вірусу, який не дає видимої ЦПД
6. **Трансформація** - онкогенні віруси індукують трансформацію клітин з утворенням пухлин
7. РЗК - 1 фаза інкубації суміші шуканого антигену з діагностичною сироваткою і комплементом; 2 фаза - індикаторна - визначення вільного комплементу додаванням гемолітичної системи (еритроцити барана і гемолітична сироватка). При негативній реакції, якщо антиген і антитіло не відповідають один одному, комплемент, залишається вільним і в 2 фазі реакції він приєднується до комплексу еритроцит + гемолітична сироватка, викликаючи гемоліз. Використовується для ретроспективної діагностики багатьох вірусних інфекцій на підставі виявлення специфічних антитіл у парних сироватках крові людей, а також для визначення вірусспецифічних антигенів у різних матеріалах отриманих від хворого.
8. РГГА - заснована на здатності антитіл імунної сироватки нейтралізувати віруси, що у результаті цього процесу втрачають властивості аглютинувати еритроцити. Застосовують для діагностики грипу, кору, краснухи, кліщ енцефаліту й інших вірусів які можуть аглютинувати еритроцити різних тварин.
9. **Твердофазний імуоферментний аналіз.** Належить до основних методів виявлення антитіл окремих класів. Існують різні модифікації методу, але в основі тест-систем для виявлення антитіл є відповідні антигени, адсорбовані на "твердій фазі" - на стінках лунок полістиролових планшетів, на полістиролових булавкоподібних кульках з тримачами, на хроматографічних смужках - стріпах та ін. Антитіла досліджуваної сироватки з'єднуються з цими антигенами і таким способом також фіксуються на "твердій фазі" і не вимиваються промивним розчином. Ці антитіла виявляють за допомогою мічених ферментом сироваток проти окремих класів імуноглобулінів людини. Далі виявляють фермент, що фіксувався на твердій фазі в результаті реакцій між міченою сироваткою і імуноглобуліном. Для цього в систему вносять субстрат для ферменту і хромоген - речовину, яка змінює колір внаслідок ферментативної реакції. Облік реакцій ведуть в автоматичному режимі за допомогою спеціальних фотометрів - рідерів, хоча досить часто застосовують візуальний облік, порівнюючи інтенсивність забарвлення хромогену із стандартною шкалою. Схеми реакції: вірусний антиген (на твердій фазі) + досліджувана сироватка, промивання + мічена ферментом сироватка проти Ig людини, промивання + субстрат для ферменту і хромоген. Зміна кольору хромогену свідчить про позитивну реакцію. Найчастіше використовують сироватки, мічені пероксидазою, тоді субстратом є пероксид водню, а хромогеном ортофенілендіамін. Впровадження ІФА значно спростило дослідження, підвищило його достовірність і доступність для практичних лабораторій.
10. **Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР).** Належить до останнього покоління діагностичних методів і широко застосовується, крім мікробіології та вірусології, в багатьох галузях біології та медицини. Метод ґрунтується на "розмноженні" - ампліфікації і виявленні окремих специфічних генів. Відомо, що синтез молекул ДНК в клітині відбувається за матричним принципом - на одній з ниток ДНК за допомогою ферменту ДНК-полімерази за правилом компліментарності синтезується друга нитка.

Реакція відтворюється і пробірці, для цього необхідна ДНК-матриця, компоненти нуклеїнової кислоти - нуклео-тиди і ДНК-полімераза. Але ДНК-полімераза починає синтез тільки у тій точці, де вже є двоспіральна ділянка молекули - "затравка". Для ПЛР необхідні праймери - синтетичні олігонуклеотиди, що за своєю послідовністю відповідають специфічним ділянкам розміщеним на кінцях гена, який виявляється. Реакція відбувається у спеціальних автоматичних приладах - ампліфікаторах. ДНК з досліджуваного матеріалу нагрівається, при цьому вона розкручується і в систему додають праймери. Праймери приєднуються до специфічних ділянок досліджуваного гена, температура в системі знижується, і ДНК-полімераза синтезує копію гена. Далі цикл повторюється - нагрівання, реакція з праймерами, синтез нових копій гена. Протягом 30- 40 циклів синтезуються мільйони копій гена, які потім легко виявити за допомогою реакції молекулярної гібридизації. Зрозуміло, що метод розроблений на останніх досягненнях молекулярної біології, генетики та біохімії, завдяки яким стало можливим виділити окремі гени, розшифрувати послідовність нуклеотидів у них і синтезувати праймери.

11. **Метод утворення бляшок** - утворення вірусом в одношарових культурах - негативних колоній або бляшок (загіблі клітини).
12. **Імунофлюоресцентний метод** (РІФ, реакція імунофлюоресценції, реакція Кунса) - метод виявлення специфічних АГ за допомогою АТ, кон'югованих з флюорохромом. Володіє високою чутливістю і специфічністю. Застосовується для **експрес-діагностики** інфекційних захворювань (ідентифікація збудника в досліджуваному матеріалі).

Теоретичні питання:

1. Загальна характеристика вірусів, їх основні властивості.
2. Морфологія і ультраструктура віріону.
3. Класифікація вірусів. Принципи, покладені в основу класифікації.
4. Методи культивування вірусів.
5. Методи індикації і ідентифікації вірусів (характер ЦПД у культурі тканини, реакція гемадсорбції і гемаглютинації та ін.).
6. Сучасні методи лабораторної діагностики вірусного захворювання.

Протокол №2

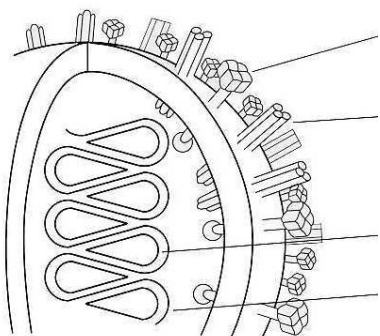
Тема: *Лабораторна діагностика грипу і ГРЗ.*

Мета: *Вивчення лабораторної діагностики грипу і ГРЗ.*

1. Вивчення класифікації вірусів ГРЗ.

Родина	Представники
Віруси, що містять РНК	
<i>Orthomyxoviridae</i>	Віруси грипу А, В і С
<i>Paramyxoviridae</i>	Віруси парагрипа, кору, епідемічного паротиту, респіраторно-синцитіальний вірус
<i>Picornaviridae</i>	Риновіруси, віруси Коксакі А і В, віруси ЕСНО
<i>Coronaviridae</i>	Коронавіруси
Віруси, що містять ДНК	
<i>Adenoviridae</i>	Аденовіруси

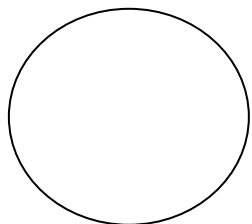
2. Вивчення схеми будови і антигенної структури вірусу грипа.



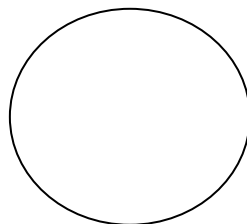
3. Вивчення класифікації вірусів грипу.

Тип вірусу	Підтип	Роки циркулювання
A	H1N1	1918-1957
	H2N2	1957-1967
	H3N2	1968-
	H1N1	1977-
B	-	1940-
C	-	1949-

4. Мікроскопія і замалювання демонстраційних препаратів.



Контроль тканини



Цитоплазматичне включення вірусу грипа

5. Вивчення схеми лабораторної діагностики грипа.

6. Вивчення методів зараження і розтину курячих ембріонів для збору алантоїсної рідини.
7. Облік реакції гемаглютинації з алантоїсною рідиною за схемою.
8. Вивчення імунобіологічних препаратів для діагностики грипу:
- а) сухий грипозний діагностикум для постанови реакції зв'язування комплементу;
 - б) типоспецифічні грипозні сироватки H0N1, H1N1, H2N2, H3N2, В і С для типування виділеного вірусу у РЗК і РТГА;
 - в) імунофлюоресцируюча грипозна сироватка для реакції імунофлюоресценції.
9. Вивчення імунобіологічних препаратів для специфічної терапії і профілактики грипу:
- а) жива грипозна вакцина;
 - б) вбита грипозна вакцина;
 - в) субодиночна грипозна вакцина;
 - г) протигрипозний донорський імуноглобулін;
 - д) людський лейкоцитарний інтерферон.
10. Оформлення протоколу роботи (замалювання демонстраційних препаратів, підпис схеми будови вірусу грипу, запис схеми лабораторної діагностики).

Теоретична частина

Вірус грипу.

- Найбільшу епідемічну небезпеку становлять віруси грипу А (1933 р. - В.Смітт, С. Ендрюс і П. Лейдлоу),
- вірус грипу В (1940 р. - Т. Френсісом і Р. Меджілом) викликає локальні спалахи та епідемії,
- вірус грипу С (1947 р Тейлором) - спорадичні випадки грипу.

Морфологія:

- ❖ Вірус грипа – овальний з оболонкою;
- ❖ Спиральний тип симетрії нуклеопротеїна;
- ❖ Розмір - 80-120 нм.
- ❖ Генوم - одониткова молекула РНК.

- ❖ Суперкапсид утворений ліпідним бішаром з глікопротеїновими шипами (спікули Н і N).
- ❖ Реплікація первинно реалізується в цитоплазмі інфікованої клітини
Аг структура:
внутрішні антигени
 - М-білок - матриксний - захищає геном, оточуючи нуклеокапсид
 - NP - нуклеопротеїдний - виконує регуляторні та структурні функції
 - ферменти протеїназного комплексу (P1 - транскриптаза, P2 - ендонуклеаза, P3 - репліказа)

поверхневі антигени

1. **гемаглютинін (H)** - обумовлює прикріплення вірусу до епітеліальної клітини
2. **нейрамінідаза (N)** - руйнує сіалові кислоти, полегшує проникнення вірусу через шар секрету до клітин епітелію і сприяє виходу вірусів із зруйнованих клітин.

Мінливість вірусу грипу проявляється у вигляді двох форм:

1. **Антигенний «дрейф»** - часткова зміна антигенних детермінант Н або N в межах одного підтипу (точкові мутації)
2. **Шифт мінливості** - заміна гемаглютиніну або нейрамінідази на інший варіант.

2 гіпотези зміни типів вірусів грипа А :

1. **Зоонозна** - вірус, що викликав пандемію, після виникнення до нього імунітету переходить на популяцію ссавців і птахів. Потім в результаті **генетичних рекомбінацій** між вірусами людини і тварин виникає рекомбінантний штам з новим типом Н, і він викликає **нову пандемію**.

2 - **антропонозна** теорія (за Смородинцевим) – вірус **персистує в організмі** людини і через 20 років, коли з'явиться **нове покоління** людей, які не мають до нього імунітету, цей вірус повертається і стає причиною **нової пандемії**.

Культивування:

- у **курячих ембріонах**
- **клітинних культурах**
- **легенях мишей** з наступним титруванням на КЕ.

ГРИП (*від франц. Grippe - схоплювати. Назвав французький лікар Бруссе - в Італії - «інфлюєнца» - вплив холоду*) - ГРВІ, яка характеризується ураженням органів дихання, загальною інтоксикацією організму, епідемічним і пандемічним розповсюдженням.

Передача збудника - повітряно-крапельним шляхом

- **Найбільш сприйнятливі діти та особи похилого віку**
- **Віруси грипу чутливі до дії високих температур, висушування, інсоляції, і УФ-опромінення.**

Резервуар інфекції – **Інфікована людина**.

Хворий стає заразним за **24 год** до появи основних симптомів і представляє епідемічну небезпеку протягом **48 годин** після їх зникнення.

Епідемії грипу розвиваються з інтервалом **2-3 роки** у холодні місяці

Патогенез

Спочатку репродукція вірусу проходить у верхніх відділах дихальних шляхів, що викликає загибель інфікованих клітин.

Через пошкоджені епітеліальні бар'єри вірус проникає в кров.

Вірусемія супроводжується множинними ураженнями ендотелію капілярів з підвищенням їх проникності

Тобто - головною ланкою в патогенезі є **ураження судинної системи**, що супроводжується підвищенням проникності і **ламкості судин**, порушенням мікроциркуляції і падінням **судинного тону**су.

КЛІНІКА

- **ІІІ** - 1-3 доби
- **продромальний період** – загальне нездужання з почуттям розбитості.
- **гарячковий період** - 3-5 діб.

симптоми грипу, як правило, з'являються раптово і супроводжуються лихоманкою (підвищенням температури тіла), головним болем, втому, болем в тілі.

Грип характеризується:

- Високою температурою
- Болем у суглобах і м'язах
- Загальною слабкістю
- Головним болем
- Сухим кашлем, болем в горлі, нежиттю
- Почервонінням шкіри; очі червоніють і запалюються.

Клініко-диференціальні ознаки грипу:

- Виражені токсико- і циркуляторні розлади.
- **Катаральні явища** з ураженням трахеї і бронхів.
- **Гіперемія і зернистість** зів.
- Риніт.
- **Сухість** слизових оболонок носа і глотки.
- **Гіперемія і одутлість** обличчя.
- Виражена **ін'єкція судин кон'юнктив** і склер.
- **Ларингіт з болем** в горлі, несправжній круп.
- Наполегливий, частіше **сухий кашель**.
- **Охриплість**, іноді афонія.

Мікробіологічна діагностика грипу:

Матеріали для дослідження **при грипі** - Змиви та мазки з носоглотки, мазки-відбитки з носової порожнини і кров.

Основні **методи діагностики грипу** - вірусоскопічний, вірусологічний та серологічний. До методів експрес- **діагностики грипу** відносять визначення Аг вірусу в мазках-відбитках з носа і змивів носоглотки в РІФ та ІФА.

Виділення збудника грипу проводять зараженням 10-11-добових курячих ембріонів або, рідше, різних клітинних культур. *Віруси грипу* проявляють слабкий цитопатичний ефект і частіше визначають феномен гемадсорбції. Типову належність вірусів ідентифікують у РСК; підтип гемаглютиніну - в РГГА (віруси грипу аглютинують еритроцити людини і різних тварин); підтип нейрамінідази - в реакції інгібування активності ферменту.

Циркуючі АТ виявляють за допомогою РГГА, РЗК, РН, ІФА в парних сироватках з інтервалом 8-14 діб. **Захворювання на грип** підтверджує чотириразове зростання титру АТ при порівнянні зразків сироватки, отриманої в гострій фазі інфекції і через 2-3 тижнів в період реконвалесценції.

Лікування грипу

- амантадин і ремантадин;
- протигрипозний імуноглобулін;
- інтерферон;

Специфічна профілактика (вакцини):

- Жива з атенуйованого вірусу;
 - інактивовані цільновіріонні;
 - субвіріонні
 - Субодиночні (молекулярні, корпускулярні - найменш реактогенні):
- Ваксигрип - Франція;
 - Флюарикс - Бельгія;
 - Бегривак - Німеччина;
 - Інфлувак - Голандія.

Теоретичні питання:

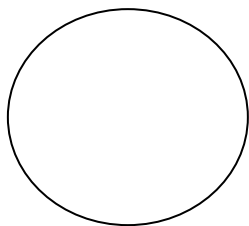
1. Класифікація вірусів, що викликають гострі респіраторні захворювання.
2. Характеристика вірусів грипу.
3. Будова віріону.
4. Будова геному, взаємодія вірусу з клітиною.
5. Антигенна структура вірусів грипу.
6. Мінливість вірусів грипу.
7. Основні методи культивування вірусу грипа (зараження курячого ембріона, культури клітини).
8. Патогенез грипу.
9. Мікробіологічна діагностика грипу.
- 10 Особливості протигрипозного імунітету. Антитіла. Інтерферон. Механізм їх дії.
11. Вакцини і профілактичні препарати.

Протокол №3

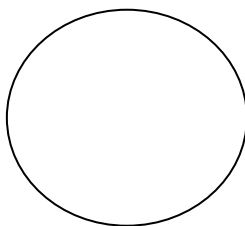
Тема: *Лабораторна діагностика аденовірусних інфекцій.*

Мета: *Вивчення лабораторної діагностики аденовірусних інфекцій.*

1. Мікроскопія і замалювання демонстраційних препаратів.



Контроль тканини



ЦПД аденовірусів – округлення клітин

2. Вивчення імунобіологічних препаратів для діагностики аденовірусних інфекцій:

а) аденовірусні діагностикуми;

б) типоспецифічні аденовірусні сироватки для реакції нейтралізації.

3. Описати типи аденовірусних інфекцій:

Продуктивна інфекція _____

Абортивна інфекція _____

Трансформуюча інфекція _____

4. Вивчення схеми лабораторної діагностики аденовірусної інфекції.

5. Оформлення протоколу роботи (замалювання демонстраційних препаратів, запис схеми лабораторної діагностики).

Теоретична частина

Аденовіруси як окремі вірусні агенти було вперше описано в 1953 р. Rowe і Hilleman, коли вони намагались одержати лінії клітин з тканин мигдаликів і аденоїдів, видалених у дітей. Спочатку ці віруси називали adenoid degeneration (англ. - які викликають дегенерацію аденоїдів), adenoid-pharyngeal conjunctival (англ. – аденофарингокон'юнктивальні) та acute respiratory disease agents (англ. - агенти гострих респіраторних інфекцій). На сьогодні відомо понад 40 серотипів, з ними пов'язували різноманітні клінічні синдроми. 39 з них спричиняють гострі респіраторні захворювання, що проявляються ринітом, фарингітом, трахеїтом, шийним лімфаденітом, тонзилітом, гіпертрофією піднебінних мигдаликів, кон'юнктивітом і керато-кон'юнктивітом. У дітей дошкільного віку аденовірусні інфекції часто ускладнюються бронхітом, пневмонією, навіть серозним менінгітом. Аденовіруси можуть викликати гострі геморагічні цистити. У 1962 р. було описано перший випадок, коли патогенний вірус людини індукував злоякісні новоутворення у тварин - АВ 12 викликав появу пухлини у гризунів. Однак поки немає переконливих доказів зв'язку аденовірусів з якими-небудь злоякісними пухлинами людини. Аденовіруси не мають ліпопротеїнової оболонки. За своєю формою вони нагадують ікосаедр (20 триангулярних поверхонь і 12 вершин) діаметром 65-80 нм, отже тип симетрії - квазісферичний (кубічний). Від кожної з вершин відходить структурний компонент, який називається “фібрила” (відросток) з булавоподібним потовщенням на вільному кінці. Білкова оболонка (капсид) діаметром 70-90 нм складається з 252 субодиниць (капсомерів), 240 з яких - гексони, а 12 - пентони. Пентон містить основу пентону на поверхні капсиду, від якої відходить фібрила. Кожний пентон оточений п'ятьма гексонами, завдячуючи яким він одержав назву “пентон”. Решта капсомерів - гексони, які називають так тому, що кожен з шістьма іншими ідентичними структурами. При м'якому лізисі часток 10 % піридином можуть бути одержані наномери (групи з 9 гексонів), при чому кожен наномер відповідає одній з 20 триангулярних поверхонь. Гексони і пентони містять різні вірусні поліпептиди.

Білки аденовірусів можуть бути поділені на **структурні та неструктурні** (розчинні), а за часом утворення в клітині - на ранні та пізні. Структурні білки різноманітні за фізико-хімічними властивостями, антигенною специфічністю та представлені білками капсиду і внутрішніми білками. У складі віріонів ідентифіковано 12 поліпептидів молекулярною вагою від 7 500 до 120 000 Д.

Класифікація аденовірусів. Аденовіруси належать до родини **Adenoviridae**, яка поділяється на два роди: Mastadenovirus (понад 90 серологічних типів) і Aviadenovirus (14 серологічних типів). Рід **Mastadenovirus** включає в себе віруси людини, мавп, великої рогатої худоби, коней, свиней, овець, собак, опосумів. За характером гемаглютинації (ці властивості має білок фібрил), онкогенним потенціалом для тварин, було визначено такі групи, які включають всі відомі аденовіруси людини.

Культивування. В лабораторних умовах культури клітин є єдиним субстратом, в якому аденовіруси реплікуються і накопичуються у високих титрах.

Антигенна будова. Загальноприйнята класифікація антигенів аденовірусів заснована на морфологічній та імунологічній характеристиці субодиниць капсиду.

Терміном “гексон” називають невершинний капсомер, оточений шістьма подібними структурами. Пентоном називають вершинний капсомер з відростком. При певних умовах відросток може визначатись самостійно. Для одержання ізольованих капсидних білків використовують іонообмінну хроматографію, центрифугування за градієнтом сахарози та ін.

Гексон (А-антиген) - має групову специфічність, тобто в мономерному стані ідентичний для таксономічної групи аденовірусів. Він може бути виявлений в РЗК або реакції імунопреципітації в гелі. За даними рентгеноструктурного аналізу його молекулярна маса

дорівнює понад 300 000 Д (аденовірус 5), він має полігональну форму з отвором. Складає основну масу білків віріону - до 51 % і представлений поліпептидом II.

Відросток (С-антиген) - має складну антигенну структуру, містить типоспецифічний компонент, який знаходиться в дистальній частині (головці), і компонент більш широкої специфічності. Параметри його у аденовірусів різних типів значно різняться між собою, що свідчить про складність його антигенної будови. Він здатний фіксувати комплемент, формувати специфічний преципітат, давати різні модифікації РГА. Складається з поліпептида IV.

Пентон (В-антиген) - спричиняє токсичний вплив на клітини, викликаючи зміну структури клітинного шару, відшарування їх від стінки пробірки. Раніше його називали фактор, що викликає відшарування клітин, ранній цитопатогенний фактор, токсин. Пентон має три антигенних компоненти, які визначають різні види специфічності.

Гемаглютиніни. Аденовіруси здатні викликати гемаглютинацію двох видів: пряму, при якій феномен склеювання виникає при безпосередній дії на еритроцити вірусного антигену, так званого повного гемаглютиніну, і непряму, зумовлену вірусним антигеном і специфічними антитілами. Агрегація настає внаслідок взаємодії адсорбованих на їх стромі молекул антигену з антитілами. Антиген, який приймає в цьому участь, називають неповним гемаглютиніном.

Неструктурні антигени. Антигенна специфічність неструктурних білків вивчена мало. Диференціюють так званий ранній антиген (Р) слабоонкогенних вірусів 1-го і 5-го типів, пухлинний антиген (Т), трансплантаційний антигени.

Джерело інфекції. Аденовірусна інфекція - широко розповсюджене респіраторне захворювання людини, яке характеризується переважним ураженням слизової оболонки органів дихання, кон'юнктив, склер, лімфаденопатією. У віці 6 міс.- 1 рік інфікується до 30-60 % дітей. Найчутливіші до аденовірусної інфекції діти 0,5-2 років. Джерело інфекції - хвора людина або вірусносіє. Носійство може тривати 3 -9 місяців.

Механізм зараження. Основний механізм зараження - повітряно-крапельний. Вхідними воротами при респіраторній формі хвороби є верхні дихальні шляхи. Інкубаційний період триває від 1 до 13 днів. Тривалість виділення вірусів з носоглотки дорівнює тривалості хвороби, деколи на 2-3 дні менше.

Патогенез. Аденовіруси репродукуються в епітелії верхніх дихальних шляхів, в клітинах якого виявляють характерні внутрішньоядерні базофільні ДНК-вмісні включення і скупчення аденовірусного антигену. Частіше аденовіруси викликають гострі респіраторні захворювання (фарингіти, ларингіти, трахеобронхіти). Деколи аденовіруси бронхогенним або гематогенним шляхом попадають в легені, викликаючи важкі вогнищеві або інтерстиціальні пневмонії, особливо у дітей та осіб похилого віку (серовари 3, 4, 7, 14).

Одна з особливостей аденовірусних інфекцій полягає в розвитку поєднаних. Досить часто спостерігають явище персистенції аденовірусів. Вона призводить до затяжного перебігу інфекційного процесу, який проявляється у вигляді хронічних тонзилітів, гайморитів, пневмоній.

Імунітет. Після перенесеної хвороби розвивається типоспецифічний досить стійкий імунітет. Основний механізм його - утворення віруснейтралізуючих антитіл, які мають захисну дію, так як існує пряма залежність між наявністю таких антитіл і стійкістю організму до інфекції. У новонароджених материнські антитіла зникають до шестимісячного віку, проте у дітей віком 2-3 роки вже знаходять антитіла до декількох серотипів вірусів.

У сироватці осіб, що переохворіли, спочатку виявляють IgM- імуноглобуліни, потім IgG, IgA, в носовому секреті знаходять імуноглобуліни класів SIgA та IgG.

Лабораторна діагностика. Лабораторну діагностику здійснюють за такими основними напрямками. По-перше, виявлення скупчень специфічного вірусного антигену в клітинах

циліндричного епітелію верхніх дихальних шляхів за допомогою методів імуофлюоресценції та ІФА; у випорожненнях - за допомогою імунної електронної мікроскопії. По-друге, виділення вірусів проводять у чутливій культурі клітин з подальшим типуванням у РН і РГГА. Матеріалом для дослідження можуть бути змиви з ротоглотки, ануса, мазки з кон'юнктиви, в деяких випадках - кров.

По-третє, серодіагностика. Виявлення наростання титру противірусних антитіл здійснюють при дослідженні парних сироваток в РН, РЗК, РГГА.

Противірусна терапія і профілактика. Для лікування використовують препарати, які специфічно діють на аденовіруси. Перспективними в цьому плані є аналоги метаболітів нуклеїнових кислот 6-азауридин, азагуанін, йоддезоксисуридин, а також ДНК-аза. При кератитах і кон'юнктивітах ефективний інтерферон.

Відомі формолова і жива атенуйована вакцини проти аденовірусів окремих типів. Вони відрізняються високою імуногенністю та ареактивністю. Вивчається можливість виготовлення вакцини з окремих капсидних білків аденовірусів. Неспецифічна профілактика тотожня тій, яка проводиться при інших респіраторних інфекціях: рекомендують обмежувальні, санітарно-гігієнічні та дезінфекційні заходи. Сред них ізоляція хворих, роз'єднання людей, провітрювання приміщень, загартовування тощо.

[Джерело: <http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/micbio/lectures>].

Теоретичні питання:

1. Характеристика аденовірусів. Особливості репродукції.
2. Методи культивування аденовірусів. Ідентифікація і типування.
3. Шляхи передачі і патогенез аденовірусних інфекцій.
4. Прояви аденовірусного захворювання і вибір матеріалу для дослідження.
5. Серологічна діагностика аденовірусної інфекції.

Протокол №4

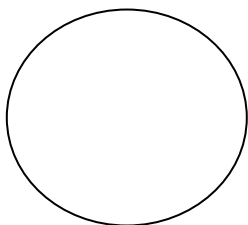
Тема: *Лабораторна діагностика ентеровірусних інфекцій.*

Мета: *Вивчення лабораторної діагностики поліомієліту і інфекцій, викликаних вірусами Коксакі і ЕСНО.*

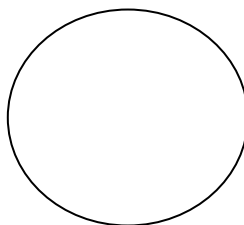
1. Вивчення класифікації пікорнавірусів.

Рід	Представники
<i>Enterovirus</i>	Віруси поліомієліта 1, 2, 3 типів, віруси Коксакі А і В, віруси ЕСНО
<i>Rhinovirus</i>	Риновіруси, більше 100 типів
<i>Hepatovirus</i>	Вірус гепатита А
<i>Aphthovirus</i>	Вірус ящура
<i>Cardiovirus</i>	Віруси енцефаломіокардитів

2. Мікроскопія і замалювання демонстраційних препаратів.



Контроль тканини



ЦПД ентеровірусів – порушення моношару

3. Демонстрація кольорової проби у культурі тканини.

4. Вивчення імунобіологічних препаратів для діагностики ентеровірусних інфекцій:

а) типоспецифічні поліомієлітні сироватки I-III типів для реакції нейтралізації і РЗК;

б) типоспецифічні сироватки Коксакі і ЕСНО для реакції нейтралізації.

5. Вивчення імунобіологічних препаратів для специфічної профілактики поліомієліту:

а) поліомієлітна пероральна жива вакцина Себіна (ЖВС) I-III типів;

б) інактивована поліомієлітна вакцина Солка.

в) імуноглобулін нормальний людський для профілактики і лікування поліомієліту.

6. Вивчення схеми лабораторної діагностики ентеровірусних захворювань

7. Оформлення протоколу роботи, замалювання демонстраційних препаратів, запис схеми лабораторної діагностики.

Теоретична частина

- Пікорнавіруси (від італ. *Piccolo* - малий, + англ. *Rna* – рибонуклеїнова кислота) - родина безоболонкових вірусів, що містять однопіткову РНК.

Ознаки, за якими ЕНТЕРОВІРУСИ об'єднуються в один род:

- **Вірусологічні:**
 - розмір 22-30 нм
 - геном - РНК
 - відсутній *суперкапсид*
 - *кубічний тип* симетрії
 - стійкість до ефіру, жовчи, кислот та лугів
 - здатність до репродукції в КК
 - стійкість в зовнішньому середовищі
- **Епідеміологічні властивості:**
 - виражена *сезонність* (літо-осінь)
 - *фекально-оральний* шлях інфікування; виділення вірусу з кишечника, носоглотки, ліквору і крові
 - виявлення вірусу в *стічних водах*
 - уражує дітей *до 12* років
 - *носії* серед здорових людей

ПОЛІОВІРУС

- У давніх джерелах, у яких згадується про *поліомієліт*, йдеться про поодинокі випадки хвороби.
- Найдавнішим свідченням існування поліомієліту є кам'яна давньоєгипетська стела епохи XVIII династії (1403-1365 рр. до н.е.).
- На стелі зображений молодий жрець із деформованою ногою та милицею.

Гіпократ та Гален описують у своїх працях клішиногість, що може бути результатом поліомієліту.

ПОЛІОМІЄЛІТ (від др.-поллós - сірий і μυελός - спинний мозок) - гостра ентеровірусна інфекція спинного мозку, що супроводжується появою паралічів

вірус виділений Ландштейнером та Попером у 1909 році з спинного мозку дитини.

МОРФОЛОГІЯ

- безоболонковий
- дрібний (18-30 nm)
- кубічний тип симетрії
- РНК

Культивування вірусів

- Первинні, перещеплювані та диплоїдні клітини – похідні тканин людини (Нер-2, HeLa, Детройт-6), нирок мавп, ендотелію серця мавп, м'язів

Цитопатичний ефект проявляється:

- утворення мембранних везикул;
- пікноз ядер, зникнення ядерець;
- зморщування, заокруглення клітин

Сферичні тільца забарвлюються в світло-голубий або фіолетовий колір за Романовським-Гімзе

Серологічні типи вірусів поліомієліту:

I – штам Брунгільда (епідемічні спалахи);

II – штам Ленсінг (спорадичні спалахи, інапаранті форми інфекції);

III – штам Леон (спорадичні спалахи).

Перехресного імунітету немає.

ПЕРВИННА репродукція:

1. адсорбція - у клітинах кологлоткового кільця Пирогова
2. Пенетрація шляхом ендоцитоза
3. Репродукція
4. Синтез
5. Збирання віріонів
6. Вивільнення з клітини (лізис)

Вторинна репродукція

Вірус поліомієліту проникає у нервові клітини

Реплікація вірусу в нервових клітинах

Вірусемія

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

- Основний шлях розповсюдження - фекально-оральний
- Аліментарний (з контамінованою їжею та водою)
- Контакт із забрудненими руками
- Повітряно-крапельний
- Природна локалізація - кишечник людини
- Літньо-осінній період
- Широке вірусоносійство у практично здорових людей
- Хворіють частіше всього діти до 12 років (найчастіше серед них - діти перших 5 років життя).

ПАТОГЕНЕЗ:

- Поліовірус через рот (per os) проникає в кологлоткове кільце →
- У травний тракт → в регіональні лімфовузли та кров → вірусемія.

†, симптоми нездужання – «мала хвороба» - закінчується одужанням,

- ◆ але коли вірус проникає через гематоенцефалічний бар'єр у ЦНС, то розвивається - «велика хвороба»;

- ◆ → гіперемія і набряк сірої речовини, клітини спинного мозку гинуть (рухові нейрони) → параліч скелетних м'язів → інвалідність або летальність.

Механізми проникнення в ЦНС:

- ретроградний аксонний транспорт
- гематоенцефалічний бар'єр
- транспорт інфікованими макрофагами ("Троянський кінь")

Продромальний:

- головний біль,
- нездужання,
- менінгеальні ознаки,
- плеоцитоз
- міалгія,
- слабкість
- асиметрія
- сенсорна функція залишається незмінною

Клінічні прояви

4 клінічні форми:

1. **Субклінічна** – безсимптомна, інапарантна (скрита).

2. **Абортивна форма** (4 - 8%) - захворювання подібне грипу

Симптоми: лихоманка, головний біль, нездужання, втрата апетиту, нудота, блювання, фарингіт, біль у животі

3. **Непаралітична (менінгеальна) форма:** 1-2%

Симптоми: менінгеальні ознаки, зниження глибоких та поверхових рефлексів

- Характерні спонтанні болі в кінцівках та спині;
- Гіперчутливість шкіри

4. **Паралітична форма:** залучення передніх рогів клітин призводить до млявого паралічу.

Ураження продовгуватого мозку може призвести до паралічу дихального центру та смерті.

Симптоми: м'язова слабкість, дихальна та серцева аритмія, параліч

В залежності від локалізації порушень в НС паралітичний поліомієліт:

- спинальна,
- бульбарна,
- понтинна,
- енцефалітична форми

Спинальна форма: розвивається при ураженні нейроцитів передніх рогів спинного мозку.

Параліч – на 1-6 день захворювання до кінця періоду лихоманки;

Ураження кінцівок, м'язова слабкість; відсутність рефлексів, атрофія м'язів.

- **Характерно:** асиметричний хаотичний розподіл **парезів** та **паралічів**;
- Ознаки дихальної недостатності: ціаноз, задишка, обмеження рухливості грудної клітини;
- Втягнення при вдиху міжреберних проміжків;
- Включення в акт дихання допоміжних м'язів;
- Голос тихий; кашльовий поштовх стає слабшим або зникає.

Бульбарна форма протікає важко:

- Початок - гострий: висока t , блювота, інтоксикація;
- Порушення **ковтання** (фарингеальний параліч) і **фонації** (ларингеальний параліч);
- Обтурація слизом верхніх дихальних шляхів (при «мокрій» формі);
- дисфагія; сухість у роті, непродуктивний кашель, закладеність носа, хриплість (при

- «сухий» формі);
- Порушення ритму дихання;
- Падіння артеріального тиску;
- Асиметрія обличчя (ураження рухових ядер III, VI, VII пар черепно-мозкових нервів)

Понтинна форма - при ізольованому ураженні ядра нерва обличчя (VII пара) - втрата мимічних рухів на одній половині обличчя: очна щілина не стискається (лагофтальм), кут рота звисає.

Енцефалітична форма:

- дратівливість,
- дизорієнтація,
- сонливість,
- тремор

Резидуальний період - м'яві паралічі, парези: стійкий характер з вираженими **трофічними** розладами, м'язовими і суглобовими **контрактурами**, вторинними деформаціями тулуба і кінцівок.

Імунітет

- після захворювання - стійкий типоспецифічний
- секреторні Ат перешкоджають ініціації інфекції в місці введення (ротоглотки, ШКТ),
- сироваткові - дисемінації в організмі.

Лабораторна діагностика

- ✓ Виділення в культурі клітин
- ✓ Індикація - за ЦПД, бляшкоутворення, кольоровий пробі
- ✓ Ідентифікація - у РН, РЗК, РГГА
- ✓ **ІФА**
- ✓ **РІФ**

Лікування

Терапія проводиться в стаціонарі:

1. Препарати, які стимулюють передачу нервових імпульсів (прозерин);
2. Препарати, які впливають на уражені нейрони (дибазол, вітаміни групи В, глютамінова кислота);
3. Препарати, які поліпшують тканинний обмін (церебралізін, біогенні стимулятори);
4. Фізіотерапія на ділянках уражених сегментів спинного мозку і м'язів.

Профілактика

- обмеження поширення;
- хворий підлягає негайній ізоляції;
- в осередку - заключна дезінфекція;
- за особами, що були в контакті, встановлюється спостереження протягом 20 днів з моменту ізоляції хворої дитини.

СПЕЦИФІЧНА ПРОФІЛАКТИКА

- Інактивована вакцина від вірусів поліомієліту 1,2 і 3 типів «Імовакс»,
- вводиться в/м
- вакцина Солка

Поліомієлітна пероральна жива вакцина «Себіна 1,2,3»

Календарь щеплень

Вакцинація у віці: 3 міс., 4 міс., 5 міс.

Ревакцинація: у 18 міс., 6 років і 14 років

тип вакцини	« +»	«-»
ОПВ	-довічний імунітет -утворення секреторних IgA -колективний імунітет -зручність застосування -не вимагає часті ревакцинації	-небезпечна для людей з імунodefіцитом -безконтрольне поширення вакцинного вірусу -певні умови зберігання і транспортування
ІПВ	-безпечна для пацієнтів з імунodefіцитом -не викликає ВАП -стабільність при тривалому зберіганні та транспортуванні	-не індукує утворення IgA -багаторазова ревакцинація -введення парентерально -не створює колективний імунітет

Coxsackieviruses

У місті Коксакі (Америка) в 1948 році - Долдорф і Сіклс виділили з кишечника дітей віруси, що викликають захворювання у новонароджених мишей.

- Поділ вірусів Коксакі на 2 підгрупи пов'язано з їх здатністю по-різному вражати тканини новонароджених мишей:
- Віруси Коксакі підгрупи А викликають мляві паралічі, міозит з некрозами.
- Коксакі віруси групи В - дегенеративні зміни в мозку, некроз у скелетних м'язах, а також запальні зміни в підшлунковій залозі і міокарді.

Інкубаційний період - від 2 до 9 діб.

Клінічні прояви різноманітні та можуть представляти окремі нозологічні форми захворювань.

Клінічні форми у людей:

- Коксакі А 1-24
- Асептичний менингіт
- лихоманка
- ангіна
- Хвороба рук-ніг-і-роту (екзантема)
- Коксакі В 1-6
- захворювання новонароджених
- міокардит,
- гепатит

- менінгіт
 - епідемічна
- міалгія
- параліч

1. АНГІНА:

- лихоманка, біль у горлі, анорексія, дисфагія, блювота, біль у животі.
- глотка - гіперемія, характерні везикули на слизовій оболонці, мигдаликах, язиці.

2. ЛІТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ:

гострі короточасні гарячкові захворювання, які протікають протягом літа і без відмінних рис.

3. АСЕПТИЧНИЙ МЕНІНГІТ (малий парез) - Коксакі В.

Симптоми: ранні симптоми - лихоманка, нездужання, головний біль, нудота і біль в животі. Пізні симптоми (через 1-2 доби) - ознаки роздратування мозкових оболонок, ригідність потиличних м'язів або спини, блювота.

4. ЗАХВОРЮВАННЯ У НОВОНАРОДЖЕНИХ - Коксакі віруси В

блювота, лихоманка, міокардит; діарея, анорексія, тахікардія, задишка, ціаноз

5. ЕКЗАНТЕМА (хвороба рук-ніг-і-роту) - причина спалаху - Коксакі віруси А.

- лихоманка,
- нездужання,
- біль в горлі,
- везикули на слизових оболонках, язиці, шкірі рук, ніг, сідниць

6. МІОКАРДИТ - Коксакі В

- у новонароджених в рамках неонатальної інфекції, нерідко призводить до смерті.
- у дорослих, хвороба рідко закінчується смертельним випадком.

7. ГОСТРИЙ ГЕМОРАГІЧНИЙ КОН'ЮНКТИВИТ, пов'язаний з Коксакі А 24.

8. ЕНЦЕФАЛІТ – генералізовані форми можуть супроводжуватися менінгітом із симптомами токсичного шоку

9. ПАНКРЕАТИТ/ДІАБЕТ.

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА

	Матеріал для дослідження	Виділення вірусу			Серологія	Прискорені методи
		модель живих клітин	індикація	ідентифікація		
Коксакі А	Носоглотковий слиз, кров, сеча, фекалії, спинномозкова рідина	Новонароджені миші Перещеплювані культури клітин - <i>Vero</i> , <i>HeLa</i> , <i>RD</i> , <i>Detroit-6</i> , <i>HEP-2</i>	Мляві паралічі на 2-5 добу ЦПД - руйнування моношару; бляшкоутворення; кольорова проба Солка	РН	РЗК, РН	РІФ, ІФА, ПЛР
Коксакі В	Носоглотковий слиз, кров, сеча, фекалії, спинномозкова рідина	Suckling mice Перещеплювані культури клітин - <i>Vero</i> , <i>HeLa</i> , <i>RD</i> , <i>Detroit-6</i> , <i>HEP-2</i>	Спастичні паралічі, смерть ЦПД - руйнування моношару; бляшкоутворення; кольорова проба Солка	РН	РЗК, РН	РІФ, ІФА, ПЛР

Лікування та профілактика

- симптоматичне
- специфічна профілактика не розроблена

ЕСНО віруси

Перший вірус ЕСНО був випадково виявлений в людських фекаліях під час епідеміологічних досліджень ентеровірусів. Ці віруси були названі ЕСНО (enteric cytopathic human orphan viruses).

Загальні властивості схожі на інші ентеровіруси

30+ Аг типів

Викликають: - 1. Асептичний менінгіт

2. Екзантема

3. Кон'юнктивіти

4. Вражає респіраторний тракт

Клінічні синдроми, асоційовані з ЕСНО

Основні синдроми

- асептичний менінгіт
- паралічі
- висип

Інші ознаки

- перикардит,
- міокардит
- інфекції новонароджених

Захворювання, що викликаються іншими ентеровірусами

- Ентеровірус 68 - пневмонія, бронхіоліт
- Ентеровірус 69 - гастроентерит
- Ентеровірус 70 – геморагічний кон'юнктивіт, менінгоенцефаліт
- Ентеровірус 71: параліч, менінгоенцефаліт, екзантема
- Ентеровірус 72 - гепатит А

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ЕСНО-вірусів

Матеріал для дослідження	Виділення вірусу			Серологія	Прискорені методи
	модель живих клітин	індикація	ідентифікація		
Носоглотковий слиз, кров, сеча, фекалії, спинномозкова рідина	Первинна культура нирок мавп Перещеплювані культури клітин- <i>Vero</i> , <i>HeLa</i> , <i>RD</i> , <i>Detroit-6</i> , <i>HEP-2</i>	ЦПД - руйнування моношару; бляшкоутворення; кольорова проба	РН, ІФА, РІФ	РЗК, РН	РІФ ПЛР

Лікування та профілактика

- симптоматичне
- специфічна профілактика не розроблена

Теоретичні питання:

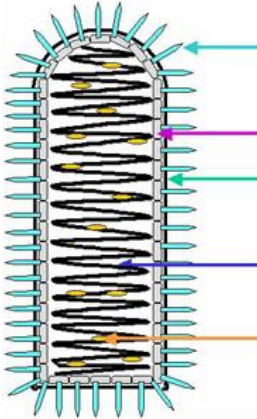
1. Загальна характеристика пікорнавірусів і ентеровірусів.
2. Джерела інфекції, шляхи передачі і патогенез поліомієліту і ентеровірусних інфекцій.
3. Механізм імунітету.
4. Специфічна профілактика поліомієліту. Перевага і недоліки живих і вбитих вакцин.
5. Лабораторна діагностика поліомієліту та інших ентеровірусних інфекцій. Диференціація ентеровірусів.

Протокол №5

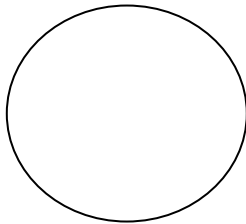
Тема: *Лабораторна діагностика сказу.*

Мета: *Вивчення лабораторної діагностики і специфічної профілактики сказу.*

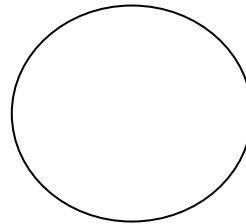
1. Вивчення схеми будови вірусу сказу.



2. Мікроскопія і замалювання демонстраційних препаратів:



*Тільця Бабеша-Негрі
Фарбування за Ленцом*



*Тільця Бабеша-Негрі
Фарбування за Туревичем*

3. Вивчення імунобіологічних препаратів для діагностики сказу:

а) імунофлюорисцируюча антирабічна сироватка для виявлення вірусу у реакції імунофлюорисценції.

4. Вивчення імунобіологічних препаратів для специфічної профілактики сказу:

а) інактивована культуральна антирабічна вакцина;

б) антирабічний імуноглобулін.

5. Вивчення схеми лабораторної діагностики сказу.

6. Оформлення протоколу роботи (замалювання демонстраційних препаратів, запис схеми лабораторної діагностики).

Теоретична частина

Сказ - гостра контактна зоонозна інфекційна хвороба, яку спричинює нейротропний вірус (англ. *Rabies virus*) з роду *Lyssavirus*. Характеризується розвитком енцефаліту з смертельним пошкодженням центральної нервової системи (ЦНС). На сьогодні вважають, що сказом слід іменувати усі випадки енцефалітів, які спричинюють усі види, що входять до роду ліссавірусів. Більш того, захворювання, які спричинюють різні ліссавіруси, вже реєструють під загальною назвою - «сказ».

Збудник сказу - вірус *Neurorhcytes rabici*, належить до роду *Lyssavirus*, родини Rhabdoviridae. Віріон має форму кулі від гвинтівки (один кінець заокруглений, другий плоский) розмірами 75x180 нм - звідти й назва лат. *Rhabdos* - стрижень. Складається із серцевини зі спіральним типом симетрії, що містить одониткову РНК і матриксний білок. Віріон має суперкапсидну оболонку (ліпопротеїдну). Характерною особливістю морфології вірусу сказу є наявність глікопротеїнових шипів на ліпопротеїдній оболонці. Нуклеокапсид має РНК-полімеразу. До складу вірусу входить 5 основних протеїнів:

1. Стабільний зовнішньооболонковий глікопротеїн (G), який входить до складу шипів і складається з більше ніж 300 різних тримерів. Глікопротеїн G допомагає вірусу ввійти до клітини-мішені, індукує утворення віруснейтралізуювальних антитіл і визначає єдиний антигенний варіант вірусу.
2. Внутрішньо-оболонковий матричний протеїн (M).
3. Ядерний протеїн (N), який стимулює утворення комплементзв'язувальних антитіл.
4. Внутрішній великий протеїн (L) - транскриптаза.
5. Внутрішній малий протеїн (NS) - фосфопропротеїн.

Встановлено цілковиту антигенну однорідність вірусів сказу, що дало змогу створити високоефективну антирабічну вакцину. Вірус сказу винятково тропний до нейронів головного і спинного мозку, а також тканини слинних залоз. Він здатний до активної реплікації в тканині мозку теплокровних тварин, тож внутрішньомозкове зараження мишей чи кролів донедавна використовували з метою вірусологічних досліджень. Нині вірус зазвичай культивують на первинних і перевивних культурах клітин чи на курячих ембріонах. Відомі два основні варіанти вірусу: вуличний (дикий), що циркулює в природних умовах серед диких тварин, і фіксований, отриманий Луї Пастером. Фіксований вірус сказу після парентерального введення спричинює експериментальну хворобу із коротким (7-денним) інкубаційним періодом, має у 20-30 разів меншу інфікувальну дозу, не утворює тілець Негрі в мозку, не з'являється у слині, а через повністю збережену імуногенність його використовують для виготовлення антирабічних вакцин.

Вірус дикого сказу нестійкий у довкіллі: інактивується під час нагрівання (кип'ятіння вбиває його менше ніж за 2 хвилини), під дією ультрафіолетового опромінення, етилового спирту, повсюдно використовуваних дезінфектантів. Однак, будучи замороженим, здатний зберігатися протягом декількох років.

Джерелом та резервуаром збудника сказу є дикі та свійські хижі тварини, що належать до класу ссавців. Розрізняють природні осередки сказу, які формують дикі тварини (вовки, лисиці, борсуки, єнотоподібні собаки, мангусти, миші, пацюки, щури, кажани, їжаки, шакали, песці, скунси, у Центральній і Південній Америці - ще й кажани-вампири), і антропоургічні, що підтримуються собаками, котами, деякими сільськогосподарськими тваринами. У 1985 році в Лос-Анджелесі простежений ланцюжок формування антропоургічного вогнища від диких лісових гризунів до сірих пацюків.

До середини ХХ століття в Європі та Україні основним джерелом сказу були вовки, проте на 2017 рік роль основного джерела хвороби для людини перейшла до лисиці. Освоєння

людьми нових територій призвело до звуження їх життєвого простору, що призвело до концентрації лисиць в місцях, близьких до людини. Сприяло цьому також скорочення чисельності їх природних ворогів, збільшення в районах людського існування чисельності гризунів, ворон. Сімейство собачих є також дуже важливим джерелом сказу. Взагалі усі ссавці можуть хворіти на сказ. Найбільшу небезпеку становлять бродячі тварини.

Окремі дрібні ссавці (кажани, миші, пацюки, шури тощо) не мають виразної хвороби й можуть виділяти вірус зі слиною протягом всього свого життя (1-3 роки).

Механізм передачі контактний, шлях - рановий. Людина заражається при укусах скаженою твариною (90 % випадків) або попаданні її слини на пошкоджену шкіру та/або слизові оболонки (ослинення - 10 %), вкрай рідко - при знятті шкури з трупів скажених тварин, особливо лисиць. Описані рідкі випадки зараження при обскубуванні пір'я свійських птахів, яких вбила хвора хижа тварина, внаслідок клювання птахами, зокрема, орлом, півнем, при перекушуванні зубами нитки під час зашивання одягу, пошкодженого укусом хворої тварини. При цьому відбувається ослинення ранової поверхні. У тварини слина стає заразною (контамінованою) в останні 7-10 діб інкубаційного періоду і залишається такою протягом усієї хвороби. Сприяють природній передачі хвороби зміни в поведінці тварин. У диких тварин з'являється збудження, зникає страх перед людиною. Доведена можливість аерогенно-контактного зараження (в лабораторних умовах, при відвідуванні печер, населених кажанами), коли вірус пасивно потрапляє через дрібні, іноді непомітні, ушкодження кон'юнктиви, слизових ротоглотки. Останніми роками описані окремі випадки ятрогенного (медичного) контактного зараження людей внаслідок пересадки рогівки, нирок або печінки від померлих донорів, в яких сказ, як причину смерті, не встановили.

Сприйнятливість до сказу загальна. Але хворіють в основному сільські жителі, на міське населення припадає до 20-25 % випадків. Частіше хворіють чоловіки. Захворювання розвивається не у всіх осіб, укушених скаженою твариною. Розвиток недуги залежить від локалізації, розмірів рани та дози вірусу, що потрапив до організму. Так, попадання вірусу в око спричиняє захворювання за відсутності негайних профілактичних заходів практично у 100 % людей, при укусах обличчя сказ виникає у 99 %, кисті - у 63 %, проксимальних відділів кінцівок — у 23 % осіб, тому складається помилкове враження, що окремі особи є відносно резистентними до цієї інфекції. В цілому захворюють приблизно 15-30 % постраждалих, але кожний захворілий помирає. Завдяки повсюдній вакцинації людей, яким загрожує розвиток сказу, захворюваність продовжує зменшуватись. Хвора на сказ людина є біологічним тупиком природного епідемічного процесу.

Загальні особливості патогенетичних змін

Вірус сказу не спричинює цитотоксичності. Нейрональна морфологія і тривалість життя нейрону в нормі протягом усього перебігу захворювання. Смерть настає від глобальної неврологічної дисфункції. Віріон діє в синаптичній щілині, де гомологія його амінокислотних послідовностей з нейромедіаторами ацетилхоліну, гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) і гліцину призводять до зв'язування вірусу з цими рецепторами. Таким чином, дія вірусу сказу є цілком нейротоксичною, а не прямою ушкоджуючою.

У результаті посттравматичного проникнення вірусу в м'язову й сполучну тканини починається його первинна реплікація у місці інокуляції (переважно клітини посмугованих м'язів), що зазвичай асоціюють з так званою вірусною латенцією, оскільки цей процес може затягуватися до декількох місяців. Значно швидше вірус накопичується безпосередньо в периферичних нервах, що іннервують пошкоджену тканину, особливо це відбувається при зараженні через кон'юнктиву, слизові оболонки. Тому тривалість інкубаційного періоду суттєво скорочується (аж до 7 діб), якщо пошкоджена велика кількість нервових волокон і рецепторів. Це стається передусім при глибоких укусах максимально іннервованих ділянок тіла: голови, обличчя, шиї, пальців рук, геніталій. Але при укусах в місця, що слабо

іннервуються, може бути триваліший інкубаційний період від укусу до розвитку енцефаліту. Через можливість такого тривалого інкубаційного періоду (1 рік та навіть більше), а також завжди фатальний наслідок сказу у людини його зараховують до групи так званих повільних інфекцій. Важливо, що в цей період інкубації збудника захисні імунні реакції організму ще не спрацьовують.

Рання (інкубаційна) стадія

У місці первинного розмноження вірусу розвиваються дегенеративні зміни нервових рецепторів, що супроводжується гіперестезією в ділянці рани. У силу своєї нейротропності збудник проникає спочатку в перинеуральну порожнину аферентних нервів, а потім по їх аксонах просувається зі швидкістю 12-24 мм/добу до моменту потрапляння в спинний ганглії. Його розмноження в ганглії супроводжується появою болю або парестезії в місці інюляції, які є першими клінічними симптомами, на що, зазвичай, хворі особливо не звертають увагу. З ганглію вірус сказу поширюється прудко, зі швидкістю 200-400 мм/добу доцентрово в ЦНС, там спричинює розвиток запалення, яке проявляється швидко прогресуючим своєрідним енцефалітом. Послідовність амінокислот глікопротеїду вірусу сказу аналогічна нейротоксину зміїної отрути, яка вибірково зв'язується з ацетилхоліновими рецепторами. Можливо, цим обумовлюється й нейротропність вірусу сказу, а зв'язуванням його зі специфічними нейротрансмітерними рецепторами або іншими молекулами нейронів пояснює розвиток автоімунних реакцій і селективне ураження певних груп нейронів. Відбувається занесення віріонів у структури головного (сіра речовина, довгастий мозок, гіпокамп, мозочок, стінки III шлуночка, ядра черепних нервів) і спинного мозку (переважно його поперекова частина та симпатичні вузли). Доцентровий нейрогенний шлях поширення вірусу сказу, без сумніву, є провідним, однак можливе ще й гематогенне й лімфогенне поширення вірусів в організмі. Ймовірно тільки цей процес започатковує синтез антитіл проти вірусу сказу. Тому їх можна виявити у крові й лікворі тільки після появи перших симптомів хвороби. Однак, за таких умов смерть хворого настає раніше, ніж титр віруснейтралізувальних антитіл досягне захисного рівня.

Стадія клінічних проявів

Ураження нейронів відповідних структур призводить до підвищення рефлекторної збудливості, а відтак — до розвитку паралічів. Ураження ядер блукаючого, язикоглоткового і під'язикового нервів спричиняє дуже характерні для сказу судоми дихальних і глоткових м'язів: при намаганні ковтнути слину чи воду виникають у край болючі нескординовані скорочення глоткової мускулатури. У свою чергу це призводить до формування умовного рефлексу — навіть вигляд води, її дзюрчання або вербальне нагадування про неї асоціюються із жорстоким болем. Так формується «візитна картка» сказу, патогномонічний симптом — гідрофобія. Підвищена збудливість вегетативних центрів згодом зумовлює спричинення пароксизмів скорочення глоткових м'язів на будь-які зовнішні подразники. До типової гідрофобії нерідко приєднується ще й аеро-, фото-, акустикобобія. Подразнення симпатичного відділу нервової системи веде до підвищеної слинотечі, пітливості та сльозотечі, а ураження блукаючого нерва — до порушень діяльності серцево-судинної системи (ССС). Із ЦНС вірус відцентрово по еферентних волокнах периферичних нервів поширюється у різні органи і тканини, накопичуючись передусім у слинних, сльозових залозах і рогівці. Збудник проникає також в легені, надниркові залози, нирки, скелетні м'язи, підшлункову залозу, молочні залози (виділяється з молоком). Неможливість ковтання слини призводить до її спльовування, широкого розбризкування у період збудження під час глоткових спазмів, що може при певних умовах привести до гіпотетичного зараження оточуючих, хоча в людей достовірного зараження таким чином не описано. Згодом дегенеративне переродження периферичних рухових нейронів веде до млявих парезів і паралічів, а запальний набряк мозку завдяки прогресуючому енцефаломієліту зумовлює

впадання хворого у кому і неминучу його загибель від зупинки дихання і/або серцевої діяльності.

Патологоанатомічні зміни

У померлих зміни виявляють передусім у головному та спинному мозку. Розмножуючись у нервовій тканині вірус спричинює в ній характерні зміни - набряк, крововиливи, дегенеративні та некротичні зміни нервових клітин. Гістологічна картина вказує на вогнищевий енцефаліт з проліферацією нейроглії, що утворює міліарні гранульоми (які іноді можуть зустрічатися й при інших хворобах) - «вузлики Бабеша». Максимальні зміни є у довгастому мозку, особливо в ділянці дна IV шлуночка. У пірамідальних клітинах гіпокампа, в секторі Зоммера і клітинах Пуркін'є мозочка знаходять патогномонічні еозинофільні цитоплазматичні включення, які містять деякі антигени збудника, тобто тільця Негрі.

Клінічні ознаки

Класифікація

Згідно МКХ-10 виділяють у I розділі «Деякі інфекційні та паразитарні хвороби», блоці «Вірусні інфекції ЦНС» під кодом A82 «Сказ». При цьому додатково вирізняють:

- «Лісовий сказ» (A82.0),
- «Міський сказ» (A82.1),
- «Неуточнений сказ» (A82.9).

Клінічно розрізняють форми сказу:

- типову,
- атипову.

Інкубаційний період триває від 7 днів до строку, що іноді більший ніж рік; в середньому 30-90 днів.

Типова форма

Проходить 3 послідовні стадії:

- провісників,
- збудження,
- паралічів.

Стадія провісників

Перші ознаки хвороби майже завжди проявляються на місці укусу. Білий рубець, який до того часу встиг утворитися на місці укусу твариною, нерідко припухає, червоніє, стає болючим, свербить. Біль часто поширюється вздовж відповідних нервів, що іннервують м'язи поблизу рубця. Хворі при цьому відчувають безпричинний страх, тугу, тривогу, з'являється підвищена чутливість до звукових і світлових подразників, незначне підвищення температури тіла. Порушується сон, бувають жадливі сновидіння, пізніше — безсоння. Хворі неохоче вступають в контакт, скаржаться на загальну слабкість, зниження апетиту, сухість у роті, підвищену пітливість, серцебиття, помірний біль в горлі при ковтанні, іноді — нудоту, блювання. Оточуючі звертають увагу на зміну характеру хворих, оскільки ті стають похмурими, причепливими, грубими у стосунках, з чергуванням періодів немотивованого збудження та депресії, в цій фазі вони часто блукають на самоті. При огляді відзначають помірне розширення зіниць, помірні запальні явища у слизовій оболонці глотці, частий лабільний пульс, посилені тони серця.

Стадія збудження

Настає через 2-3 дні від початку хвороби. Наростає неспокій, з'являються симптоми надмірної рефлекторної збудливості центрів дихання і ковтання. Вдих утруднений, з участю всієї допоміжної мускулатури, видих поверхневий, різка тахікардія. Лице ціанотичне, очі спрямовані в одну точку, з'являється екзофтальм, зіниці сильно розширені. Хворого мучить спрага, але при спробі напиться раптово виникають украй болючі нескординовані судоми

м'язів глотки і гортані, подібні явища в подальшому породжує навіть вигляд води, її дзюрчання, вербальне нагадування про неї (типова гідрофобія). У цей час спазматично скорочуються й дихальні м'язи, що спричиняє утруднення дихання. Сильно утруднений вдих супроводжується своєрідним свистом або храпом, видих поверхневий і непомітний. Через кілька секунд спазми м'язів зникають і дихання відновлюється. Хворий скаржиться на те, що йому «не вистачає повітря», не може ковтати. Внаслідок утрудненого ковтання і збільшення секреції слини спостерігають значну слинотечу. З плином часу спазми розвиваються усе частіше і триваліше (іноді до 1-2 хвилин), виникають не тільки при вигляді води, але й від руху повітря, передусім холодного (аерофобія), яскравого світла (фотофобія), голосної розмови чи сильного звуку (акустикофобія або акузофобія), холодного дотику до шкіри (гіперестезія). Достатньо іноді злегка дунути хворому в обличчя або махнути поряд рушником, аби зумовити такий напад спазмів глотки. Зазвичай у хворого немає такої агресивності під час нападу, як це буває в хижаків. Хворі люди оточуючих не кусають. Від того, що їм не вистачає вдиху повітря, вони можуть хаотично кидатися, кудись бігти через інстинктивний посыл «може десь там дихання відновиться». Саме це сприймають оточуючі як «агресію», але її немає, більш того, хворі, що відчувають наближення нападу, попереджають медичний персонал про це. Нерідко в цю стадію підвищується до 40-41 °С температура тіла. У деяких хворих виникає нестійке статеве збудження. Зрідка можуть зустрітися галюцинації і тихе марення еротичного характеру, пріапізм і навіть швидка еякуляція. Це відбувається тому, що вірус пошкоджує нервові центри, відповідальні за сексуальну поведінку. Найчастіше ж весь еротизм поведінки полягає в тому, що пацієнт просить дати йому лікаря протилежної статі, незважаючи на тяжку хворобу навіть трохи кокетує, намагається привернути увагу. Хворі іноді важко марять (як правило це ті пацієнти, в яких ЦНС раніше була скомпрометована - хронічний алкоголізм, атеросклеротична енцефалопатія, тощо) часто зриваються з ліжка, рвуть на собі одяг, намагаються кудись бігти через задуху, зрідка стають агресивними; приєднуються страхітливі зорові та слухові галюцинації. На обличчі - вираз жаху, голос хрипне, рясне потіння. В такій ситуації контакт з хворим не є продуктивним. Стадія збудження триває 2-3 доби, рідко до 6 днів, і може закінчитись смертю через тривале припинення дихання або зупинку серця.

Стадія паралічів

Але частіше захворювання переходить у паралітичну стадію, яка триває до 3 діб. Напади збудження припиняються і настає «зловісне» заспокоєння: різко ослаблюються чутливість і рухова функція. Але при цьому хворі часто відчувають певне суб'єктивне полегшення, що поліпшує їхній настрій. Однак подальший перебіг хвороби є злоякісним. Паралічі, як правило, в'ялі, починаються з ніг (характерні висхідні паралічі). У цій стадії хворий лежить нерухомо, лице синюшне, риси загострені, усе тіло вкривають краплі поту. Унаслідок паралічу окорухових нервів сильно розширені зіниці перестають реагувати на світло. Порушується функція тазових органів, що супроводжується затримкою або нетриманням сечі, випорожнень. У зв'язку зі зникненням збудження і судом дихати стає легше. Часто у цей період хворі можуть ковтати і пити, однак підвищується температура тіла до 42°С і невдовзі настає смерть від паралічу серця або дихального центру.

Атипові форми

До атипових форм належать:

- бульбарна,
- паралітична («тихий» сказ),
- менінгоенцефалітна,
- мозочкова.

Відповідно хвороба починається без провісників, зі збудження або одразу з паралічів, може перебігати з вираженими ознаками пошкодження довгастого мозку (розлади дихання,

дисфагія) і мозочка (запаморочення, атактична хода), психіки (марення, біполярний афективний розлад). Хвороба завжди закінчується смертю.

Для встановлення клінічного діагнозу мають значення дані анамнезу (укус, ослинення твариною) і клінічна картина (гідро- та аерофобія, напади збудження, гіперсалівація). У стадії збудження загальний аналіз крові виявляє нейтрофільний лейкоцитоз, підвищений вміст гемоглобіну та еритроцитів, іноді невелику кількість атипичних мононуклеарів. На теперішній час можлива прижиттєва специфічна діагностика - дослідження відбитків рогівки та біоптату шкіри потилиці за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), виділення вірусу із слини шляхом інтрацеребрального зараження новонароджених мишей або культивування на культурі тканин мишачої нейробластоми. У розвинених країнах проводять полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) у слині хворого.

Лабораторно сказ можна повністю підтвердити вже посмертно шляхом знаходження у нервових клітинах головного мозку померлого тілець Негрі, що являють собою еозинофільні, різко окреслені включення 2-10 мкм в діаметрі, які виявляють в цитоплазмі деяких нервових клітин (частіше в амонієвому розі, корі, гангліях спинного мозку). Тільця утворюють білки, що їх продукує вірус сказу.

Лікування

При сказі показана негайна госпіталізація. Лікувальні заходи спрямовують на зменшення страждань пацієнта. Хворого кладуть в окрему палату, забезпечуючи максимальний спокій, абсолютну тишу. Для зниження збудливості необхідно призначати наркотичні засоби - морфін, аміназин, седативні, тощо. Втрати рідини поповнюють шляхом внутрішньовенного введення сольових розчинів, плазмозамінників, розчину глюкози. Проводять штучну вентиляцію легень. Деякого тимчасового полегшення можна добитись за допомогою внутрішньом'язового введення антирабічного імуноглобуліну.

В останні роки обговорюється ефективність так званого лікувального «протоколу Мілуокі», застосування якого призвело до видужання 2-х хворих у США та 1-го в Бразилії. Однак в усіх цих випадках зараження відбулося через укуси кажанів, вірус класичного сказу знайдений не був, що викликає певні сумніви в його етіології - а не були хвороби в цих випадках спричинені іншими ліссавірусами, при яких описані й спонтанні видужання. Тим не менш, попри всі сумніви, рекомендують при лікуванні сказу проводити заходи цього протоколу - ввергнення хворого у штучну кому задля того, щоб дати час на вироблення захисних віруснейтралізуючих антитіл, застосування противірусного препарату рибавіріну, інтерферонів та антирабічного імуноглобуліну з метою впливу на вірус. Обслуговуючий персонал повинен працювати в захисному одязі, щоб запобігти попаданню слини на шкіру та слизові оболонки.

Профілактика

Оральна вакцина проти сказу, яку розкидають для імунізації диких тварин в лісах Європи. Заборонено проводити трансплантацію органів від донорів, які померли від невстановленого енцефаліту, тому що ця смерть могла відбуватися через невиявлений сказ.

Профілактична вакцинація

Курс профілактичної імунізації проти сказу проводять особам, професійно пов'язаним з ризиком зараження сказом (гицлі, працівники ветеринарних діагностичних лабораторій, мисливці тощо), і складається з трьох внутрішньом'язових (в/м) введень вакцини. Одноразову повторну ревакцинацію рекомендують проводити через рік і далі кожні три роки, якщо особа продовжує перебувати в зоні високого ризику.

Постконтактна профілактика

При укусі або ослиненні людини скаженою або підозрілою твариною рекомендовані процедури по наданню першої допомоги включають негайне і ретельне промивання водою рани протягом, як мінімум, 15 хвилин, з милом, мийним засобом, повідон-йодом або іншими

речовинами, що вбивають вірус сказу, накладання стерильну пов'язку. Вони мають бути надані в будь-якій медичній установі по звертанню укушеного. Усі інші подальші заходи здійснюються під наглядом лікаря-рабіолога у травматологічних пунктах чи кабінетах, де є відповідні вакцини та специфічний імуноглобулін. Краї рани протягом 3 діб не висікають і не зашивають, за винятком ушкоджень, що потребують спеціальних хірургічних втручань за життєвими показаннями. Водночас із цим обов'язково проводять екстрену профілактику правця.

Курс антирабічних щеплень призначають у разі ймовірного або наявного інфікування людини відповідно до визначення приналежності випадків укусів до певних категорій контакту згідно рекомендацій ВООЗ:

- До категорії II відносять випадки, коли відбулося здавлювання при укусі відкритих місць шкіри, є невеликі подряпини або садна без кровотеч. При цьому вважають необхідним провести місцеву обробку та негайне введення вакцини.
- А от при приналежності випадку до категорії III - єдиний або множинні укуси трансдермальні чи подряпини, облизування пошкодженої шкіри, забруднення слизових оболонок слиною при облизуванні, контакти з летючими мишами — заходи такі ж, як й при випадку категорії II, але з обов'язковим додатковим негайним введенням специфічного антирабічного імуноглобуліну.
- При випадках, які належать до категорії I, антирабічні щеплення не є доцільними, тож їх і не рекомендують.

У нашій країні згідно існуючих наказів розрізняють щеплення за безумовними та умовними показаннями. Імунізацію за безумовними показаннями призначають при укусах, завданих явно скаженими, дикими та тваринами, статус яких невідомий, а також тоді, коли діагноз сказу у тварини залишився нез'ясованим. При визначенні дози, тривалості курсу щеплень враховують характер контакту (ослинення, укуси різного ступеня тяжкості) та місце рани.

Щеплення проводять за такою схемою: по 1,0 мл робічної вакцини у 0-й (день введення першої дози вакцини позначається як 0-й день), 3-й, 7-й, 14-й, 30-й і 90-й дні в/м тільки у дельтоподібній м'яз плеча (дітям до 5 років - у верхню частину передньобоквої поверхні стегна). Курс із перших п'яти щеплень повинен в 100 % випадків забезпечити вироблення організмом специфічних антитіл вище захисного рівня (1:80) до 45-ї доби від початку імунізації. Віддалену (бустерну) дозу вакцини вводять потерпілому на 90-й день для підтримання титру антитіл протягом року. Щеплення ефективні, якщо їх призначають не пізніше ніж до 14 доби з моменту контакту з твариною.

У тяжких випадках, а також у разі небезпечної локалізації укусів (максимально іннервовані ділянки тіла - обличчя, голова, кисті та пучки пальців, промежина) вакцинацію комбінують із введенням антирабічного імуноглобуліну. Це пов'язано з можливістю скорочення інкубаційного періоду до 7 діб - менше, ніж час необхідного спостереження за підозрілою твариною і час вироблення поствакцинного імунітету. Потерпілому вводять людський антирабічний імуноглобулін у дозі 20 МО на 1 кг маси тіла (гетерологічний - 40 МО/кг) та антирабічну вакцину за вище наведеною схемою.

Умовні показання виникають при тяжких укусах, завданих здоровими тваринами, — за локалізацією (перераховані раніше максимально іннервовані ділянки тіла), а також за поширеністю (множинні) та глибиною. Якщо протягом 10-денного терміну спостереження в тварини не виникло ознак захворювання, щеплення припиняють. Якщо ж тварина захворіла або загинула (зникла) з будь-якої причини, переходять на безумовний (6 ін'єкцій) курс вакцинації, що створює основу для надійного імунітету. При поодиноких укусах у кінцівки, тулуб, завданих здоровими тваринами, які перебувають під ветеринарним спостереженням, і

за відсутності епізоотологічних даних про сказ щеплення за умовними показаннями не проводять. [Джерело: <https://uk.wikipedia.org>].

Сучасні вакцини проти сказу:

Індіраб - вакцина антирабічна очищена, інактивована.

Імунологічні властивості. Вакцина являє собою вакцинний штам Pitman Moogge (PM) вірусу сказу, вирощений у культурі клітин Веро, інактивований бета-пропіолактоном, концентрований методом хроматографії з наступною очисткою методами ультрафільтрації та стерильної фільтрації.

Показання.

Профілактична імунізація (пре-експозиційна імунізація):

- рекомендована особам, що за характером професійної діяльності належать до групи ризику, зокрема працівникам ветеринарних лабораторій, клінік та інших лабораторій, які працюють із типовим вірусом сказу; мисливцям; лісникам; спеціалістам ветеринарної медицини; працівникам боєнь; таксидермістам; особам, що виконують роботи з відлову і утримання бездомних тварин; працівникам притулків для утримання тварин; військовим; листоношам; дітям, котрі перебувають в постійному контакті із тваринами та мають високий ризик інфікування вірусом сказу.

Лікувально-профілактична імунізація (пост-експозиційна імунізація):

- рекомендовано до застосування особам, що зазнали укусів, подряпин, ослизнення хворими або підозрюваними щодо захворювання на сказ тварин.

Вакцинований повинен знаходитись під медичним наглядом не менше 30 хвилин. Місця для проведення щеплень повинні бути оснащені засобами протишокової терапії.

Антирабічний імуноглобулін і вакцину ІНДІРАБ не можна змішувати в одному шприці, і не можна вводити в одну й ту саму ділянку тіла. Вакцину слід вводити в ділянку тіла, протилежну від місця введення антирабічного імуноглобуліну.

Протягом 7-ми днів з моменту отримання ушкоджень не рекомендується накладати шви на рану, але, в будь-якому випадку, до накладання швів завжди вводиться антирабічний імуноглобулін. Можна призначити антибіотики і перевірити вакцинальний статус постраждалого щодо щеплень проти правця і, за необхідності, зробити таке щеплення.

У випадку тяжких ушкоджень (Категорія III), настільки це можливо, вся доза антирабічного імуноглобуліну повинна бути введена на ділянці рани чи навколо неї. Перед введенням гетерологічного (кінського) імуноглобуліну, слід перевірити чутливість вакцинованого до такого препарату. Антирабічний імуноглобулін не рекомендується вводити більшою дозою, ніж рекомендовано, оскільки існує ризик того, що це пригнічуватиме процес утворення антитіл.

При зверненні за антирабічною допомогою в лікувально-профілактичний заклад на кожного пацієнта в обов'язковому порядку заповнюється «Карта звернення за антирабічною допомогою» (форма № 045/о), що затверджена чинним Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 28.07.2014 № 527. На підставі даних Карти оформлюється Довідка, яка видається після курсу імунотерапії з зазначенням типу і серії препаратів, курсу щеплень, післявакцинальних реакцій.

Спосіб застосування.

Доза для дітей та дорослих: 0,5 мл, вводити способом внутрішньом'язової ін'єкції.

Вакцина, дозою 0,5 мл дорослим вводиться в дельтовидний м'яз плеча, дітям раннього віку - в верхню частину передньобокової поверхні стегна. Введення вакцини в сідницю неприпустиме.

Вакцинований повинен знаходитись під медичним наглядом не менше 30 хвилин. Місця для проведення щеплень повинні бути оснащені засобами протишокової терапії.

Дозування.

Профілактична імунізація (пре-експозиційна імунізація):

Рекомендована для профілактики сказу у осіб, що за характером професійної діяльності належать до групи ризику зараження вірусом сказу. Всім особам, що знаходяться під постійним ризиком зараження, наприклад діагностичний, дослідницький та виробничий персонал лабораторій, що працюють з вірусом сказу, рекомендовано провести пре-експозиційну профілактику.

Таблиця 1. *Схема щеплення (спосіб введення: внутрішньом'язова ін'єкція)*

1-ша доза	День 0
2-га доза	День 7
3-тя доза	День 28
1-ша ревакцинація	Через 1 рік
Подальша ревакцинація	Кожні 5 років

Лікувально-профілактична імунізація (пост-експозиційна імунізація):

Після підтвердженого контакту з твариною з підтвердженим або можливим захворюванням на сказ, щеплення рекомендується провести негайно. Лікувально-профілактична імунізація повинна проводитися під наглядом лікаря, тільки в антирабічному центрі та якомога швидке після контакту.

Лікувально-профілактичні заходи включають в себе місцеву неспецифічну обробку ран, імунізацію та, у разі потреби, пасивну імунізацію антирабічним імуноглобуліном. Заходи залежать від типу рани/категорії ушкодження та статусу тварини, що завдала рану.

Надання першої допомоги: місцева обробка рани

Слід пам'ятати, що рану необхідно обробити якнайскоріше після укусу. Спершу рекомендується ретельно промити рану великою кількістю води з милом або дезінфікуючим засобом, а потім обробити 70 % етиловим спиртом/спиртовим розчином йоду.

При лікувально-профілактичній імунізації вакцинований повинен перебувати під наглядом лікаря. Щеплення рекомендовано проводити згідно із нижче викладеними настановами.

Таблиця 2. *Схема щеплення (спосіб введення: внутрішньом'язова ін'єкція)*

1 –ша доза	День 0
2-га доза	День 3
3-тя доза	День 7
4-та доза	День 14
5-та доза	День 28

Рекомендації ВООЗ щодо проведення лікувально-профілактичної імунізації (пост-експозиційна імунізація) у невакцинованих осіб. Схема щеплення: доза 0,5 мл в Д0, Д3, Д7, Д14 і Д28, вводити способом внутрішньом'язової ін'єкції з урахуванням Категорії ушкодження.

У випадку Категорії III призначається комбіноване лікування із одночасним застосуванням вакцини та антирабічного імуноглобуліну.

Таблиця 3. Рекомендації ВООЗ щодо проведення лікувально-профілактичних заходів, залежно від категорії контакту та тяжкості травми у невакцинованих осіб

Категорія	Тип контакту з хворою на сказ твариною або з підозрюваним захворюванням на сказ домашньою або дикою твариною, або твариною, подальше спостереження за якою неможливе	Рекомендована схема лікувально-профілактичної імунізації
I	Годування або дотик до тварини, контакт язика тварини із	Не призначається, якщо ознак захворювання у тварини не виявлено.

	непошкодженою шкірою, контакт з тваринами без ослинення шкірного покриву	Якщо виникають сумніви, провести лікувально-профілактичну імунізацію відповідно до схеми в Таблиці 2.
II	Ослинення пошкодженого шкірного покриву, незначні / дрібні укуси непокритих ділянок шкіри, укуси незахищеної шкіри, незначні подряпини, поверхневий укус (але не голови, шиї, плечевого поясу, плеча, передпліччя чи зап'ястя), або подряпини без кровотечі	Негайно зробіть щеплення відповідно до схеми в Таблиці 2. Припиніть лікувально-профілактичну імунізацію, коли за результатами спостереження за твариною протягом 10 днів, чи у випадку гуманного знешкодження та отримання відповідних результатів лабораторних аналізів, стане відомо, що тварина була здоровою. Місцева обробка рани.
III	Одиночні або множинні широкі / глибокі / трансдермальні укуси/ подряпини, зокрема голови, лиця, шиї, плечевого поясу, плеча, передпліччя чи зап'ястя, або ослинення слизових оболонок (у т.ч. ослинення пошкодженого шкірного покриву)	Негайно починайте комбіноване лікування: вакцина одночасно із антирабічним імуноглобуліном відповідно до схеми в Таблиці 2. Припиніть лікувально-профілактичну імунізацію, коли за результатами спостереження за твариною протягом 10 днів, чи у випадку гуманного знешкодження та отримання відповідних результатів лабораторних аналізів, стане відомо, що тварина була здоровою. Місцева обробка рани.

Ослинення – попадання слини на шкіряні або слизові покриви безпосередньо від тварини (лизання) або через предмет, на якому могла бути свіжа слина.

Укус – будь-яке пошкодження шкіряних або слизових оболонок, нанесене зубом тварини. До укусу прирівнюються пошкодження шкіряних або слизових оболонок будь-яким предметом (скальпелем, ножем), забрудненим мозком тварини або свіжою слиною.

Поверхневий укус – укус, при якому пошкоджена шкіра та підшкірно-жирова клітковина до поверхневої фасції.

Широкий укус – укус, при якому ушкоджений покрив шкіри більше 5 см.

Глибокий укус – укус з пошкодженням поверхневої фасції.

Трансдермальний укус – укус, при якому спостерігається виділення крові.

При проведенні імунізації на території України слід керуватися діючими нормативними документами МОЗ України. [Джерело: <https://tabletki.ua/uk/Індіраб>].

Теоретичні питання:

1. Систематичне положення і характеристика вірусу сказу.
2. Віруси вулечний і фіксований. Робота Л. Пастера.
3. Резервуар вірусу у природі. Шляхи передачі вірусу людині.
4. Патогенез сказу і елементи клініки.
5. Лабораторна діагностика сказу.
6. Специфічна профілактика сказу.

Протокол №6

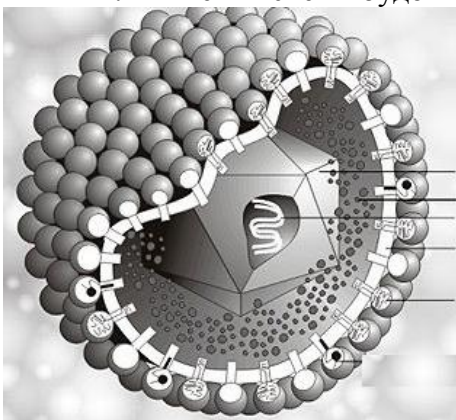
Тема: Лабораторна діагностика герпесвірусних інфекцій.

Мета: Вивчення лабораторної діагностики герпесвірусних інфекцій.

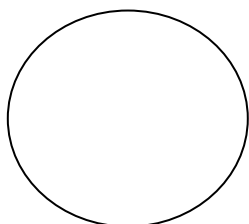
1. Вивчення класифікації вірусів герпесу.

Таксономічна категорія	Вид вірусу	Тип уражень
Родина Herpesviridae		
<i>Підродина Alphaherpesvirinae</i>	Вірус простого герпесу 1 і 2 типів	Гінгівостоматит, кератокон'юнктивіт, енцефалит, генітальний герпес, герпес новонароджених, рак шийки матки
	Вірус вітряної віспи і оперізувального герпесу (ВГ 3 типу)	Вітряна віспа і оперізувальний герпес
<i>Підродина Betaherpesvirinae</i>	Цитомегаловірус (ВГ 5 типу)	Мононуклеозоподібний синдром, уроджена цитомегаловірусна інфекція, дисемінована інфекція у хворих з імунодефіцитами
	Вірус герпесу 7 типу	Синдром хронічної втоми
<i>Підродина Gammaherpesvirinae</i>	Вірус Епштейна-Барр (ВГ 4 типу)	Інфекційний мононуклеоз, лімфома Беркітта, В-клітинна лімфома, назофарингеальна карцинома
	Вірус герпесу 6 типу	В-клітинна лімфома
	Вірус герпесу 8 типу	саркома Капоші

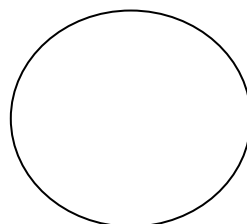
2. Вивчення схеми будови вірусу герпесу



3. Мікроскопія і замалювання демонстраційних препаратів



Контроль тканини



ЦПД герпесвірусів – багатооядерність

4. Вивчення імунобіологічних препаратів для специфічної профілактики вітряної віспи:

- а) Varicella-zoster імуноглобулін,
- б) zoster імунна плазма,
- в) жива вакцина проти вітряної віспи.

5. Вивчення препаратів для лікування герпесвірусної інфекції:

ВПГ-1 і ВПГ-2: Ацикловір, Фамцикловір, Валацикловір, Аденозін арабінозид, Йододеоксіурин, Трифлуридин.

Цитомегаловірус: Ганцикловір, Фоскарнет.

Вірус Varicella-zoster: Ацикловір, Фамцикловір, Валацикловір.

6. Вивчення схеми лабораторної діагностики герпесвірусних інфекцій.

7. Оформлення протоколу роботи (підпис схеми будови віруса герпесу, замалювання демонстраційних препаратів, запис схеми лабораторної діагностики).

Теоретична частина

Належність до родини *Herpesviridae* визначається наявністю у складі віріона двониткової лінійної ДНК, ікосаедричного капсиду зі 162 капсомерів, збирання якого відбувається в ядрі, та оболонки, яка утворюється з ядерної мембрани.

Герпесвіруси широко поширені у природі. Серед вищих еукаріотів рідко зустрічаються такі, які не могли б бути зараженими хоча би одним представником цієї родини. Відомо біля 80 в різному ступені охарактеризованих вірусів герпесу: шість з них виділено від людини: вірус простого герпесу 1 (*Herpes simplex virus 1*), вірус простого герпесу 2 (*Herpes simplex virus 2*), цитомегаловірус (*Cytomegalovirus*), вірус вітряної віспиоперізуючого герпесу

(Herpes zoster virus-Varicella virus), вірус Епштейна-Барр (Epstein-Barr virus), вірус герпесу людини 6 (Herpesvirus 6). Віруси виділяють від коней, корів, свиней (вірус псевдосказу і цитомегаловірус), кур (герпесвірус хвороби Марека і вірус інфекційного ларинготрахеїту).

Класифікація. Представники родини Herpesviridae поділено на підставі їх біологічних властивостей на три підродини - Alphaherpesvirinae, Betaherpesvirinae, Gammaherpesvirinae.

Члени підродини Alphaherpesvirinae характеризуються широким спектром господарів, о цієї підродини входить Simplexvirus (HSV-1, HSV-2, вірус маміліта великої рогатої худоби) і Poikilovirus (PSV, VZV, вірус герпесу коней).

Для вірусів підродини Betaherpesvirinae характерний обмежений спектр господарів. До складу родини входять роди Cytomegalovirus і Muromegalovirus (цитомегаловірус мишей).

Для Gammaherpesvirinae (EBV, HV-6, MDV) спектр господарів, який встановлюється експериментально, обмежений тваринами тих видів, від яких виділено природний вірус. In vitro ці віруси здатні реплікуватись у лімфобластоїдних клітинах, викликають літичну інфекцію в епітеліоїдних клітинах і фібробластах. Віруси цієї групи проявляють тропізм або до Т-, або до В-лімфоцитів, проте часто інфекційний процес зупиняється на прелітичній стадії, тобто продуктивні нащадки відсутні.

Віруси простого герпесу (Herpes simplex virus)

Віруси простого герпесу вперше виявив Grter (1912) у рідині герпетичних везикул. Пізніше Lvenstein (1919) показав здатність цього вірусу викликати кератит у кроликів і уражати рогівку людини.

Морфологія та ультраструктура. Віріон вірусу герпесу складається з чотирьох структурних елементів: непрозорої для електронів *серцевини*; оточуючого серцевину ікосадельтаедричного *капсиду*; асиметрично розташованого навколо капсиду електронщільного матеріалу, який позначається як *тегумент* (покрив), і *зовнішньої мембрани*, або *оболонки* (товщиною 5-10 нм), оточуючої капсид і тегумент. На поверхні зовнішньої оболонки виявлено відростки довжиною 8-10 нм. Розмір віріонів в середньому дорівнює 180-200 нм. Капсид у всіх вірусів герпесу має ряд спільних ознак: до 100 нм у діаметрі та складається зі 162 капсомерів. Пентамерні капсомери знаходяться на вершинах ікосаедра, а гексамерні - на поверхні капсиду.

Тегумент на тонких зрізах не видно, проте при негативному контрастуванні він виглядає як волокнистий матеріал, товщина якого залежить від місця накопичення віріону в клітинах (якщо вірус знаходиться у цитоплазматичних вакуолях, його більше, а якщо в перинуклеарному просторі - менше).

Більшість штамів вірусу герпесу не викликають гемаглютинацію, проте деякі аглютинують еритроцити гусей. Вірус може бути виявлений в РПГА з еритроцитами барана, обробленими таніном.

Відома диференціація вірусів герпесу простого на два типи. **Віруси 1-го типу** пошкоджують слизову оболонку і шкіру, віруси **2-го типу** - інфікують геніталії. Обидва типи збудників різні за деякими іншими властивостями: здатністю до розмноження і трансформації певних клітин, характером морфологічних змін у заражених клітинах, властивостями білків, зокрема, тимідинкінази, нуклеотидним складом ДНК.

Репродукція вірусів. Зараження починається із прикріплення вірусів до клітинних рецепторів, природа яких ще не в'яяснена. Спроби знайти клітини тварин, які не мають рецепторів до HSV не привели до успіху, однак крім людини "природний" шлях зараження може відбуватись тільки у шимпанзе. Остаточо не з'ясована і природа вірусних антирецепторів. При 37С 90 % віріонів адсорбуються на клітині за 45 хв. Інфекційні властивості віруси набувають тільки на стадії утворення зовнішньої оболонки, "голі" вірусні частки не мають їх. "Голі" вірусні частки з'являються в ядрі через 5-6 год після зараження, через годину вже знаходять зрілі віріони із зовнішньою оболонкою. Пік інфекційності

спостерігається через 12 год після інфікування. Вихід вірусів в середньому дорівнює 60000 віріонів на клітину, однак значна їх частка (до 75 %) представлено пустими капсидами без зовнішньої оболонки. Клітини, які продуктивно заражаються вірусами, не виживають.

Культивування. Віруси простого герпесу, як правило, розмножуються у багатьох культурах різного походження (ембріональні тканини людини, курячі фібробласти, нирки мавп, кроликів, поросят), а також у перещеплюваних лініях VERO, HeLa, Herp-2, Детройт-6. Найчутливіші первинна культура нирок кролика і культура клітин VERO.

Найяскравіший прояв герпетичної інфекції в культурі клітин - утворення цитопатичного ефекту і формування внутрішньоядерних включень (тілець Ліпшютца). Цитопатична дія проявляється утворенням синцитіїв й округленням клітин, злипанням і формуванням конгломератів. Цілість моношару порушується. Симпластоутворюючий фактор - це глікопротеїд, який синтезується в клітині і не є структурним компонентом віріона.

Вірус герпесу суттєво впливає на мітотичний апарат. Ігібування мітозів - один з перших проявів вірусної інфекції. Поділ клітин припиняється зразу після прикріплення вірусів.

Вірус здатний викликати хромосомні аберації в диплоїдних лініях клітин: спостерігаються розриви хромосом (найчастіше X, 1-ої). Вважається, що така здатність зумовлена дією ранніх ферментів вірусів, зокрема ДНК-ази.

Патогенність. До вірусу герпесу чутливі кролики, миші, гвінейські свинки, ховрахи, бавовникові шури, однодобові курчата, голуби, гуси, курячі ембріони. Новонароджені мишенята найчутливіші до них.

ВГ-1 викликає гострий герпес, гінгівостоматит (Венсана), герпетичну екзему, кератокон'юнктивіт, менінгоенцефаліт, герпес лабіаліс. ВГ-2 зумовлює виникнення генітального герпесу, герпесу новонароджених, вроджених вад, ранового герпесу, герпесу дантистів, герпесу борців.

Епідеміологія і патогенез хвороби. Простий герпес - інфекційне захворювання, яке характеризується ураженням різних органів і систем (шкіра, слизові, очі, нервова система), яке проявляється в основному виникненням везикулярних висипань на обмежених ділянках шкіри і слизових оболонок. Природним джерелом вірусу герпесу простого є людина. Віруснейтралізуючі антитіла виявлено в сироватці 75-90 % дорослих.

Основні вхідні ворота - шкіра і слизові. Вірус проникає через слизову губ, ротової порожнини, кон'юнктиву або геніталії та переважно розмножується у місці проникнення. Подальше розповсюдження вірусу відбувається гематогенно або по нервовим шляхам. При первинному інфікуванні або рецидивах він виявляється в різних органах, легко виділяється з рідини герпетичних везикул, може бути виділений з формених елементів. Проникнувши в організм, вірус залишається там протягом життя і між рецидивами зберігається в клітинах базального шару епідерміса, слинних або слизових залозах, в лімфатичних вузлах. Здатний зберігатись у гангліях *n. trigeminus*. Механізм латентної інфекції, можливо, зумовлений персистенням в організмі вірусної нуклеїнової кислоти, яка немає білкової оболонки. Деякі дані свідчать про існування інтеграційного механізму.

Незважаючи на широку розповсюдженість вірусу, шляхи передачі вивчено мало. Герпетична інфекція передається крапельним шляхом. Рідко зустрічається контактне інфікування через травмовану шкіру або слизові.

Зареєстровані невеликі епідемічні спалахи в дитячих закладах, сім'ях і спорадичні випадки хвороби.

Імунітет. В крові більшості здорових людей виявляють у високих титрах віруснейтралізуючі антитіла, які утворюються у відповідь на первинне інфікування, яке часто має безсимптомний перебіг. На фоні вираженого гуморального імунітету виникають рецидиви захворювання внаслідок дії несприятливих факторів на організм. Відома

трансплацентарна передача віруснейтралізуючих антитіл, які зберігаються протягом 6 міс. Знайдено руйнування клітин, що містять вірусний антиген, під впливом антитіл в присутності комплементу. Крім того, інфіковані клітини можуть фагоцитуватись і руйнуватись поліморфноядерними лейкоцитами.

Лабораторна діагностика. Вірусологічний метод полягає у виділенні вірусів з герпетичних пухирців, слини, цільної крові або формених елементів, спинномозкової рідини, пухирців на поверхні рогівки, тканин головного мозку та інших внутрішніх органів.

Для індикації вірусів у матеріалі від хворого розроблені реакція зворотньої пасивної гемаглютинації (РЗПГА), в якій еритроцити обробляють протигерпетичним Ig G. Цитологічний метод засновано на виявленні внутрішньоядерних включень у мазках або зрізах пошкоджених органів. Для цього використовують метод імунофлюоресценції. Мазок вмісту герпетичних везикул зафарбовують специфічною флюоресуючою сироваткою, а потім в ядрах і цитоплазмі епітеліальних клітин виявляють вірусний антиген. **Серологічні методи дослідження (РН, РНГА, РЗК)** застосовуються при діагностиці первинних форм герпетичної інфекції.

Деколи використовують нашкірну алергічну пробу.

Специфічна терапія. Для лікування герпетичної інфекції розроблені способи специфічної терапії. Для цього використовують галогенізовані аналоги тимідину (5-йод-2-дезоксимурацил, цитозин-арабінозид). Перший випускається у вигляді мазі флореналь. Перспективні препарати - похідні фосфооцетової кислоти - інгібітори вірусної ДНК-полімерази у клітині. Широко використовуються ацикловір (зовіракс), вайдарабін, оксолін, реаферон, лаферон.

Протиепідемічні заходи. Специфічна профілактика застосовується у випадках важкого перебігу хвороби і для попередження сліпоты при рецидивуючих кератитах. Розроблено інактивовані вакцини, захисна дія яких вивчається. Використовується специфічний імуноглобулін.

Через важкість перебігу первинного герпесу у новонароджених застосовують заходи профілактики у пологових будинках, дитячих закладах.

Вірус вітряної віспи-оперізуючого герпесу

Вірус вітряної віспи (varicella, chicken-pox) викликає інфекційне захворювання з характерною папуло-везикулярною висипкою, яке супроводжується лихоманкою, і спостерігається, в основному, у дітей. Захворювання, яке викликає збудник, в більшості випадків зустрічається у дорослих і характеризується ураженням міжхребцевих гангліїв і чутливих спинномозкових нервів.

Вітряна віспа - одна з найрозповсюдженіших інфекцій людини, поступаючись місцем тільки кору. Захворюваність ще донедавна складала до 82,8 на 10 000 населення.

Будова, розміри вірусів вітряної віспи типові для вірусів герпесу. Вірус містить лінійну двоспіральну ДНК, вміст Г+Ц складає 46 %, плавуча щільність - 1, 705 гсм³.

Культивування. Віруси можна культивувати в первинних та перещеплюваних культурах клітин людського походження. В клітинах вони викликають цитопатичний ефект вогнищового характеру з утворенням внутрішньоядерних включень, які частіше еозинофільні. **Антигенна структура.** Віруси, які виділено від хворих на вітряну віспу і оперізуючий герпес, мають ідентичні антигенні особливості.

Комплементзв'язуючий антиген виявляють в інфікованій культуральній рідині та рідині везикул. Гемаглютинуючих і гемадсорбуючих властивостей не виявлено.

Епідеміологія і патогенез хвороби. Єдиним джерелом інфекції є хвора людина. Вітряною віспою найчастіше хворіють діти 1-3 років. Хвороба характеризується сезонністю, зростання числа захворювань спостерігається в осінньо-зимовий період. Оперізуючий герпес також досить поширене захворювання, яке уражає приблизно 22, 5 з 10 000 осіб. Вірус

вітряної віспи проникає через слизову верхніх дихальних шляхів, хвороба передається повітряно-крапельним шляхом. У клітинах слизової вірус розмножується. Інкубаційний період складає 10-21 день, продромальний період короткий. Хворі на вітряну віспу стають заразними за декілька годин до появи висипки. З місця проникнення вірус лімфатичними шляхами проникає в кров. Патологічний процес розвивається, в основному, в епітелії шкіри, рідше на слизових, зумовлюючи появу везикулярної висипки і пухирців по всьому тілі. Саме в них і міститься вірус. Пухирець невеликий, з некрозом епідермісу, його розвиток завершується всмоктуванням рідини і утворенням кірки. На слизових дихальних шляхів утворюється енантема, подібна до натуральної віспи. Мацерація півки, яка вкриває пухирець, перетворює його на ранку. Тоді вірус, що міститься у пухирці, може передаватись кашлем, чханням. Основними вхідними воротами для вірусу герпесу зостер є шкіра і слизова оболонка дихальних шляхів. Вірус також розповсюджується гематогенно і лімфогенно з подальшою локалізацією переважно в задніх корінцях, задніх рогах і міжхребцевих гангліях спинного мозку.

Багато даних свідчить про зв'язок захворювань на вітряну віспу і оперізуючий герпес. Вважається, що при первинному зараженні розвивається вітряна віспа, а оперізуючий герпес є результатом активації латентного вірусу - це ніби-то друга стадія варицельозної інфекції.

Лабораторна діагностика. За допомогою РІФ вірусний антиген виявляють у мазках-відбитках з везикул. Для виділення вірусів найчастіше використовують фібробласти шкірно-м'язової тканини ембріону людини, диплоїдні клітини і культуру ниркової тканини людини. Найчутливішою є культура клітин щитовидної залози людини. Високочутливими методами виявлення вірусних антигенів є РОНГА, РЗК.

Для серологічної діагностики використовують РЗК. Антитіла з'являються з 8-го дня хвороби, досягаючи високих титрів через три тижні.

Розроблено внутрішньошкірну алергічну пробу.

З метою специфічного лікування використовують імуноглобулін, який отримують з крові реконвалесцентів, полегшуючий перебіг захворювання, та інтерферон.

Протиепідемічні заходи. Введення імуноглобуліну проти вірусу вітряної віспи є ефективним методом профілактики захворювання за умови госпіталізації хворих. Описано способи одержання та успішного застосування атенуйованої живої вакцини.

Хворих на вітряну віспу слід ізолювати (в домашніх умовах) від дитячого колективу. Ізоляція припиняється через 5 днів після появи останнього елемента висипки. Карантин накладається на 21 день.

Вірус цитомегалії людини

Синоніми назви цього збудника - вірус слинних залоз, вірус хвороби з цитомегалічними включеннями. Цитомегаловірусній інфекції людини притаманний латентний перебіг. Вона широко розповсюджена в людській популяції - від 28 % до 100 % осіб є серопозитивними до цього збудника. Проте у деяких хворих, особливо новонароджених, розвивається гострий процес з ураженням нервової системи і внутрішніх органів.

Будова вірусів та їх хімічний склад. Будова і розміри цитомегаловірусів типові для вірусів групи герпесу. В них розрізняють лінійну двоспиральну ДНК молекулярною масою 64×10^4 Д, капсид і зовнішню оболонку. У складі віріону знайдено 33 структурних білка, з яких 11 складають глікопротеїди.

Реакція вірусу на фізичні та хімічні агенти. Вірус інактивується при 56°C протягом 10-20 хв, чутливий до заморожування і наступного відтаювання. Порівняно стабільний при рН 5,0-9,0, руйнується при рН 3,0, чутливий до ефіру та інших розчинників ліпідів.

Репродукція вірусів. Вірус репродукується дуже повільно, невеликі кількості позаклітинного вірусу можуть бути винайденими через 2-5 діб після зараження.

Культивування. Цитомегаловіруси мають чітко виражений видовий тропізм та *in vitro* накопичуються у тканинних культурах, виділених тільки від природних господарів. Незважаючи на виражену епітеліотропність у макроорганізмі, *in vitro* віруси репродукуються інтенсивніше у фібробластах. Найчастіше використовують тканини ембріону людини, фібробластів міометрію, диплоїдні клітини легень ембріона людини. Через деякий час розвивається цитопатичний ефект у вигляді гігантських клітин з включеннями. В ядрах з'являються вірусні частки трьох типів залежно від того, скільки оболонок вони мають - одну, дві або три. Деколи включення спостерігаються в цитоплазмі. Тоді вони складаються із зрілих віріонів, оточених, напевно, лізосомами, які поглинають віруси. Це в свою чергу зумовлює низьку інфекційність вірусів. У безпосередній близькості від вогнищ ураження спостерігається зростання частоти патологічних форм мітозів.

Патогенність. Вірус цитомегалії людини апатогенний для лабораторних тварин. Чітка видоспецифічність наближає до вірусу вітряної віспи і відрізняє від вірусів герпесу простого.

Антигенна структура. Виділяють два типи вірусів, диференціювати які можна в РН. При репродукції вірусів утворюється комплементзв'язуючий антиген, який має більш широку специфічність в порівнянні з першим. Вірус цитомегалії не має гемаглютинуючих і гемолітичних властивостей, не дає феномену гемадсорбції.

Епідеміологія і патогенез захворювання. Джерелом цитомегаловірусної інфекції є хвора людини. значення. Для цього захворювання характерний контактний і крапельний механізм зараження. Тривале виділення вірусів із сечею протягом декількох місяців і навіть років, а також зі слиною дорослих і дітей має велике епідеміологічне значення. Загально визнаним є трансплацентарний механізм передачі. Ось чому ця хвороба надзвичайно небезпечна при вагітності.

Вона може бути причиною недоношування вагітності, мертвонароджуваності, вроджених вад, затримки розумового розвитку дитини. Характерним є розвиток менінгоенцефаліту, ураження епендіми шлуночків, мозку, зорового нерву, легень, печінки, нирок. Тільки у дітей перших місяців життя цитомегалія визначається як самостійна хвороба. Цитомегалія у дорослих спостерігається рідко. Генералізація її у дітей старшого віку і дорослих супроводжує інші важкі хвороби.

Найчастіше активація персистуючої інфекції відбувається в онкологічних клініках, відділах трансплантації, де використовується велика кількість імунодепресантів, цитостатиків, у хворих на СНІД тощо.

Розрізняють дві форми хвороби: локалізовану (з ураженням слинних залоз і латентним перебігом) і генералізовану.

Імунітет. При внутрішньоутробному зараженні в організмі плода з'являються IgM і IgG. IgG передаються трансплацентарно від матері і циркулюють у дитини протягом 4-6 місяців.

У дорослих специфічні імуноглобуліни також зберігаються тривалий час. В різних групах обстежених виявлено від 35 до 72 % осіб з антитілами проти цитомегаловіруса, що свідчить про широке розповсюдження інфекції.

Лабораторна діагностика. Інфікування, яке не завжди приводить до захворювання, може бути виявлено на підставі виділення вірусів, знаходження клітин з включеннями і збільшення титру IgG-антитіл, яке виявляється в РЗК. Наявність комплементзв'язуючих антитіл у титрі 1:8 і вище свідчить про внутрішньоутробне або постнатальне зараження. Специфічна терапія і профілактика не розроблені. Терапія направлена на підвищення опірності організму: вітамінотерапія, введення імуноглобулінів.

Вірус Епштейна-Барр

Вірус Епштейна-Барр (ВЕБ)- герпесвірус людини 4-го типу. Вперше було виявлено його під час електронно-мікроскопічного дослідження клітин злоякісної лімфоми Беркіта.

За морфологічними та іншими фізико-хімічними властивостями він подібний до вірусів простого герпесу та інших герпесвірусів людини. ВЕБ уражає В-лімфоцити, інші клітини лімфоїдної та ретикулярної тканини людини, здатний довго зберігатись у клітинах господаря, що приводить до розвитку латентної інфекції. ВЕБ на відміну від інших герпесвірусів здатний не руйнувати, а стимулювати розмноження інфікованих В-лімфоцитів, водночас він персистує в них і активно розмножується. ВЕБ культивують тільки в лімфоцитах, де розвивається або продуктивна інфекція з утворенням повноцінного вірусу, або абортівна, із синтезом вірусних компонентів і неповних вірусних часток. Повноцінна репродукція вірусу відбувається тільки у В-лімфоцитах.

ВЕБ може уражати епітеліальні клітини слизової оболонки верхніх дихальних шляхів і травного каналу, а також клітини лімфоїдної та ретикулоендотеліальної тканини, спричиняючи продуктивну інфекцію. В цьому випадку розвивається інфекційний мононуклеоз, в інших, коли уражаються В-лімфоцити, вони трансформуються, стають злоякісними, внаслідок чого розвивається злоякісна лімфома Беркіта або назофарингеальна карцинома. Тобто вірус здатний викликати різні захворювання. В країнах з помірним кліматом - це інфекційний мононуклеоз, а в країнах тропічного поясу - злоякісна лімфома Беркіта, у Південно-Східній Азії - карцинома носоглотки. Поки що не зрозуміло, чому один і той же вірус викликає такі процеси. У ВІЛ інфікованих людей відбувається активація латентної ВЕБ-інфекції, що приводить до утворення лімфоми або карциноми. В осіб з порушенням імунної системи ВЕБ спричиняє лейкоплакію оболонок язика, порожнини рота, червоної кайми губів, піхви та шийки матки.

Інфекційний мононуклеоз (ІМ, хвороба Філатова-Пфейффера, kiss disease - хвороба поцілунку, моноцитарна ангіна, гострий доброякісний лімфобластоз) - гостре вірусне захворювання, для якого характерні генералізована лімфаденопатія (передусім уражаються шийні лімфатичні вузли), підвищення температури, ангіна, гепатомегалія та спленомегалія, поява в крові атипових мононуклеарів. Джерелом інфекції є хвора людина з типовими або стертими проявами хвороби.

ВЕБ передається повітряно-крапельними або контактно-побутовим шляхами, а також під час переливання крові, контамінованої вірусом. Вважається, що ІМ - хвороба малоконтагіозна. Основними факторами передавання інфекції є слина, секрет з носоглотки, кров. Вірус виділяється із слиною в продромальний і гострий періоди хвороби, під час періоду реконвалесценції, часто упродовж 6 і більше місяців після видужування.

Вхідними воротами для ВЕБ служить глоткове кільце, рідше вірус проходить через слизову оболонку травного каналу або безпосередньо в кров під час трансфузії. Лімфатичними судинами та гематогенно вірус потрапляє у регіонарні лімфатичні вузли, спричиняючи їх запалення. На цьому процес може закінчитись. В інших випадках розвивається вірусемія, внаслідок якої вірус попадає у віддалені лімфовузи і органи, багаті на ретикулоендотеліальну тканину. Розвивається їх гіперплазія, пригнічується клітинний імунітет. Безпосередня дія вірусу на епітеліальні клітини слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, порожнини рота й глотки спричинює катаральні їх зміни. У зв'язку з сенсibiliзацією людини продуктами розпаду інфікованих клітин, вірусними білками та супутньою мікрофлорою у хворих можливі алергічні реакції з проявами у вигляді артралгій, висипу на шкірі, набряку верхніх дихальних шляхів.

Зрідка ВЕБ здатний проникнути через гематоенцефалічний бар'єр і викликати розвиток серозного менінгіту, менінгоенцефаліту, полірадикулоневриту. Найчастіше на ІМ хворіють діти, як правило, віком 2-10 років та люди молодого віку. Тривалість інкубаційного періоду може коливатись від 4 до 28 днів, але часом сягати і двох місяців.

Лабораторна діагностика. Діагноз ІМ ставлять за наявністю клінічних ознак і характерних гематологічних змін. У лабораторній діагностиці використовуються традиційні

серологічні методи, що ґрунтуються на феномені гетероаглютинації. Вважається, що під час хвороби у крові хворого з'являються гетерофільні антитіла до еритроцитів різних тварин (кона, барана, бика тощо). Ставлять реакцію Пауля-Буннеля з метою виявлення антигемаглютининів до еритроцитів барана. Однак ця вона не є специфічною і може давати позитивний результат при онкологічних захворюваннях, туберкульозі, пневмонії та ін. Для діагностики використовують ще реакцію Ловрика (мікрометод реакції Пауля-Буннеля), РІФ та ІФА з метою виявлення 4-кратного приросту імуноглобулінів у парних сироватках, а також визначення за допомогою ІФА ІgМ до ВЕБ як маркера гострої інфекції.

Лімфома Беркіта - злоякісна лімфоїдна пухлина, що локалізується найчастіше у нирках, яєчниках, верхній щелепі, підшлунковій залозі, позаочеревинних лімфовузлах, мозкових оболонках, мозковій речовині.

Її вірусна етіологія була доведена в 1964 р. М. Епштейном і Дж. Барр: у біопсійному матеріалі було винайдено герпесоподібний вірус.

Лімфома Беркіта поширена у країнах Центральної Африки (Уганді, Танзанії, Кенії), на островах Океанії. Значно рідше трапляється у країнах Європи, Латинської Америки, США. Найчастіше хворіють діти 3-7-річного віку. Як правило, хвороба не уражає людей старших 30 років. Переважно хворіють особи чоловічої статі.

Лабораторну діагностику здійснюють у РІФ, вірусну ДНК шукають за допомогою молекулярної гібридизації, а серологічну діагностику проводять за допомогою методу флюорескуючих антитіл та ІФА.

Назофарингеальна карцинома - злоякісна пухлина, що локалізується на латеральній стороні порожнини носа або у ділянці середнього носового ходу. Має схильність до проростання в носоглотку та метастазування у підщелепні лімфовузли. Лабораторна діагностика здійснюється аналогічно діагностиці лімфоми Беркіта.

Вірус герпесу людини 6

Вірус герпесу людини (ВГ-6) виділено у США в 1986 р. S. Salahuddin та ін. при культивуванні *in vitro* мононуклеарів крові хворих із СНІД, а також серонегативних хворих з лімфопроліферативними, гематологічними та імунодефіцитними хворобами. За морфологічними властивостями ВГ-6 подібний до інших герпесвірусів людини. Загальних нуклеотидних послідовностей у первинній структурі ДНК ВГ-6 і ДНК вірусів простого герпесу, вітряної віспи-оперізуючого герпесу не знайдено. Відмічено подібність геномів ВГ-6 і цитомегаловірусу. Антигенних зв'язків з іншими герпесвірусами людини ВГ-6 не має.

ВГ-6 значно відрізняється від інших герпесвірусів за спектром чутливих клітин. Для цього вірусу характерний тропізм до лімфоїдних і гліальних клітин. ВГ-6 виділяють у первинних і перещеплюваних лініях клітин В- і Т-лімфоцитів, мегакаріоцитів, гліальних клітин, лініях моноцитів-макрофагів, де він спричиняє часткову деструкцію. ВГ-6 здатний інфікувати незрілі Т-лімфоцити з фенотипами CD4, CD8, CD7, CD2, CD19, CD20, спричиняючи їх лізіс. Значення ВГ-6 в патології людини остаточно ще не в'яснено. Важають, що він призводить до лімфопроліферативного захворювання з моноклональною проліферацією В-лімфоцитів, синдрому хронічної втоми у дітей віком до 3-ох років. Є дані про те, що ВГ-6 відіграє певну роль у розвитку лімфопроліферативних та імуносупресивних патологічних процесів при злоякісній В-клітинній лімфомі, саркоїдозі, лімфомі Ходжкіна, дермопатичній лімфоаденопатії, аутоімунному тиреоїдиті тощо. Вважають, що вірус здатний спричиняти розвиток хронічної персистентної інфекції, на фоні якої виникають індуковані іншими збудниками хвороби. Так, якщо є серологічні ознаки активної інфекції, спричиненої ВГ-6 (високий титр антитіл, наявність ІgМ проти ВГ-6), в групі хворих у 56 % випадків спостерігали підвищення температури тіла, у 14 % виявляли гепатит, у 15 % - дисфункцію легень, у 40 % відмічали неврологічні зрушення. Відомі факти виділення ВГ-6 із слини здорових людей. Доведено, що у ВІЛ-інфікованих людей відбувається реактивація ВГ-6

подібно до реактивації цитомегаловірусу, вірусів простого герпесу та ВЕБ. При додатковому зараженні ВГ-6 *in vitro* Т4-лімфоцитів, раніше інфікованих ВІЛ, відзначали посилення процесу деструкції клітин. Ймовірно, що й *in vitro* ВГ-6 буде реактивувати ВІЛ і прискорювати розвиток СНІДу у ВІЛ-інфікованих.

Методи лабораторної діагностики, доступні рутинним лабораторіям, ще остаточно не розроблені.

Таким чином, захворювання, спричинювані вірусами групи герпесу, - найрозповсюдженіша вірусна інфекція людини, яка тривало існує в організмі, переважно в латентній формі, і характеризується розмаїттям клінічної симптоматики. Найчастіше виникають різноманітні ураження центральної нервової системи (енцефаліти, мієліти, енцефаломієліти), очей (кератит, кератокон'юнктивіт, увеїт), печінки (гепатити новонароджених і дорослих), слизових оболонок (стоматит, афтозні виразки, ураження геніталій) і шкірних покривів (екзема, везикулярні висипки) тощо.

Теоретичні питання:

1. Класифікація вірусів герпесу.
2. Особливості будови вірусів герпесу. Антигенна структура.
3. Джерела інфекції і шляхи передачі вірусів герпесу.
4. Патогенез герпесвірусних інфекцій і елементи клініки простого герпесу, вітряної віспи, цитомегаловірусної інфекції.
5. Онкогенні властивості герпесвірусів.
6. Лабораторна діагностика герпесвірусних інфекцій.
7. Специфічна профілактика вітряної віспи.
8. Хіміотерапевтичні препарати для лікування герпесвірусних інфекцій.

Протокол №7

Тема: Лабораторна діагностика арбовірусних інфекцій.

Мета: Вивчення лабораторної діагностики кліщового енцефаліту.

1. Вивчення класифікації арбовірусних інфекцій.

Родина	Категорія захворювання		
	Енцефалити	Лихоманки	Геморагічні лихоманки
<i>Togaviridae</i>	Західний кінський енцефалит	Чикунгун'я	Чикунгун'я
	Східний кінський енцефалит	Синдбіс	
	Венесуельський енцефалит	Лихоманка ріки Росс	
<i>Flaviviridae</i>	Японський енцефалит	Денге	Денге
	Кліщевой енцефалит	Лихоманка західного Нила	Жовта лихоманка
	Енцефалит долини Мюррей		Хвороба К'ясанурського ліса
			Омская
<i>Bunyaviridae</i>	Каліфорнійський енцефалит	Лихоманка долини Рифт	Лихоманка Конго-Крим
<i>Reoviridae</i>		Колорадська кліщова лихоманка	
<i>Rhabdoviridae</i>		Везикулярний стоматит	

2. Вивчення імунобіологічних препаратів для діагностики кліщових енцефалитів:

- а) діагностикум із вірусу кліщового енцефаліту для постанови РЗК;
- б) типоспецифічна сироватка для ідентифікації вірусу кліщового енцефаліту.

3. Вивчення імунобіологічних препаратів для специфічної терапії і профілактики кліщових енцефалитів:

- а) інактивована культуральна вакцина проти кліщового енцефаліту;
- б) гетерологічний імуноглобулін проти кліщового енцефаліту;
- в) жива і інактивована вакцини проти японського енцефаліту;
- г) людський імуноглобулін проти японського енцефаліту.

4. Вивчення схеми лабораторної діагностики кліщових енцефалитів.

5. Оформлення протоколу роботи, запис схеми лабораторної діагностики.

Теоретична частина

Арбовірусні інфекції, англ. *Arbovirus diseases, Arbovirus infection* - інфекційні захворювання, які спричинюють РНК-вмісні віруси п'яти родин *Bunyaviridae, Flaviviridae, Reoviridae, Togaviridae* і *Asfarviridae* (арбовіруси), що їх передають в природі між хребетними тваринами кровосисні комахи (за допомогою укусу, втирання лімфи роздавленої комахи або їхніх фекалій). Термін «Арбовірусні хвороби» походить від акроніму з назви вірусної групи - англ. *arthropod-borne viruses*

Особливостями цих хвороб є:

- більшістю це зоонози, коли збудник у природі передається без участі людини, а хвороба існує виключно поміж тварин, особливо гризунів;
- є стійка спеціалізована адаптація конкретних вірусів до джерел інфекції — видів тварин, що призводить до того, що ці тварини переносять хворобу в легкій або субклінічній формі;
- основним, а часто єдиним механізмом передачі арбовірусів є трансмісивний;
- деякі види членистоногих, зокрема кліщі, здатні передавати вірусів своєму потомству трансovarіально, що призводить до формування стійкого тривалого осередку в географічному районі, іноді за відсутності потрапляння певного часу туди джерела інфекції (печери, гроти тощо);
- для більшості характерна суворе ендемічність, хвороба існує на конкретній території, що виражається й в назві хвороби — Крим-Конго геморагічна гарячка, гарячка лісу Семліки, аргентинська геморагічна гарячка, гарячка Росс-Рівер, Венесуельський енцефаломієліт тощо;
- у патогенезі цих хвороб обов'язково є фаза вірусемії, що призводить до швидкої імунної відповіді вже на ранньому етапі й також швидкого звільнення організму від збудника;
- етіотропна терапія і специфічна профілактика більшості цих хвороб на сьогодні не розроблені.

На сьогодні клініцисти виділяють 3 клінічні групи арбовірусних хвороб згідно ведучого клінічного **симптомокомплекса**:

1. Геморагічні гарячки — жовта гарячка, геморагічна денге, гарячка Ласса, хвороба, яку спричинює вірус Марбург, хвороба, яку спричинює вірус Ебола, Крим-Конго геморагічна гарячка тощо;
2. Енцефаліт або асептичний менінгіт — кліщовий та японський енцефаліти, гарячка папатачі, лімфоцитарний хориоменінгіт тощо;
3. Хвороби із гарячкою, артралгіями і висипом — класична денге, гарячка Західного Нілу, чікунгунья, гарячка Ріфт Валлі, гарячка Сіндбіс тощо.

Арбовіруси – це група вірусів, циркуляція яких у природі забезпечується членистоногими.

На сьогодні описано понад 500 арбовірусів.

На території України виявлено віруси кліщового енцефаліту, віруси Укуніємі, віруси групи Буньямвера, віруси Західного Нілу, Тягіня, Батаї, Синдбіс та інші.

КЛАСИФІКАЦІЯ

Родина тогавірусів

До родини *Togaviridae* (*toga* - плащ) входять віруси, які мають суперкапсидну ліпопротеїнову оболонку, сферичну форму, розміри 40-70 нм, геном з однією нитковою РНК.

Більшість вірусів цієї родини знаходиться в природі в організмі багатьох тварин і комах (кліщі, комарі, москіти), які є переносниками збудників.

Тогавіруси

Роди:

- Alphavirus (арбовіруси антигенної групи А з типовим вірусом Синдбіс)
 - Rubivirus (вірус червоної висипки)
 - Pestivirus (вірус чуми тварин)

Альфавіруси

Відомо 30 альфавірусів, 13 з них уражають людину. Пов'язані з комарами.

Віруси венесуельського енцефаломієліту, східного енцефаломієліту коней, західного енцефаломієліту коней, вірус Маяро, вірус О'Ньонг-Ньонг, Вірус лісу Семліки, вірус Синдбіс, вірус Карельської пропасниці, вірус Чікункунья. Переносники — комарі Culex, Aedes, Mansonia, Anopheles, Haemagogus та ін. Епідемічним спалахам серед людей передують епізоотії серед диких птахів, потім серед синантропних і сільськогосподарських тварин.

Біологічні властивості

Сферична форма, діаметр 50-70 нм. Нуклеокапсид, суперкапсид із шипиками довжиною до 10 нм.

РНК складається з 13000 нуклеотидних пар, м.м. 4,0 МД.

Білки віруса: С- білок нуклеокапсиду (неглікозований), Е1-Е2 (глікопротеїни суперкапсиду).

Білок Е1 відповідає за підгрупову специфічність, білок Е2 – за видову специфічність.

Білок С - родоспецифічний

Особливості репродукції

Утворюється 2 види РНК: а) 49S мРНК (довга), кодує неструктурні протеїни;

б) 26S мРНК (коротка), кодує структурні протеїни.(С, Е1, Е2)

З довгої мРНК утворюється великий білок-попередник, який нарізається на 6-8 неструктурних білків.

Складання вірусів відбувається на цитоплазматичній мембрані. Вихід – шляхом брунькування.

Весь цикл репродукції триває 8-10 год.

Репродукція альфавірусів

Віруси репродукуються в курячих ембріонах у жовтковому мішку, культурах клітин савців і птахів, викликаючи ЦПД (часткову деструкцію моношару клітин) через 1-7 днів, формують бляшки під агаровим покриттям.

Культури клітин: Vero (нирки зелених мавп), ВНК 21 (нирки сирійських ховрахів), СПЭВ (нирки ембріону свині версенізовані).

Патогенні для новонароджених мишей, молодих золотистих ховрахів, дорослих щурів, гвінейських свинок, кроликів. Викликають енцефаліт з летальним наслідком.

Антигенна будова:

- комплементзв'язуючий антиген нуклеокапсиду та оболонки;
- - віруснейтралізуючий;
- - оболонковий гемаглютинуючий (еритроцити одноденних курчат, курей, гусей, барана)

Виділяють чотири антигенних комплекси вірусів:

- віруси венесуельського енцефаломієліту коней;
- східного енцефаломієліту коней;
- західного енцефаломієліту коней;
- вірус лісу Семліки.

Найважливіші альфавіруси

Вірус	Клінічний синдром	Переносник	Господар	Розповсюдження
Східний енцефаломієліт коней	Енцефаліт	Комарі	Птахи	Америка
Західний енцефаломієліт коней	Енцефаліт	Комарі	Птахи	Північна Америка
Венесуельський енцефаломієліт коней	Гарячка, енцефаліт	Комарі	Гризуні, птахи	Америка
Чикунгунья Африка	Гарячка, висипка, артралгій	Комарі	Примати, людина	Індія, Південно-Східна Азія
О'Ньонг ньонг		Комарі	Примати	Африка
Синдбіс	Гарячка, висипка, артралгії	Комарі	Птахи	Північна Європа, Африка, Азія, Австралія
Лісу Семліки	Гарячка, рідко енцефаліт	Комарі	Птахи	Африка

Після проникнення в кров при укусі вірус попадає в кров'яне русло або лімфатичні судини. Місце первинного розмноження – ендотелій кровоносних судин, РЕ-клітини лімфовузлів, печінки, селезінки. Через 4-7 днів інкубаційного періоду попадають у кров.

Віруси можуть розмножуватись в окремих органах – печінці, селезінці, нирках, мозку. Перша фаза супроводжується лейкопенією, друга – лейкоцитозом.

Початок захворювання співпадає з появою вірусу в крові.

Характерні ознаки: гарячка, головний біль, міалгія, нудота, ломота в суглобах, петехіальна висипка, збільшення лімфатичних вузлів. Гарячка може ускладнюватись геморагічними симптомами.

У значному числі випадків клінічні прояви обмежуються періодом дисемінації вірусів і закінчуються одужанням.

Лабораторна діагностика

Досліджуваний матеріал – кров (у перші 3 дні), ліквор, секційний матеріал (тканина мозку, печінки, селезінки, лімфовузлів), сироватка крові.

Експрес-методи: РЗНГА, РІФ, ІФА, РІА

Вірусологічна діагностика: Виділяють віруси на тваринах, заражаючи в мозок або підшкірно новонароджених мишенят, а також на культурі клітин (СПЭВ, ВНК-21) або в курячих ембріонах.

Ідентифікацію здійснюють за ЦПД, бляшкоутворенням під агаровим покриттям. Ідентифікація в РГГА, РЗК, РН

Серологічна діагностика: РН, РЗК, РГГА, РРГ, РНГА, РІФ,

Кліщовий енцефаліт (весняно-літній)- це природно-вогнищеве гостре інфекційне вірусне захворювання з переважним ураженням центральної нервової системи (ЦНС), яке може привести до інвалідності та смерті.

Це захворювання є ендемічним для регіонів, де поширені основні переносники - кліщі *Ixodes ricinus* (собачий) та *Ixodes persulcatus* (тайговий). У природних вогнищах вірус кліщового вірусного енцефаліту (КВЕ) циркулює за ланцюгом: кліщі - дикі хребетні - кліщі. Вірус кліщового енцефаліту зберігається та розмножується в організмі переносника - іксодового кліща на всіх стадіях його розвитку. За результатами досліджень, в одному кліщі вміщується до 10 мільярдів вірусних частин. Потрапляння в кров людини навіть однієї мільйонної долі цієї кількості вірусів може бути достатнім для розвитку інфекції. Зараження людини відбувається трансмісивно під час кровосання кліща, при випадковому роздавлюванні кліща чи розчісуванні місця укусу та втиранні в шкіру зі слиною чи тканинами кліща збудника інфекції, при вживанні в їжу сирого молока інфікованих кіз, корів, коли збудник потрапляє через слизові оболонки, що також є варіантом контактної передачі. Найчастіше зараження відбувається у весняно-літній період, що обумовлено періодом активності кліщів. До зараження кліщовим вірусним енцефалітом сприйнятливі всі люди, незалежно від віку та статі. Від хворої людини до здорової це захворювання не передається.

Клінічні ознаки

Інкубаційний період (від зараження до перших клінічних проявів хвороби) триває, в середньому, 7-14 днів, з коливаннями від однієї до 30 діб. Ранніми проявами хвороби є головний біль, що зростає за своєю інтенсивністю, підвищення температури до 38-39 °С, нудота, блювання, безсоння, рідше - сонливість, запаморочення, турбують болі в м'язах шії, спини, кінцівок. Хворі є млявими, адинамічними, у них помітна гіперемія зіву, шкіри обличчя, ін'єкція судин склер і кон'юнктив. У місці присмоктування кліща може з'явитися еритема. Надалі відмічають симптоми ураження центральної нервової, серцево-судинної, дихальної систем. У 30 % осіб, що захворіли, розвиваються клінічні симптоми хвороби, які прогресують до менінгіту (45 %), менінгоенцефаліту (42 %), енцефаломієліторадикуліту (14 %). Тяжкість перебігу залежить від віку хворого - вірогідність значного ураження головного мозку різко підвищується з 40 років, у віці старше 60 років реєструють максимальну летальність.

Ускладнення кліщового енцефаліту відмічаються у 30-80 % перехворілих клінічно вираженою формою та представлені в'ялими паралічами переважно верхніх кінцівок. Рідше зустрічаються нетипові варіанти захворювання — стерті, грипоподібні форми; поліомієлітоподібні форми. Можливо тривале хронічне носійство вірусу.

Лікування:

Для лікування призначають імуноглобулін проти кліщового енцефаліту. Усі, хто перехворів на кліщовий енцефаліт, незалежно від клінічної форми захворювання, підлягають диспансерному нагляду від 1 до 3 і більше років. Періодичність спостереження за хворим, додаткові методи дослідження, лікувальні та реабілітаційні заходи визначаються за клінічними показаннями лікарем-невропатологом разом з іншими спеціалістами.

Специфічна профілактика

Здійснюють її за допомогою інактивованих вакцин. Термінова (через 24 години від моменту введення) профілактику здійснюють за допомогою одноразового введення імуноглобуліну, що забезпечує захист протягом до 1 місяця. В Україні щеплення проти кліщового вірусного енцефаліту, згідно з наказом МОЗ України від 03.02.2006 р. № 48 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», відносяться до щеплень, що проводяться за епідемічними показаннями (Розділ 3. Щеплення, які проводяться на ендемічних і ензоотичних територіях та за епідемічними показаннями). У разі виїзду до приведених місцевостей слід заздалегідь пройти курс щеплень проти кліщового енцефаліту, інструктаж щодо методів особистої профілактики, забезпечитись репелентами.

Вакцинація, види вакцин

На сьогодні в світі існують декілька вакцин проти кліщового енцефаліту. Вакцини, виготовлені зі штамів далекосхідного субтипу (Соф'їн та 205), вакцини закордонного виробництва для дорослих та дітей - зі штамів Neudorfl та K23 західного субтипу вірусу KE (вакцини «FSME» (Австрія), «Енцепур®» дорослий (Німеччина), «ЕнцеВір» (Томськ), вакцина виробництва «ПВЕ ім. М. П. Чумакова» з технологією репродукції вірусу KE в культурі клітин курячого ембріону з наступною інактивацією вірусу за допомогою формальдегіду, що сорбовані на ад'юванті (речовина для посилення імунної відповіді) - гідроокисі алюмінію. Як додаткові компоненти використовуються желатин або альбумін. Важливий фактор - ступінь очищення від чужорідних білків, що є основними факторами реактогенності. Білкові компоненти складаються з гетерологічного білку курячого ембріона гомологічного сироватковому альбуміну та специфічного білку - антигену вірусу кліщового енцефаліту.

Серед відомих на сьогодні вакцин, є культуральна вакцина (виробництво НВО Віріон), що показана для вакцинації дітей з 4-х років та доросли до 65 років. Курс вакцинації складається з трьох доз за схемою: 0-1-4. Альтернативна схема для швидкого захисту складається з двох доз з інтервалом 1-2 місяці, остання доза вводиться за 2 тижні до в'їзду до ендемічної території. Дітям до 6 років вводиться по 0,5 мл, всім іншим — по 1 мл. Вакцину випускають в ампулах по 2 мл, має широкий перелік проти показів.

Концентрована культуральна вакцина (виробництва Інституту поліомієліту та вірусних енцефалітів, штам Соф'їн). Призначається особам з 18 років. Курс вакцинації складається з двох доз з інтервалом 5-7 місяців. Першу ревакцинацію роблять однією дозою вакцини через рік, наступні — через кожні 3 роки.

Вакцина «FSME-Immun-Inject» (виробництво Immuno AG, Австрія у складі компанії Baxter, США) використовується в дозі 0,5 мл для всіх вікових груп без обмежень у вигляді шприц-доз. До переліку проти показів віднесені лише гострі або загострення хвороб, алергія на компоненти вакцини, вагітність та період лактації. Надає захист від обох варіантів інфекції — європейського та далекосхідного. Курс вакцинації складається з двох доз з інтервалом від 2 тижнів до 1 місяця (після чого захищеними є 95 % щеплених). Перша ревакцинація проводиться через 9-13 місяців після введення другої дози, наступна ревакцинація — через 3 роки після введення третьої дози.

Вакцина «Енцепур» (виробництво Chiron Behring, Німеччина, вірусний штам K23) відрізняється від попередньої наявністю додаткової схеми вакцинації — три дози за схемою 0-1-3 тижнів, а також більшою кількістю побічних реакцій у зв'язку з наявністю у складі желатину.

Всі вакцини мають високу імуногенну активність. Через два тижні після введення останньої дози первинного курсу вакцинації імунітет мають 90-97 % щеплених. [Джерело: [https://uk.wikipedia.org/Кліщовий енцефаліт](https://uk.wikipedia.org/Кліщовий_енцефаліт)].

Японський (комариний) енцефаліт - гостре інфекційне захворювання з трансмісивним шляхом передачі інфекції. Викликається нейротропним вірусом, переносниками якого є комарі (*Culex pipiens*, *Culex tritaeniorhynchus*, *Aedes togoi*, *Aedes japonicus*). Характеризується переважним ураженням речовини головного мозку і мозкових оболонок.

Для цього захворювання характерна сезонність, вона пов'язана з часом виплоду комарів. Японський енцефаліт є однією з найбільш важких трансмісивних нейроінфекцій людини. Перші публікації, що присвячені клінічній картині хвороби, з'явилися в 1924 році, в період епідемії, яка стала національним лихом для Японії. Близько 80% з хворих загинули. Японські дослідники описували цю форму нейроінфекцій під назвою "Японський енцефаліт" (Takaki, 1926), "літній енцефаліт" (Futaki), "енцефаліт Б" (Kaneko et al, 1936). В літературі зустрічалися такі найменування захворювання - японський енцефаліт (*encephalitis japonica*), енцефаліт Б, комариний енцефаліт, літньо-осінній комариний енцефаліт і т.д. Незабаром за цією формою нейроінфекцій закріпилося загальноприйнята назва - японський енцефаліт (*encephalitis japonica*).

Надалі виявилось, що японський енцефаліт є природновогнищевим вірусним захворюванням,

Вірус японського енцефаліту відноситься до нейротропних арбовірусів. Його розміри не перевищують 15-22 нм. Стійкий у зовнішньому середовищі.

Патогенез:

Зараження людини відбувається в період кровосмоктання на ньому комарів. Хворіють переважно люди молодого віку, що працюють в заболочених місцях. Розвиток захворювання перш за все залежить від стану організму, його реактивних властивостей, що визначають ступінь опірності до впливу, а також від кількості введеного вірусу, його вірулентності і властивостей. Часто при попаданні в організм людини вірус японського енцефаліту гине вже в місці його інокуляції. Відомий феномен "проепідемічування" [А. Н. Шаповал, 1965], при якому в результаті тривалого перебування в епідемічному вогнищі, у людини розвивається резистентність до впливу вірусу. Поширення збудника в організмі може відбуватися як гематогенним, так і невральним шляхами. Проникність гематоенцефалічного бар'єру для вірусу залежить від багатьох факторів, в першу чергу, від перегрівання організму, при якому захворювання розвивається швидше. Подолавши гематоенцефалічний бар'єр, вірус японського енцефаліту проникає в паренхіму мозку, де і відбувається його репродукція. При важких формах захворювання відбувається генералізація збудника в організмі і репродукція вірусу, як в нервовій системі, так і поза нею.

Клінічні прояви Японського (комариного) енцефаліту:

Інкубаційний період хвороби від 5 до 15 днів. Захворювання починається раптово з бурхливо наростаючих общеінфекційних симптомів. При цьому багато хворих можуть назвати точний час початку свого захворювання. У той же час, за 1-2 дні до розвитку манифестної форми хвороби можуть спостерігатися продромальні явища у вигляді швидкої стомлюваності, загальної слабкості, сонливості, зниження працездатності і т. п. Іноді зустрічаються диплопія, зниження гостроти зору, розлади мови, дизуричні порушення. У перший день хвороби виникає фебрильна лихоманка, що досягає максимуму (до 41 ° C) до другого дня і триває протягом 7-10 днів. Це супроводжується відчуттям жару або приголомшливим ознобом, різкою головним болем, блювотою, сильним нездужанням, розбитістю, похитування, міалгія, гіперемією обличчя і кон'юнктив, брадикардією, яка змінюється на тахікардію, тахіпноє. Нерідко поглиблюються загальнономозкові симптоми, розвивається коматозний стан, петехіальний висип. Розвиток коматозного стану супроводжується якісними і кількісними змінами свідомості. Якісні проявляються сплутаністю свідомості, деліріозним станом з маренням і руховим збудженням.

Ускладнення. У гострому періоді зустрічаються набряк мозку і оболонки, інфекційно-токсичний шок, розлади ковтання і дихання при бульбарному синдромі, кома з порушенням вітальних функцій.

Діагностика:

Для діагностики японського енцефаліту використовують імунологічні методики - виявлення специфічних антитіл у крові. При цьому вирішальне значення набуває дослідження парних сироваток. Першу пробу досліджують в перші дні хвороби, другу - на 3-4-му тижні (РЗК). Позитивними реакціями прийнято вважати чотириразове збільшення показників (у другій сироватці). Крім РЗК - використовують реакцію гальмування гемаглютинації (РГГА) і реакцію нейтралізації (РН).

Лікування:

У перші дні хвороби ефективно повторне введення 20-30 мл сироватки крові перехворілих на комариний енцефаліт або специфічного g-глобуліну до 9-18 мл на добу внутрішньом'язово або внутрішньовенно.

Профілактика:

Вакцини. Перші вакцини були розроблені в 30-х роках минулого століття. Високоочищена і технологічно бездоганна вакцина була розроблена Інститутом Бікен в Японії в 1954 р. В даний час вакцини виробляються в декількох азіатських країнах. У 1992 р. Лабораторіями Коннот (нині - північноамериканський підрозділ Авертіс Пастер) в США була ліцензована власна вакцина. Вірус для вакцин культивується з використанням нервової тканини мишей, потім він піддається інактивації та очищення. За цією технологією виробляється більшість вакцин. Альтернативною технологією, з культивуванням вірусу на клітинних лініях, використовується у Китаї - виробляються дві: жива атенуйована й інактивована вакцини. Побічні реакції на вакцинацію можуть відзначатися у 20% щеплених. Вакцинація може бути проведена, починаючи з віку 1 року. Стандартний графік вакцинації складається з 3 доз за схемою 0 - 7 - 30 дні, альтернативна прищвидшена схема - три дози в 0-7 - 14 дні. Також вважається, що дві дози, введені з тижневим інтервалом забезпечують захист у 80% щеплених. Ревакцинація, при наявності необхідності, проводиться кожні 2-3 роки. Вакцинація повинна бути закінчена не пізніше 10 дня перед виїздом у ендемічний регіон. Протипоказаннями до вакцинації є вагітність, алергія до компонентів вакцини. Вакцинація рекомендована мандрівникам, що прямують в ендемічні, особливо сільські, регіони для тривалого перебування.

Теоретичні питання:

1. Загальна характеристика арбовірусів. Класифікація.
2. Будова вірусу кліщового енцефаліту.
3. Резервуар вірусу кліщового енцефаліту у природі, природне вогнище.
4. Шляхи зараження кліщовим енцефалітом, патогенез.
5. Лабораторна діагностика кліщового енцефаліту.
6. Специфічна профілактика і терапія кліщового енцефаліту.

Протокол №8

Тема: Лабораторна діагностика захворювань, викликаних вірусами геморагічних лихоманок.

Мета: Вивчення лабораторної діагностики геморагічних лихоманок.

1. Вивчення класифікації геморагічних лихоманок.

Група геморагічних лихоманок	Родина	Нозологічна форма
Кліщові	<i>Bunyaviridae</i>	Геморагічна лихоманка Конго-Крим (ККГЛ)
	<i>Flaviviridae</i>	Омська геморагічна лихоманка (ОГЛ)
	<i>Flaviviridae</i>	Хвороба К'ясанурського ліса
Комарині	<i>Flaviviridae</i>	Жовта лихоманка
	<i>Flaviviridae</i>	Геморагічна лихоманка Денге
	<i>Togaviridae</i>	Геморагічна лихоманка Чикунгун'я
Контагіозні	<i>Bunyaviridae</i>	Геморагічна лихоманка з нирковим синдромом
	<i>Arenaviridae</i>	Геморагічна лихоманка Ласса
	<i>Filoviridae</i>	Геморагічна лихоманка Ебола
	<i>Filoviridae</i>	Геморагічна лихоманка Марбурга

2. Вивчення імунобіологічних препаратів для специфічної терапії і профілактики геморагічних лихоманок:

Геморагічна лихоманка Конго-Крим:

- а) специфічний імуноглобулін із сироватки крові реконвалесцентів або привитих осіб;
- б) формолвакцина.

Жовта геморагічна лихоманка:

- а) жива вакцина із штамів 17 Д або 'Дакар'.

Геморагічна лихоманка Денге:

- а) специфічний імуноглобулін із сироватки крові реконвалесцентів.

Геморагічна лихоманка з нирковим синдромом:

- а) людський імуноглобулін направленої дії;
- б) вбита вакцина із штаму К-27.

3. Вивчення схеми лабораторної діагностики геморагічних лихоманок.

4. Оформлення протоколу роботи, запис схеми лабораторної діагностики.

Теоретична частина

ГЕМОРАГІЧНІ ГАРЯЧКИ

Це група гострих гарячкових природно-осередкових хвороб, які спричиняються арбо-, рабдо- та аренавірусами і характеризуються системним ураженням дрібних кровоносних судин з розвитком геморагічного синдрому.

Розрізняють геморагічні гарячки з нирковим синдромом, кримську, омську, Ласса, Ебола та Марбурга, жовту гарячку.

Епідеміологія. Джерелом інфекції при геморагічній гарячці з нирковим синдромом є мишовидні гризуни (близько 16 видів), які виділяють вірус з сечею, фекаліями і слиною. Зараження людини відбувається повітряно-пиловим, аліментарним і контактним шляхами. Серед гризунів можлива трансмісивна передача збудника.

Природний резервуар вірусу кримської геморагічної гарячки - дикі (зайці, їжаки) і домашні (корови, вівці, кози) тварини, а також близько 20 видів кліщів з трансваріальною передачею збудника. Механізм зараження трансмісивний - через укуси інфікованого кліща. Можливе зараження при контакті з кров'ю хворих людей.

Джерелом зараження омською геморагічною гарячкою є ондатри, водяні щури та інші гризуни. Переносники - кліщі *D. pictus*, *D. marginatus*, а також гамазові кліщі та блохи. Зараження відбувається через укуси кліщів. Є випадки лабораторного зараження повітряно-пиловим шляхом.

В природних осередках гарячки Ласса резервуаром інфекції є багатососковий шур, хворіють переважно приїжджі. Для гарячки Ебола і Марбурга джерело зараження у природі поки невідоме, можливо, ним є примати. Важливою особливістю контагіозних геморагічних гарячок Ласса, Ебола і Марбурга є можливість передачі інфекції від людини. Це призводить до виникнення внутрішньолікарняних спалахів і вторинних захворювань у сім'ях. Передача збудника від людини відбувається повітряно-крапельним шляхом, а також при спільному користуванні предметами побуту, частіше - при догляді за хворими, використанні нестерильних медичних інструментів.

В епідемічному відношенні зустрічаються дві форми жовтої гарячки: жовта гарячка джунглів (природний резервуар - мавпи, опосуми, їжаки) і міська жовта гарячка (джерело інфекції - хвора людина). Обидві розповсюджуються комарами *Naemagogus* і *Aedes*. Зараження їх при укусі хворої людини можливе в кінці інкубаційного періоду або в перші 3 дні хвороби. Сприйнятливість людей загальна.

Природні осередки кримської, омської та геморагічної гарячки з нирковим синдромом зустрічаються в Україні (південні області, Крим, Полісся, Карпати і Закарпаття), центральних областях Росії, на Уралі, Далекому Сході, в Сибіру, Казахстані.

Контагіозні геморагічні гарячки Ласса, Ебола і Марбурга ендемічні для певних місцевостей Африки. Описані випадки їх завозу у країни Америки і Європи хворими приматами і людьми, які заразились і були в інкубаційному періоді хвороби. Жовта гарячка реєструється у Болівії, Бразилії, Перу. Інфекція належить до конвенційних хвороб, боротьбу з якими регламентують міжнародні медико-санітарні правила.

Для геморагічних гарячок з нирковим синдромом, кримської і омської характерна літньо-осіння сезонність.

Геморагічна гарячка з нирковим синдромом - гостра вірусна природно-осередкова інфекція з синдромом інтоксикації, розвитком універсального капіляротоксикозу з геморагічними проявами та ураженням нирок.

Етіологія

Збудник - РНК-геномний вірус роду *Hantavirus* сімейства *Bunyaviridae* (назва пов'язана з місцевістю Буньямвера в Уганді, де вперше був ізольований вірус із москітів). Морфологічні ознаки: Складні віруси діаметром 90-100 нм. Геном представлено однопітковою "мінус"- ниткою РНК, яка складається з трьох кільцевих фрагментів. Кожен оточений власним капсидом і пов'язаний із власною транскриптазою. Їх позначають як великий (L), середній (M) і короткий (S). Вони зв'язані з білком нуклеокапсиду – N. Суперкапсид чутливий до розчинників ліпідів. Його глікопротеїди мають гемаглютинуючу активність (G1, G2). Трикомпонентна система геному створює можливість автономної реплікації компонентів РНК. Вони кодують три білка – N, L та попередник G1 і G2. Морфогенез вірусів відбувається в цитоплазмі. Виходять із клітини брунькуванням.

В даний час відомо 8 сероварів вірусу, виділених в різних місцях від різних гризунів і викликають захворювання з неоднаковим ступенем тяжкості. Віруси відносно стійкі у зовнішньому середовищі, які тривалий час зберігаються при низьких температурах.

Епідеміологія

Резервуар і джерела інфекції - різні види диких мишоподібних гризунів, найбільш часто - польова миша (*Apodemus agrarius*), руда полівка (*Clethrionomys glareolus*), сіра (*Rattus norvegicus*) і чорна щури (*R. rattus*). Інфекція у гризунів протікає тривало і безсимптомно; тварини виділяють віруси геморагічної лихоманки знирковим синдромом з сечею, калом, слиною. Хворі люди практично незаразних.

Механізм передачі. - різноманітний, шляхи передачі - повітряно-пиловий, харчової, контактний (через пошкоджену шкіру). Передача вірусу між гризунами відбувається при безпосередньому контакті (спарювання, використання одного притулку, створення зимових агрегаційних у польових мишей). Можливо аспіраційне зараження (при вдиханні пилу сухих екскрементів) і аліментарне (при поїданні трупів звірів, а також ослиння інфікованими звірками або забрудненої екскрементами їжі). При зараженні людей влітку найбільш поширений аліментарний шлях (інфікування продуктів виділеннями заражених гризунів або брудними руками під час їжі). Звичайні та контактні зараження при вилові звірків (через укуси гризуна) і при попаданні свіжих екскретів звірків на садна на шкірі. У холодну пору, особливо в приміщенні, переважає аспіраційний шлях зараження (через вдихання пилу під час прибирання приміщень, під час перевезення сіна та соломи і роботі з ними на фермі). Циркуляцію збудника в популяції гризунів також підтримують гамазові кліщі, проте трансмісивної передачі людині не відбувається, так як більшість мешкають на гризунах кліщів не нападають на людину.

Природна сприйнятливість людей висока. Постінфекційний імунітет стійкий. Повторні випадки захворювання можливі при інфікуванні вірусом іншого серотипу.

Клінічні прояви: Інкубаційний період триває в середньому 10-15 діб. Хвороба починається гостро з надзвичайно сильного ознобу. Температура підвищується до 39-40 °С. Хворі скаржаться на різкий головний біль, біль у попереку, м'язах кінцівок, світлобоязнь, розлади зору (зниження гостроти зору, "туман" перед очима). Виникають нудота і блювання. При огляді хворого відзначають блідість носогубного трикутника, гіперемію обличчя, шиї, верхньої половини тулуба. Очні щілини звужені, склери ін'єковані. Слизова оболонка зіву яскраво-червона з точковими крововиливами. Можуть визначатися ригідність потиличних м'язів, симптоми Керніга, Брудзинського. Гарячка продовжується 7-9 днів. Хворий спочатку збуджений, потім в'ялий, апатичний, іноді марить.

На 3-5-й день хвороби на шиї, бокових поверхнях грудної клітки, в пахвових ямках, над ключицями з'являється петехіальна висипка. Вона нерясна, елементи дрібні, мають форму зірочок і групуються у вигляді червоних або фіолетових смужок. Висипка тримається протягом усього гарячкового періоду. Згодом виникають носові, кишкові, легеневі кровотечі.

Тони серця глухі, початкова тахікардія змінюється на брадикардію, гіпотонія. Можливі явища бронхіту. Майже у всіх хворих спостерігаються симптоми ураження травного каналу: сухість язика, нудота, блювання, здуття і біль у животі без певної локалізації. У 25 % хворих збільшуються печінка і селезінка.

Провідним є нирковий синдром. Він проявляється різким болем у попереку, позитивним симптомом Пастернацького з обох боків, розвитком олігурії, а в тяжких випадках - анурії та уремії. У розпалі хвороби спостерігаються протеїнурія, яка досягає 40 г/л і вище, гематурія, гіалінові та фібринові циліндри, клітини ниркового епітелію. У крові різко підвищується рівень залишкового азоту, сечовини, креатиніну. В гемограмі: помірна гіпохромна анемія, лейкоцитоз з нейтрофіліозом, тромбоцитопенія, підвищена ШОЕ.

Перебіг хвороби переважно важкий. Спостерігаються також середньоважкі, легкі і стерті форми.

Для діагностики ГГНС використовують кров, сечу, тварин. Заражають клітини лінії Vero, RLC (клітини легень щурів), але в них віруси розмножуються без цитопатичної дії.

Ідентифікують у реакціях РІФ, РІА, ІФА, РЗНГА.

Серологічну діагностику проводять у реакціях РІФ, ІФА, РІА. Перша сироватка повинна бути взята не пізніше 3-го дня, друга – на 7-10 день.

Кримська (Крим – Конго) геморагічна гарячка - це гостре арбовірусне, природно-осередкове, зоонозне захворювання, яку переносять іксодові кліщі та рідше мокреці. Вона проявляється гострим початком, двохвильовою гарячкою, виразною інтоксикацією й тромбгеморагічним синдромом / синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдром). Захворювання відносять до групи арбовірусних хвороб.

Збудник Крим-Конго геморагічної гарячки - *Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Haemorrhagogenes chumakovi)*, вірус, що містить РНК і належить до родини Bunyaviridae. Локалізується переважно в цитоплазмі, малостійкий у навколишньому середовищі, при кип'ятінні інактивується моментально, чутливий до етеру, хлороформу, дезрозчинів. Ліофілізована культура зберігається понад два роки. Найбільш чутливі до вірусу клітини нирок ембріона свиней, сирійських хом'яків, мавп. Дорослі лабораторні тварини (пацюки, миші) не захворюють на Крим-Конго геморагічну гарячку, але переносять безсимптомну інфекцію.

Джерело інфекції

Основним переносником і резервуаром інфекції є іксодові кліщі, переважно з роду *Hyalomma*, рідше — мокреці *Culicoides*, чим і обумовлене формування ендемічних вогнищ. Кліщі здатні до трансваріальної передачі вірусу. Резервуаром вірусу також є невеликі дикі ссавці - лісова миша, малий ховрах, заєць-русак, вухатий їжачок, птахи (зокрема, граки), свійські рогаті тварини — корови, вівці, кози.

Механізм і фактори передачі

Механізм передачі вірусу - трансмісивний, через укуси кліща або мокрецю. Не виключається можливість повітряно-пилової передачі, але як варіанта контактного механізму. Зараження можливе в лабораторних і внутрішньолікарняних умовах, а також - при

контакті з мертвою твариною. З зараженим пилом через повітря, з кров'ю зараженою людини віруси здатні потрапляти в організм особи через мікротравми. Кліщі зберігають вірус довічно, людина заразна у період гарячки.

Сприйнятливий контингент та імунітет

Частіше хворіють особи, що зайняті в сільському господарстві, віком 20-60 років (80 % випадків). Сезонність - з травня по вересень в Україні, визначається періодами найбільшої активності кліщів і сільськогосподарських робіт. Сприйнятливість людей висока, після перенесеного захворювання зазвичай формується стійкий імунітет.

Патогенез

Вірус проникає через шкіру з укусом кліща або внаслідок дрібних травм при контакті з кров'ю хворих людей (при внутрішньолікарняному зараженні). На місці воріт інфекції значних змін не спостерігають. Вірус проникає в кров і накопичується в клітинах системи макрофагальних фагоцитів, відбувається його розмноження з наступною масивною вірусемією. Вірус має вазотропну дію, а також пошкоджує гіпоталамічну ділянку головного мозку і кору надниркових залоз. При вторинній, більш масивній вірусемії з'являються ознаки загальної інтоксикації, ураження ендотелію судин і розвивається різної виразності ДВЗ-синдром. Важливу роль у патогенезі Крим-Конго геморагічної гарячки відіграють імунні комплекси.

Клінічні прояви: Інкубаційний період триває 3-7 діб. Починається хвороба раптово з ознобу, підвищення температури тіла до 39-40 °С. Виникають головний біль, біль у суглобах і м'язах, багаторазове блювання. Хворі збуджені, їхні обличчя, шия, верхня частина грудної клітки гіперемійовані, судини склер і кон'юнктив ін'єковані. Слизова порожнини рота гіперемійована з дрібноточковою енантемою.

Гарячка триває 7-8 днів, у більшості хворих температурна крива двогорба, характерне зниження температури при появі геморагічного синдрому.

На 2-4-й день хвороби на шкірі бокової поверхні тулуба, пахвинних і пахвових ділянках, на животі та кінцівках з'являється петехіальна висипка. Висипні елементи круглої або овальної форми з чіткими контурами темно-вишневого кольору, зникають на 5-8-й день. Одночасно з висипкою з'являються кровотечі з ясен, носа, легень, травного каналу, матки. Стан хворих різко погіршується. Гіперемія обличчя змінюється блідістю і одутлістю. Відзначаються сонливість, адинамія, загальмованість, іноді ригідність потиличних м'язів, симптом Керніга. Печінка збільшена, можлива жовтяниця. Симптом Пастернацького позитивний. Розвиваються олігурія, мікрогематурія, протеїнурія. В периферичній крові: лейкопенія з нейтрофіліозом, тромбоцитопенія, збільшена ШОЕ, на 2-му тижні хвороби — відносний лімфоцитоз.

Спостерігаються стерті, легкі, середньоважкі і важкі форми хвороби.

лабораторна діагностика

Виділення вірусу з крові можливе в перші 2-3 дні захворювання, проводять в спеціалізованих лабораторіях шляхом зараження піддослідних тварин або на культурі тканини. Для специфічної діагностики використовують полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), РНІФ. Серологічні реакції мають більш ретроспективне значення, тому що антитіла з'являються відносно пізно: здійснюють реакцію зв'язування комплементу (РЗК), реакцію нейтралізації (РН) і оцінюють їх в динаміці зростання.

Специфічна профілактика

Для запобігання захворювання людей за епідемічними показниками в ендемічних районах застосовують інактивовану формаліном вакцину з мозку заражених сосунців білих мишей або білих щурів. Контингент групи ризику - працівники сільського господарства, лісники, співробітники лабораторій, які працюють з культурами збудника. Для екстреної профілактики використовують специфічний імуноглобулін. Заходи в ендемічному осередку включають також дератизацію і дезінсекцію.

Буковинська та омська геморагічні гарячки - характеризуються помірно вираженим геморагічним синдромом, лихоманкою, ураженням серцево-судинної і нервової системи та за клінічними проявами нагадують кримську, але при них частіше уражаються органи дихання (бронхіт, вогнищева пневмонія).

Збудник – арбовірус сімейства *Togaviridae*, близький вірусу кліщового енцефаліту. Він мало стійкий до впливу підвищеної температури і звичайних дезінфікуючих засобів.

Джерелом збудника інфекції є дрібні ссавці (більше 30 видів), частіше водяна полівка, на яких паразитують іксодові кліщі, а також ондатра. Обробка та оброблення тушок заражених ондатр може призвести до захворювання, в тому числі і в зимові місяці.

Людина заражається в результаті нападу зараженого іксодових кліщів *Dermacentor pictus*, *D. Marginatus* (під час кровосмоктання). Перші випадки захворювання з'являються в квітні, захворюваність має два піки – в травні і серпні-вересні, що відповідає динаміці чисельності та активності кліщів.

Клінічна картина. Інкубаційний період складає від 2 до 14 днів (частіше 3 – 7 днів). Хвороба починається гостро з ознобу, інтенсивного головного болю, болю в м'язах, блювоти. Температура тіла протягом доби досягає 39 -40 0С, тривалість гарячкового періоду від 3 – 4 днів до 2 тижнів. У половини хворих спостерігається повторна гарячкова хвиля. З першого дня хвороби характерні адинамія, яскрава гіперемія обличчя, склер і кон'юнктив, слизових оболонок м'якого і твердого піднебіння, ясен.

Петехіальний висип, крововиливи в слизові оболонки, носові, легеневі, маткові та інші кровотечі зустрічаються не постійно. Відзначаються відносна брадикардія, артеріальна гіпотензія. Часто розвиваються пневмонії і ураження ЦНС, що виявляється загальномоозкових і менінгеальних симптомів.

При дослідженні крові виявляють підвищення рівня гемоглобіну, еритроцитоз і виражену лейкопенію. При дослідженні сечі часто виявляють гематурію, протеїнурію і циліндрурію. Повне одужання зазвичай настає через 2-4 тижні; у важких випадках хвороба тече більш довгостроково. Іноді протягом кількох тижнів після одужання зберігається слабкість. У періоді реконвалесценції нерідко випадає волосся (надалі відновлюються).

Діагноз встановлюють на підставі клінічної картини, даних епідеміологічного анамнезу і результатів лабораторних досліджень – виділення вірусу з крові хворого в гострому періоді і виявлення специфічних антитіл.

Лікування симптоматичне, проводиться в стаціонарі.

Профілактика включає оздоровлення природних вогнищ хвороби, зокрема винищення водяних полівок та інших дрібних ссавців (гризунів) – можливих джерел вірусу в

ондатрових водоймах. Для захисту людей від нападу іксодових кліщів використовують захисний одяг, репеленти, а також само-і взаємоосмотри з метою раннього виявлення і видалення кліщів з тіла й одягу. Не рекомендують знімати шкірки і обробляти туші ондатр, здобутих у вогнищах омської геморагічної лихоманки.

Гарячка Ласса: клінічна картина: починається з незначного підвищення температури тіла, нездужання, м'язових болей, кон'юнктивіту. Поступово температура досягає 39-40 °С і розвивається типовий фарингіт, частіше виразково-некротичний з жовтуватим детритом. Виразки локалізуються на дужках м'якого піднебіння, мигдаликах і слизовій оболонці глотки. В розпалі хвороби відмічаються сильний біль голови, запаморочення, менінгеальні знаки (при нормальному складі ліквору), порушення свідомості. Спостерігаються нудота, блювота, пронос, біль в животі і грудях, кашель, генералізована лімфаденопатія, особливо збільшення шийних лімфовузлів. Відмічаються відносна брадикардія, іноді дикротія пульсу. Збільшена печінка. В аналізі крові - лейкопенія зі зсувом формули вліво, тромбоцитопенія. В середньоважких і важких випадках трапляються помірні кровотечі різної локалізації і петехіальна висипка на шкірі та слизових оболонках, рідше - роzeоли, папули, плями. В дуже тяжких випадках розвиваються набряк обличчя і шиї, ексудати (плевральний, перикардіальний, перитонеальний). Значно ускладнюють перебіг захворювання пневмонія, набряк легень, уремія, інфекційно-токсичний шок. Летальність до 30-67 %. У період реконвалесценції спостерігаються астенія, іноді рецидиви хвороби, погіршення слуху, полисіння.

Гарячки Ебола і Марбурга починаються гостро, ранніми ознаками є кон'юнктивіт і екзантеми. У перші дні хвороби з'являються сильний біль голови, нудота, блювання, частий водянистий стілець. Типовою є макуло-папульозна висипка, яка розповсюджується на верхні кінцівки, шию і обличчя, нерідко розвивається дерматит калитки. З 5-7-го дня хвороби відмічається геморагічний синдром, більш виражений, ніж при гарячці Ласса; у жінок - маткові кровотечі, спонтанні аборти. В гемограмі спочатку лейкопенія, потім лейкоцитоз із зсувом вліво, тромбоцитопенія. Безпосередні причини смерті — інфекційно-токсичний шок, серцева недостатність, мозкові розлади. Летальність - 30-90 %.

Жовта гарячка. Інкубаційний період 3-6 діб. Розрізняють дві стадії хвороби. Перша - стадія гіперемії - характеризується раптовим початком із сильного ознобу, підвищення температури тіла, багаторазової блювоти. Відмічаються різка гіперемія і одутлість обличчя та шиї, очі налиті кров'ю. Слизова оболонка зіву і язик яскраво-червоного кольору. Розвивається світлобоязнь. Хворі дратливі і збуджені. Пульс прискорений. З 3-го дня хвороби з'являються жовте забарвлення шкіри і склер, крапкові крововиливи на шкірі, збільшуються печінка і селезінка. Потім настає ремісія, яка триває 1-2 дні. Температура тіла знижується до норми, поліпшується самопочуття.

З 5-го дня хвороби стан хворого різко погіршується (стадія венозного стазу). Знову підвищується температура тіла до 40°C і вище, може спостерігатися марення. Наростає жовтяниця. Обличчя стає блідо-жовтим з синюшним відтінком. Посилуються нудота і блювання. Блювотиння темно-коричневого або чорного кольору. Стілець темний (мелена). На шкірі тулуба і кінцівок з'являються петехії та екхімози. Спостерігаються рясні носові та маткові кровотечі, кровоточивість ясен. Уражуються нирки - олігурія або анурія, кров і циліндри в сечі, азотемія.

Тахікардія змінюється на брадикардію (симптом Фаже). Артеріальний тиск крові знижується. В аналізі крові лейкопенія - до $(1,5-2,0) \times 10^9/\text{л}$, нейтропенія. ШОЕ збільшена. Характерні гіпербілірубінемія (за рахунок обох фракцій пігменту), підвищення активності амінотрансфераз, в сечі - білірубін, уробілін.

Гарячковий період триває 8-9 днів. Смерть може настати внаслідок шоку, печінкової або ниркової недостатності. Летальність складає 5-10 %, у період епідемії - до 60 % і вище. Можливі легкі, стерті, абортівні форми хвороби без жовтяниці і геморагічного синдрому.

Діагностика геморагічних гарячок здійснюється з урахуванням епідеміологічного анамнезу (сезонність, зв'язок з ендемічним осередком, контакт з кліщами, гризунами та екзотичними тваринами) і типових клінічних проявів (гострий початок, гарячка, геморагічний синдром). Діагноз підтверджується вірусологічними та серологічними методами дослідження. Збудника кримської та омської гарячок виділяють з крові хворих шляхом інтрацеребрального зараження білих мишей, а гарячок Ласса, Ебола і Марбурга - на культурі клітин Vero або на гвінейських свинках. З цим матеріалом працюють тільки в спеціально обладнаних лабораторіях при дотриманні найсуворіших заходів безпеки. Для серодіагностики застосовують РЗК, РН, РІА з парними сироватками хворих.

Лікування. Всі хворі підлягають обов'язковій госпіталізації. Основу лікування складають дезинтоксикація, глюкокортикоїди, боротьба з геморагічним синдромом, нирковою недостатністю та інфекційно-токсичним шоком. Ефективних противірусних препаратів немає. Антибіотики показані при нашаруванні бактерійної інфекції.

Реконвалесценти підлягають обов'язковому диспансерному спостереженню, його тривалість обумовлена важкістю перебігу захворювання і залишковими явищами. При легкій формі термін спостереження не менше ніж 4 міс, при середньоважкій і важкій - до повного клінічного одужання. Частота обстеження 2-3 рази на рік з обов'язковими аналізами крові, сечі, аналізами сечі за Нечипоренком. Раз на півроку проводять пробу за Зимницьким.

Профілактика та заходи в осередку. При геморагічній гарячці з нирковим синдромом профілактичні заходи спрямовані на боротьбу з гризунами. Специфічної профілактики цього захворювання немає. Запобігання кримській і омській гарячкам здійснюється шляхом знищення кліщів. З цією метою проводять дезинфекцію в природних осередках, приміщеннях, а також збирають кліщів з худоби та домашніх птахів. Для дезинсекції використовують гексахлоран. При роботі в полі і на лісорозробках рекомендується користуватись спеціальним захисним одягом і репелентами.

За епідемічним осередком геморагічної гарячки після госпіталізації хворого встановлюють медичне спостереження протягом 10 днів. Проводять обов'язкову заключну дезинфекцію з протикліщовою обробкою 3 % розчином хлораміну і розчином хлорофосу (3 г на 1 м² поверхні). Особам, які були в контакті з хворими, а також тим, кого покусали кліщі, в ендемічних районах вводять специфічний імуноглобулін внутрішньом'язово в дозах 5-7,5 мл для дорослих, 2,5-3,5 мл - для дітей.

Первинні протиепідемічні заходи при виявленні хворого на контагіозні геморагічні гарячки Ласса, Ебола і Марбурга, а також на жовту гарячку такі самі, що й при інших карантинних інфекціях.

Цим гарячкам властиве внутрішньолікарняне розповсюдження, тому хворого госпіталізують у бокс, а догляд за ним вимагає спеціальної підготовки. Хворих на жовту гарячку ізолюють у кімнаті, що надійно захищена від зальоту комарів. З метою боротьби з останніми використовують інсектициди. Проводять ретельну поточну та заключну дезинфекцію.

Специфічної профілактики контагіозних геморагічних гарячок немає. Карантин для прибулих з місцевості, де вони реєструються, триває 17 діб. В ендемічних районах жовтої гарячки проводиться вакцинація населення живою вакциною "Дакар" або 17-Д. Обидві вводять нашкірно або підшкірно. Імунітет зберігається 10 років, після чого здійснюють ревакцинацію. Обов'язковій вакцинації підлягають особи, які виїжджають в ендемічні райони Африки або Південної Америки. Вакцинація реєструється у "Міжнародному посвідченні".

Невакциновані особи, які прибули з ендемічних районів, підлягають карантину протягом 9 днів, транспортні засоби — обробці інсектицидами.

Теоретичні питання:

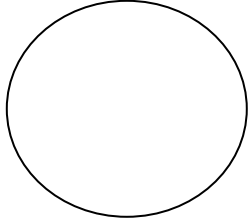
1. Класифікація вірусів геморагічних лихоманок.
2. Будова вірусів Конго-Кримської, Омської, жовтої геморагічної лихоманки і лихоманок Денге, Ласса, Марбурга і Ебола.
3. Природні вогнища, резервуар вірусів геморагічних лихоманок.
4. Шляхи передачі і патогенез геморагічних лихоманок.
5. Лабораторна діагностика геморагічних лихоманок.
6. Специфічна профілактика і терапія геморагічних лихоманок.

Протокол №9

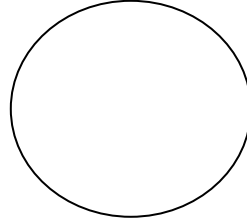
Тема: *Параміксовіруси (морбілівіруси). Лабораторна діагностика корі. Вірус краснухи.*

Мета: *Вивчення лабораторної діагностики кору і краснухи.*

1. Мікроскопія і замалювання демонстраційних препаратів.



Контроль тканини



ЦПД вірусу кору – багатоядерність

2. Вивчення імунобіологічних препаратів для діагностики кору і краснухи:

а) імунофлюоресцируюча сироватка для визначення вірусу кору у реакції імунофлюоресценції.

3. Вивчення імунобіологічних препаратів для специфічної терапії і профілактики кору і краснухи:

а) жива вакцина проти кору;

б) імуноглобулін нормальний людський;

в) жива вакцина проти краснухи;

г) жива вакцина проти кору, краснухи і епідемічного паротиту.

4. Вивчення схеми лабораторної діагностики кору і краснухи.

5. Оформлення протоколу роботи (замалювання демонстраційних препаратів, запис схем лабораторної діагностики).

Теоретична частина

Кір (лат. *morbilli*; англ. *measles / rubeola*) - інфекційна хвороба, яку спричинює вірус з роду *Morbillivirus*. Характеризується вираженою інтоксикацією, гарячкою, запальними явищами з боку дихальних шляхів, кон'юнктивітом, появою своєрідних плям на слизовій оболонці ротової порожнини (плями Копліка) і папульозно-плямистим висипом на шкірі. Кір - одне з найбільш контагіозних антропонозних вірусних захворювань, яке здатне уражати всі вікові групи незважаючи на те, що найбільш сприятливими до кору вважаються діти.

Морфологія збудника: існує тільки один серотип РНК-вмісного вірусу кору. Вірус має гемагглютинін і гемолізинактивні властивості. На відміну від інших параміксовірусів вірус кору не має нейрамінідазної активності.

Культивується на клітинах нирок людини і мавп.

Епідеміологічні особливості: єдине джерело інфекції — хвора людина.

Механізм передачі інфекції - повітряно-крапельний. Зараження відбувається через вдихання з повітря найдрібніших крапель (аерозолі) слизу, що містять віруси, які потрапили в повітря при чханні, кашлі або розмові хворої на кір людини. Збудник потрапляє до організму через верхні дихальні шляхи або кон'юнктиви.

У Північній півкулі, захворюваність має тенденцію до зростання в зимовий період.

Патогенез

Вхідними воротами для вірусу кору є епітелій носоглотки або кон'юнктив. Через 2-3 дні після інвазії і реплікації вірусу в епітелію і регіонарних лімфатичних вузлах відбувається первинна вірусемія з подальшим поширенням інфекції у органи системи мононуклеарних фагоцитів (СМФ). Існує і друга хвиля вірусемії, що відбувається через 5-7 днів після первинного інфікування. Вірус кору розмножується також у шкірі, нирках і сечовому міхурі.

Навіть при неускладнених форм кору в гіперплазованих лімфоїдних тканинах, зокрема в лімфатичних вузлах, мигдаликах, селезінці, вилочковій залозі, і апендикулярній тканині у продромальний період спостерігаються досить характерні зміни - круглоклітинна інфільтрація та наявність багатоядерних гігантських ретикулоендотеліоцитів (клітини Вортіна-Фінкельдея). Плями Копліка і корова екзантема, як вважають, є результатом реакції гіперчутливості уповільненого типу.

Корова пневмонія майже завжди має інтерстиціальний характер. Епітелій дихальних шляхів некротизується, що сприяє приєднанню вторинної бактеріальної інфекції. Патологічні зміни у фатальних випадках кору як правило є результатом комбінованого впливу вірусної та вторинної бактеріальної інфекції. З 3-го дня висипання вірусемія різко знижується, а з 4-го дня вірус зазвичай не виявляється. З цього часу в крові починають з'являтися віруснейтралізуючі антитіла.

Під час корової інфекції спостерігається значне порушення клітинного імунітету. Можливість вироблення стерильного довічного імунітету незважаючи на тимчасову імуносупресію має назву «імунологічний парадокс кору». Сучасні теорії свідчать на користь автоімунних реакцій при кору, як можливої причини виникнення у різні терміни після перенесеної хвороби уражень центральної нервової системи (гострий та підгострий коровий паненцефаліт, підгострий склерозуючий паненцефаліт).

У клінічній класифікації розрізняють типовий і атипичний (мітігований, абортивний, стертий, безсимптомний) кір. Типова форма має звичайні ступені тяжкості: легкий, середній та тяжкий.

Продромальний період

Початок захворювання гострий. Визначається появою гарячки, загальних інтоксикаційних проявів, кон'юнктивіту, нежиті, кашлю. Кон'юнктивіт може супроводжуватися слъзотечею або світлобоязню. Одночасна наявність у хворого кашлю, нежиті та кон'юнктивіту складає діагностичну тріаду симптомів — «корову тріаду Стімсона». Гарячка іноді може бути дуже високою, до 40°C і більше. Продромальний період зазвичай триває 2-3 дні, але іноді може розтягуватися до 8. Патогномонічним симптомом у продромальному періоді вважається поява енантеми, відомої як плями Копліка. Ці плями з'являються за 48 годин до появи типової корової екзантеми. Плями Копліка являють собою білувато-сіруваті елементи діаметром від 1 до 3 мм, що оточені гіперемірованою каймою та розташовані на слизовій оболонці рота навпроти корінних зубів, хоча можуть також поширюватися і на інші відділи слизової оболонки рота та на піднебіння. Їх описують як «крупинки солі на червоному тлі». Плями Копліка згодом можуть зливатися і зазвичай існують від 12 до 72 годин, але у дорослих можуть бути виявлені аж до 2 дня висипань на шкірі. Окрім того, на м'якому і твердому піднебінні може з'явитися ще й неспецифічна енантема у вигляді безболісних рожево-червоних плям. Плями Копліка та неспецифічна енантема являють собою фокуси дегенерації, некрозу і ороговіння епітелію. Інколи в цей період на шкірі може виникнути нетривала блідо-рожева крапчаста скарлатиноподібна або плямиста висипка (так званий «раш-висип»). У пацієнтів з тяжкою формою кору розвивається генералізована лімфаденопатія і спленомегалія (збільшення селезінки).

Період висипання

Відбувається новий підйом температури до 39-40°C, стан хворого значно погіршується, тому що наростає інтоксикація. Період висипань характеризується посиленням нежитю, кашлю, відзначають світлобоязнь, слъзотечу. Помірно виражені тахікардія й артеріальна гіпотензія. У неврологічному статусі відзначають млявість, сонливість, відмову від їжі, у тяжких випадках марення і галюцинації. Іноді спостерігається ураження шлунково-кишкового тракту: зниження апетиту, нудота і блювання, нерясна діарея.

Корова екзантема характеризується етапністю висипань:

- в 1-й день елементи висипу з'являються за вухами, на волосистій частині голови, потім того ж дня виникають на обличчі та шиї, верхній частини грудної клітки;
- на 2-й день висип з'являється на тулубі, руках і стегнах;
- на 3-й день висип захоплює гомілки та стопи, а на обличчі починає бліднути.

Найбільш густо елементи висипу розташовані на обличчі, шиї і верхній частини тулуба. Висипання складаються з плям та папул неправильної форми (макулопапульозний), діаметр папул, як правило, більше 10 мм. Кількість плям у сотні разів перевищує кількість папул. Елементи висипу схильні до злиття, утворюючи складні фігури з фестончастими краями. Однак навіть при самій густій висипці можна виявити ділянки зовсім нормальної шкіри. У тяжких випадках на тлі корової екзантеми можна помітити крововиливи (петехії). Загалом, масштаби і ступінь злиття висипу корелює з тяжкістю захворювання. Висип зазвичай не поширюється на долоні та підшви.

Низхідна послідовність висипань характерна для кору і служить дуже важливою диференційно-діагностичною ознакою. У дорослих висип буває рясніший, ніж у дітей. Клінічне поліпшення, як правило настає протягом 48 годин після появи висипу на шкірі. До 5-го дня від початку висипання всі елементи висипу або зникають, або заміщуються пігментацією, а потім настає висівкоподібне лущення. Пігментація зберігається 1-1,5 тижні.

Період відновлення

У період відновлення відбувається виражена астения, підвищена стомлюваність, дратівливість, сонливість, зниження опірності до впливу бактерій внаслідок стану анергії. Кашель може зберігатися протягом одного-двох тижнів після зникнення висипань. Оскільки

корова інфекція може спричинити короточасну імуносупресію у хворих можуть активізуватися латентні інфекції. Прогноз перебігу може бути серйозним за умов дефіциту харчування і наявності імунодефіциту.

Перебіг типового кору різного ступеня тяжкості

- Легкий - характеризує задовільний стан хворого, температура тіла підвищена максимально до 38,5°C. Елементи висипу неясні, неясні, плямисто-папульозного характеру, зі слабо вираженою тенденцією до злиття і блідою пігментацією.
- Середньотяжкий - виразний синдром інтоксикації, самопочуття хворого порушується значно, відзначається нечасте блювання, зниження апетиту, температура тіла підвищується аж до 39,5°C, висип рясний, яскравий, велика кількість папульозних елементів, схильних до злиття.
- Тяжкий - синдром інтоксикації значний, часто є судоми, зміна свідомості, рясне блювання, температура тіла понад 39,5°C, відзначають значні геморагічні прояви.

Мітігований кір

Атипова форма, що розвивається після пасивної імунізації імуноглобуліном або після введення в інкубаційному періоді за інших причин препаратів крові, плазми, кріопреципиту, і, дуже рідко, після активної імунізації вакциною проти кору. Мітігований кір відрізняється від типового кору більш тривалим інкубаційним періодом, легким перебігом з мало вираженим інтоксикаційним синдромом або його відсутністю взагалі, скороченим продромальним періодом. Плями Копліка зазвичай відсутні. Висип часто зберігає типовий вигляд, але при цьому практично не має етапності та може виникати одночасно по всій поверхні тулуба і кінцівок, або мати незвичайну для типового кору висхідну послідовність. Висипання при мітігованому кору можуть також відрізнятися від типового тим, що екзантема може мати компоненти кропив'янки і звичайно з'являється спочатку на щиколотках і зап'ястках. Слід підкреслити, що не зважаючи на легкий перебіг захворювання пацієнти з мітігованим кором залишаються небезпечним джерелом інфекції.

Абортивний кір

Починається як типова форма, але переривається через 1-2 дні від початку висипань. Висип з'являється переважно на обличчі та тулубі, підвищення температури тіла відбувається звичайно тільки в перший день висипань. Також трапляються субклінічні варіанти кору, які верифікуються тільки при серологічному дослідженні парних сироваток крові.

Кір у вагітних

Приблизно в третині випадків, особливо в стадії висипання, наступають передчасні пологи, що пов'язано з крововиливами у плаценту і матку. У них часто спостерігають ускладнення - бактеріальний бронхіт, пневмонії і післяпологові септичні захворювання. У 15 % випадків виникнення кору в перші тижні вагітності може в подальшому призвести до каліцтва плоду, можливе його внутрішньоутробне зараження.

Ускладнення

Пропорційно тяжкості перебігу можуть розвиваються ускладнення:

- Середній отит - найчастіше ускладнення у молодому віці.
- Бактеріальний бронхіт.
- Ларингіт, який часто ускладнюється несправжнім крупом.
- Пневмонія. У підлітків і дорослих вона є бактеріальною, тоді як у маленьких дітей, що не отримали пасивний імунітет від матері, можливий розвиток смертельної первинно вірусної пневмонії.
- Енцефаліт - приблизно у 1 з 1000 чоловік з кором розвивається енцефаліт, який має тяжкий перебіг. Смертність сягає 40 %, або по видужанню у хворого залишаються серйозні неврологічні наслідки.

Діагностика

Клініко-епідеміологічна діагностика

Клінічні критерії діагностики ґрунтуються на комплексі основних клінічних проявів:

- у катаральному періоді — інтоксикація, нежить з рясними виділеннями, нав'язливий грубий, «гавкаючий» кашель, осиплість голосу, виражений кон'юнктивіт з набряком повік, ін'єкцією судин склер і гнійним виділенням, фотофобія, корова тріада Стімсона, нарешті поява кардинального патогномонічного симптому - плям Копліка на 3-5-й день хвороби.
- яскрава плямисто-папульозна екзантема, що має тенденцію до злиття на незміненому фоні шкіри, її етапність.

Специфічна діагностика

- Серологічні методи - для підтвердження кору використовується визначення в крові антитіл (імуноферментний аналіз (ІФА), реакція пасивної гемаглютинації (РПГА) тощо). Оскільки класу IgM не можуть бути виявлені протягом перших днів, дослідження необхідно проводити починаючи з 3-го дня після появи висипу й протягом одного місяця після, щоб уникнути хибно-негативних результатів дослідження антитіл IgM до краснухи;
- Для більш пізнього підтвердження використовується дослідження парних сироваток, яке демонструє у випадку кору більш ніж 4-кратне зростання антитіл класу IgG у сироватках між гострим періодом і періодом реконвалесценції. IgG антитіла можуть бути виявлені через 4 дні після початку висипання, хоча в більшості випадків IgG антитіла виявляються приблизно через тиждень після появи висипки.
- Пацієнти з підгострим склерозуючим паненцефалітом мають незвичайно високі титри антитіл кору в сироватці крові та спинномозковій рідині.
- Вірус кору може бути ізолюваний з мазків носоглотки. Вірусне генотипування в референс-лабораторії може визначити, чи є ізоляти вірусу ендемічними або імпортованими. У пацієнтів з пригніченим імунітетом, які, погано відповідають утворенням антитіл, серологічне підтвердження кору може бути неможливим і єдиним методом стає виділення вірусу з інфікованих тканин або визначення антигену від кору методом імунофлуоресценції. Використовують також у розвинених країнах визначення РНК вірусу в полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР).

Лікування

Тривалість постільного режиму залежить від ступеня інтоксикації та її тривалості. При розвитку діареї можливе застосування відповідної дієти, в інших випадках вона недоцільна. Проводять догляд порожнини рота і очей. Етіотропна терапія не розроблена. З інтоксикацією борються призначенням великої кількості рідини. У перші доби висипного періоду доцільна парентеральна дезінтоксикація сольовими та глюкозними розчинами. Також призначають антигістамінні, відхаркувальні препарати. Так, у разі виникнення тяжкої гарячки за відсутності її зниження через адекватну детоксикацію застосовуються жарознижуючі лікарські засоби різного механізму дії (парацетамол, ібупрофен, диклофенак, тощо). Існують повідомлення про позитивний ефект інтерферону у разі його призначення в ранні терміни хвороби дорослим хворим. Антибіотики при типовому перебігу не призначаються. Вони показані за умови появи бактеріальних ускладнень.

Профілактика

Для активної імунопрофілактики кору застосовують живу корову вакцину. Її прищеплюють дітям, що не хворіли на кір, з 12-15-місячного віку. Ревакцинацію проводять так само, як і вакцинацію, одноразово в 6 років. Використовують протикорову вакцину MMR. Дорослі, які народжені до 1957 року, вважаються імунізованими проти кору. Особам,

народженням пізніше, необхідно введення не менше однієї дози вакцини при відсутності медичних протипоказань, факту перенесеної інфекції в анамнезі або лабораторно підтвердженого імунітету (наявності антитіл класу IgG в крові).

Красну́ха (англ. *rubella*; *Rubella Disease*, лат. *rubella*) - вірусне захворювання, антропонозна інфекційна хвороба, схильна до епідемічного поширення, яка перебігає з переважно потиличною лімфаденопатією (запаленням лімфатичних вузлів) та дрібноплямистою екзантемою (шкірним висипом). При захворюванні вагітних можливе часто зараження плода з виникненням уродженої краснухи з численними і тяжкими вадами розвитку. Серед тих інфекційних хвороб, які передаються вертикальним механізмом від матері до дитини, так званих Тогч-інфекцій особливе місце належить краснусі.

Назва «краснуха» походить від латинського «*rubella*», що означає «маленькій червоний».

Збудник - РНК-геномний вірус роду *Rubivirus* родини *Togaviridae*. Вірус краснухи є єдиним тогавірусом, що не передається трансмісивно членистоногими, а аерогенним механізмом передавання. Він не має антигенних варіантів, усі відомі штами відносять до одного серотипу. Має помірну гемаглютинуючу активність, 3 структурні протеїни: оболонкові Е1 та Е2, серцеподібний С. У доквіллі вірус швидко інактивується під впливом ультрафіолетових променів, дезінфектантів і нагрівання. При кімнатній температурі вірус зберігається упродовж декількох годин, не переносить замороження (від -10 °С до -20°С). Він проявляє тератогенну активність. Розмножується в клітинних культурах. Експериментально інфекцію вдається відтворити на мавпах.

Джерело і резервуар інфекції

Краснуха - типовий антропоноз. Джерело інфекції - хвора людина навіть за відсутності явних клінічних проявів. Людина починає виділяти вірус у доквіллі з носоглотковим слизом ще в інкубаційному періоді за 1-2 тижні до початку хвороби. Виділення вірусу припиняється через 2-3 тижні від початку висипань. Чим легший перебіг захворювання, тим, звичайно, коротший період виділення вірусу. Захворювання може перебігати у вигляді маніфестних і субклінічних форм. Чим старша людина, тим легший у неї перебіг краснухи, тому співвідношення маніфестних і субклінічних форм у дітей 1:1,5, у дорослих - 1:5-6. Приблизно у 50 % серологічно позитивних дітей інфекційний процес перебігав у інапарантній формі. Особливо тривалим виділення вірусу буває при уродженій краснусі — 1,5-2 роки й більше, при цьому вірус міститься не лише в носоглотковому слизу, але також у сечі, калі.

Механізм і фактори передачі

Збудник зазвичай передається повітряно-крапельним механізмом. Мала стійкість вірусу в доквіллі визначає і відносно малу контагіозність. Відсутність продуктивних катаральних явищ при краснусі спричинює необхідність тривалого контакту для передачі інфекції від хворого до здорового — в'яла передача при спілкуванні, яка є ефективною лише до відстані в 0,5 м. Виділення вірусу із сечею, калом, носоглотковим слизом не виключає можливості поширення інфекції контактано-побутовим шляхом, тобто через посуд, деякі предмети побуту. Особливо це відбувається в закритих дитячих колективах, але усе-таки цей шлях має значно менше значення.

Здатність вірусу проникати через плаценту визначає ще один дуже важливий механізм передачі інфекції - вертикальний (трансплацентарний).

Сприйнятливість та імунітет

Випадки краснухи реєструються у всіх країнах світу. Для краснухи властива певна сезонність - зима і весна, тому що в цей час вірус здатний триваліше зберігатися у доквіллі, тіснішим буває і спілкування людей у закритих приміщеннях. Епідемічні підйоми захворюваності на краснуху виникають з інтервалом від 10 до 20 років. У грудних дітей

краснуха майже не зустрічається; частіше за все нею хворіють у віці 5-15 років, а до періоду повноліття вже не менше 80-85 % осіб мають у крові специфічні протикраснухові антитіла. Краснуха виникає й у дорослих, проте випадки захворювання після 40 років практично невідомі. Особи чоловічої і жіночої статі в рівній мірі схильні до хвороби. Імунітет, що з'являється після природної інфекції, довічний. Підтверджені клінічними аналізами випадки повторного захворювання казуїстичні. Але пов'язано це не із збереженням вірусу в організмі, а ймовірніше всього з повторними зараженнями протягом життя людини, які практично неминучі та набувають значення бустерної імунізації (як це штучно досягається ревакцинацією). Захворювання неімунних вагітних у 90 % призводить до ураженню плоду та розвитку тяжких вроджених вад. Передавання інфекції від хворої матері до дитини можливе в усі триместри вагітності, але особливо небезпечно для плоду інфікування у I триместрі.

Патогенез

Набута краснуха

При звичайному повітряно-крапельному зараженні віруси з аерозолями слини і слизу потрапляють на слизову оболонку верхніх дихальних шляхів. На самому ранньому етапі невелика частина їх проникає в кровоток, що призводить до активації клітинного і гуморального імунітету. При цьому віруси здатні проникнути всередину лейкоцитів (лімфоцитів), де їх можна знайти ще за 7-10 днів до початку клінічних проявів та іноді аж до 4 тижня від початку хвороби. Ураження безпосередньо лейкоцитів є однією з причин формування настільки властивій краснусі лейкопенії (зменшення їхньої кількості). Але переважна більшість вірусів через лімфу проходить у клітини системи мононуклеарних фагоцитів, регіонарні лімфатичні вузли, з огляду на особливу тропність вірусу до лімфоїдної тканини, де відбувається їхнє активне розмноження і накопичення. От чому вже наприкінці інкубаційного періоду можна знайти вкрай характерне збільшення задньошийних і, особливо, потиличних лімфовузлів.

Наприкінці інкубаційного періоду формується значна вірусемія, при цьому віруси розносяться по всьому організму, вкрай активно проникають у молоді клітини, що діляться. Протягом цієї віремійної фази вірус може бути виділений з різних органів організму, включаючи лімфатичні вузли, сечу, цереброспінальну рідину, кон'юнктивальний мішок, грудне молоко, синовіальну рідину і легені, при вагітності - плаценту. Піку вірусемія досягає перед появою висипу і знижується незабаром після цього. Реплікація вірусу в лімфоїдній тканині призводить до появи в крові особливих лімфоцитів — плазмоцидів (клітин Тюрка), що є незрілими мононуклеарами, які мають морфологічні ознаки як атипівних лімфоцитів, так і плазматичних клітин. Висип часто є основним клінічним проявом набутої краснухи. Про патогенез висипу існують різні думки. Імовірно, що висип - це результат дії вірусу на клітини шкіри, що зумовлено дермотропністю вірусу, бо його виділяють з елементів висипань на шкірі. Є свідчення про імунне походження висипу, появи його через дію циркулюючих імунних комплексів, які виявляються саме під час періоду висипання. Доведена роль цих комплексів у формуванні таких ускладнень краснухи, як енцефаліт, артрити.

Віруснейтралізуючі антитіла класу IgM виявляють у хворих на краснуху дуже рано - уже на 2-3-й день висипань. Вони досягають максимальної концентрації за 3-4 тижні та зникають за 2-3 місяці, хоча іноді зберігаються навіть до 12 місяців. Після зникнення висипань наприкінці 1-го тижня хвороби знаходять й антитіла класу IgG, що забезпечують надалі тривалий, практично довічний, противірусний захист. Інші антитіла, що забезпечують звільнення організму від інфекції, з'являються пізніше. Звільнення організму від вірусів забезпечують і антитіла класу IgA, що з'являються в ділянці проникнення вірусів. Вони можуть захищати організм від реінфекції протягом кількох років. У тих людей, у яких імунітет сформувався унаслідок вакцинації, а не природним шляхом після перенесеної хвороби, IgA відсутні, тому можлива ймовірність реінфекції. Істотне значення в очищенні

організму від вірусів краснухи належить клітинно-індукованому імунітету, ознаки активації його спостерігають вже через тиждень після зараження.

Свої закономірності має реінфекція при краснусі. Механізм формування захисту при краснусі складний, тим більше, що персистенція вірусу, навіть за наявності імунодефіциту, не перевищує 3-4 тижні. Тому високі титри антитіл здатні зберігатися протягом кількох років, а потім поступово знижуються. Але повторне інфікування, що відбувається за наявності хоча б частково збереженого імунітету, чинить роль бустера - відбувається швидка активація клітинного і гуморального імунітету, які захищають організм. Як правило збудники гинуть у зоні проникнення ще до потрапляння в кров, але навіть якщо вірусам вдається пробитися у кровоток, їх швидко знищують наявні антитіла. Про реінфекцію свідчать лише наростання титрів специфічних IgG, тоді як IgM на повторні зараження не реагують. Таким чином, наявність високих титрів специфічних IgM є надійним показником гострої первинної краснухи.

Уроджена краснуха

Розвивається у плоду, якщо вагітна переносить гостру набуту краснуху, яка є особливо небезпечною для плоду. Зараз є досить переконливі докази того, що під час реінфекції у матері ризик інфікування плоду мінімальний, хоча й можливий навіть при субклінічному перебігові інфекції. При внутрішньоутробному зараженні механізм ушкодження плоду має багатофакторний характер:

- занесення вірусів у плаценту під час вірусемії у матері та їхнє розмноження там призводить до ушкодження її тканини, кровоносних судин, формування дрібних зон некрозу, а на цьому тлі порушується трофіка плоду, виникає гіпоксія;
- проникнення вірусів у тканини плоду через кровоносні судини із плаценти призводить до його інфікування. Віруси вибірково блокують мітотичну активність окремих клітинних популяцій ембріону, що особливо активно діляться. Саме тому характер дефектів розвитку плоду буде значною мірою визначатися тим, на період закладки яких органів припадає зараження плоду (при зараженні на 4-6-й тиждень найчастіше формується різна патологія очей, 5-10-й - серця, 3-11-й - мозку, 7-10-й - органа слуху);
- інфіковані вірусом краснухи фібробласти напружують так званий інгібітор клітинного росту, внаслідок чого відбувається порушення нормального розвитку плоду, нерівномірний ріст тканин в окремих його органах, розвиток вроджених вад;
- можливі хромосомні ушкодження, що можуть проявитися й у пізніший термін після народження дитини.

Якщо внутрішньоутробне зараження плоду відбувається пізно, то власні IgM, що утворюються та виявляються при народженні дитини, циркулюють протягом перших 6-8 місяців життя дитини, а іноді й довше. Таким чином, наявність у немовляти антитіл класу IgM до вірусу краснухи є показником перенесеної внутрішньоутробно краснухи. У подальшому багато років може виявлятися високий рівень антитіл класу IgG, що свідчить про тривале антигенне подразнення. Про значне імунне подразнення свідчить і гіпергамаглобулінемія.

Загальні ознаки набутої краснухи

Інкубаційний період триває від 12 до 24 днів. У більшості випадків набута краснуха перебігає як легка або середньої тяжкості хвороба. Проте у підлітків і дорослих нерідко присутні продромальні симптоми тривалістю 1-5 днів, які передують появі висипу: помірна гарячка, головний біль, слабкість, зниження апетиту, кон'юнктивіт, фарингіт, нежить. Іноді спостерігається симптом Форхгеймера - енантема, яка виникає у 20 % пацієнтів з краснухою в продромальний період і може бути в деяких пацієнтів під час початкової фази висипу. Складається з дрібних петехій, які зазвичай локалізуються на м'якому піднебінні.

Головні прояви

- У цей період на тлі вищеописаних явищ хворий відмічає появу висипу. Перші елементи його виникають за вухами, на волосяній частині голови, але сам хворий, природно, їх не бачить і звертає увагу лише на появу висипу на обличчі у вигляді блідо-рожевих округлих макуло-папульозних елементів величиною від крапки або макового зерна до просяного зерна. Висип надалі швидко, упродовж 15-20 годин, поширюється без будь-якої послідовності по всьому тілу. У підлітків і дорослих висипання більш рясні, ніж у дітей, нерідко з петехіальним компонентом, можуть зливатися. На обличчі висип зазвичай буває густішим, ніж на тулубі, плями за розмірами більші. Найрясніший висип є на розгинальних поверхнях верхніх кінцівок і стегон, на сідницях, місцями висипання можуть зливатися. Долоні та підошви від висипу вільні. Можлива легка шкірна сверблячка. Через 2-3 дні від появи висип зникає.
- Одночасно потиличні лімфатичні вузли набувають щільноеластичної консистенції, вони не спаяні між собою та підшкірною клітковиною. Таке двобічне збільшення саме потиличних лімфовузлів, навіть за відсутності висипу, є патогномонічним симптомом краснухи. Існує навіть вираз - «лімфаденопатія - перший і останній симптом краснухи». А один із клініцистів - Клаотч - ще на початку XX століття зазначав, що «діагноз краснухи можна встановити у темряві, обмежуючись обмацуванням потилиці, якщо знати, що перед нами випадок гострої екзантеми».
- Нерідко у дорослих, частіше у жінок і дівчаток-підлітків, краснуха супроводжується артралгіями або артритами, що проявляється типовим болем, припуханням, збільшенням суглобу через випіт. Найчастіше уражаються п'ястково-фалангові та міжфалангові суглоби, рідше колінні й ліктьові. У більшості своїй зміни суглобів нестійкі, вони з'являються наприкінці висипного періоду і зникають протягом 1-2 тижнів без залишкових змін, але іноді зворотний розвиток затягується на місяці.

Досить часто відбувається нетипова краснуха без висипу, при якій можливий субфебрилітет і характерна потилична лімфаденопатія.

Ознаки уродженої краснухи

Уроджена краснуха класично включає наступні ознаки:

- Очні аномалії: катаракта, інфантильна глаукома, пігментна ретинопатія розвиваються приблизно у 43 % дітей з уродженою краснухою. У 80 % пацієнтів відбувається ураження обох очей. Ретинопатія є доброякісною, вона не прогресує і не порушує зір на відміну від катаракти.
- Нейросенсорна втрата слуху є найбільш поширеним проявом уродженої краснухи - у 40 % пацієнтів з уродженою краснухою це може стати єдиним проявом хвороби. Порушення слуху може бути двостороннім або одностороннім.
- Уроджені вади серця виявляють у 50 % інфікованих немовлят у перші 2 місяці життя.

Якщо у хворого є всі 3 такі основні ураження, то це патогномонічна тріада уродженої краснухи.

Інші ознаки уродженої краснухи можуть включати наступне:

- внутрішньоутробна затримка росту, недоношеність;
- порушення центральної нервової системи (ЦНС), у тому числі розумова відсталість, розлади поведінки, енцефалопатія, внутрішньомозкова гіпотензія, менінгоенцефаліт і мікроцефалія;
- гепатоспленомегалія (збільшення печінки і селезінки), жовтяниця, гепатит;
- шкірні прояви, включаючи схожі на чорницю плями, які являють собою ділянки шкірного еритропоезу і дерматогліфічних аномалій;
- кісткові ураження за рахунок остеопорозу;

- ендокринні порушення, в тому числі пізні прояви синдрому уродженої краснухи, які зазвичай спостерігаються на другому або третьому десятилітті життя (патологія щитовидної залози, цукровий діабет);
- гематологічні порушення (анемія і тромбоцитопенічна пурпура).

Ускладнення набутої краснухи

До частих відносять артрити. До рідкісних ускладнень відносять тромбоцитопенічна пурпура (десь 1 випадок на 3000 хворих), міокардит, синдром Гієна - Барре, енцефаліт, неврит і гостру аплазію кісткового мозку. Гострий посткраснуховий енцефаліт виникає у одному випадку на 5000-6000 хворих і клінічно дуже схожий на коровий енцефаліт, але на відміну від нього, ураження центральної нервової системи при краснусі не призводить до демієлінізації. У вагітних можливі мертвонародження та мимовільні аборти.

Специфічна діагностика

За непевної клінічної ситуації застосовуються серологічні тести або виділення вірусу, або ПЛР. Серологічне підтвердження базується на виявленні антитіл класу IgM в одному зразку сироватки крові або спостереження значного (> 4 кратного) зростання титру антитіл класу IgG у парних сироватках, які отримані з інтервалом 2-3 тижні.

Лікування

Лікування набутої краснухи зазвичай симптоматичне. Противірусні засоби не розроблені. Антигістамінні препарати можуть бути корисні для дорослих пацієнтів з неускладненою краснухою, коли висип супроводжується свербінням.

Профілактика

Хворі на набуту краснуху ізолюються терміном на 5 днів від появи висипань. Дитина з синдромом уродженої краснухи вважається заразною протягом 1 року. Якщо дослідження на вірус стають негативними, цей термін скорочується. Вагітна жінка повинна уникати будь-якого контакту з хворим на нез'ясовану інфекційну хворобу з висипом. Підтвердження інфікування вагітної вірусом краснухи на ранній стадії (до 14-16 тижня) є абсолютним показанням для переривання вагітності.

Разом з тим стійке виявлення антитіл класу IgG проти краснухи, при негативних результатах на антитіла класу IgM, завжди вказує на перенесену раніше інфекцію у матері і не є показанням для переривання вагітності.

Для специфічної профілактики використовується жива краснухова вакцина, часто у комплексі з іншими вакцинами проти вірусів дитячих інфекцій (тривалентна вакцина проти кору, краснухи й епідемічного паротиту). Перша доза вакцини вводиться у віці 12 місяців усім статям, ревакцинацію проводять у 6 і 15 років тільки дівчатам.

Джерела

- Інфекційні хвороби (підручник) (за ред. О. А. Голубовської). — Київ: ВСВ «Медицина». - 2012. - С. 778 - 12с. кольор. вкл. (О. А. Голубовська, М. А. Андрейчин, А. В. Шкурба та ін.) ISBN 978-617-505-214-3
- Возіанова Ж. І. Інфекційні і паразитарні хвороби: У 3 т. - К.: «Здоров'я», 2003. - Т.3.; - 848 с. ISBN 5-311-01326-5
- WHO. Rubella. Fact sheet. Updated November 2017.

Теоретичні питання:

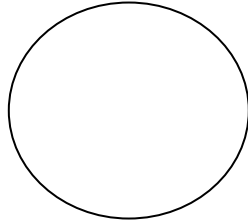
1. Будова вірусів кору і краснухи.
2. Шляхи зараження і патогенез кору і краснухи. Тератогенна дія вірусу краснухи. Елементи клініки.
3. Особливості імунітету.
4. Лабораторна діагностика кору і краснухи.
5. Специфічна терапія і профілактика кору і краснухи.

Протокол №10

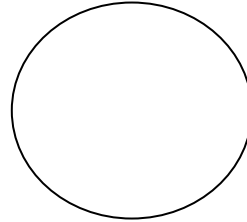
Тема: *Параміксовіруси. Віруси парагрипу людини і епідемічного паротиту.*

Мета: *Вивчення лабораторної діагностики парагрипу і епідемічного паротиту.*

1. Мікроскопія і замалювання демонстраційних препаратів.



Контроль тканини



*ЦПД вірусів –
цитоплазматичні включення*

2. Вивчення імунобіологічних препаратів для діагностики парагрипу і епідемічного паротиту:

- а) типоспецифічні парагрипозні сироватки для РЗК і РГГА;
- б) сухі типоспецифічні парагрипозні діагностикуми;
- в) імунофлюоресцируюча сироватка для діагностики парагрипу у реакції імунофлюоресценції.

3. Вивчення імунобіологічних препаратів для специфічної профілактики епідемічного паротиту:

- а) жива вакцина проти епідемічного паротиту;
- б) жива вакцина проти кору, краснухи і епідемічного паротиту.

4. Вивчення схеми лабораторної діагностики парагрипу і епідемічного паротиту.

5. Оформлення протоколу роботи (замалювання демонстраційних препаратів, запис схем лабораторної діагностики).

Теоретична частина

Парагрип (англ. *parainfluenza*) - антропонозна гостра респіраторна вірусна інфекція, яку зазвичай відносять саме до групи ГРВІ. Хворобу спричинюють віруси з родини параміксовірусів (людські парагрипозні віруси; англ. *human ParaInfluenza Viruses (hPIVs)*). Характеризується помірно вираженою загальною інтоксикацією і ураженням верхніх дихальних шляхів, переважно гортані; у дітей є однією з головних причин розвитку тяжкого ускладнення - несправжнього крупу.

Захворювання спричинює РНК-вмісні віруси парагрипу, яких відносять до родини Paramyxoviridae. За останні десять роки як номенклатура, так і таксономічні відносини параміксовірусів зазнали значних змін. Тому вірусів парагрипу, що спричинюють захворювання у людини, на сьогодні відносять до двох родів: *Respirovirus* (hPIV-1, hPIV-3) і *Rubulavirus* (hPIV-2, hPIV-4A та hPIV-4B). Геном вірусів представлено одонитковою лінійною нефрагментованою РНК, що кодує білки полімеразного комплексу, матриксу, суперкапсидної оболонки, нуклеокапсид. Саме за антигенними властивостями білків суперкапсидної оболонки та нуклеокапсиду розрізняють 4 основні серотипи вірусу. Усі вони мають гемаглютинин-нейрамінідазну активність. Ці серотипи здатні спричинити безсимптомне ураження тварин (шимпанзе, макаки та, зокрема, вид макака резус, білки, сови). Тільки у мармозеток *Callimico goeldii* при зараженні hPIV-1, hPIV-3 було одержано типову респіраторну інфекцію нижніх дихальних шляхів.

Вище 37°C термін виживання парагрипозних вірусів значно скорочується, а при температурі вище 50°C, віруси інактивуються протягом 15 хвилин. Виживають при кімнатній температурі до тижня. Найбільшу стабільність мають при 4°C або при заморожуванні (наприклад, -70°C).

Джерело та резервуар інфекції

Джерелом є хвора людина або носій вірусу. Вірус продовжує виділятися протягом 3-16 днів від початку первинної інфекції.

Механізм і фактори передачі

Основний механізм передачі інфекції - повітряно-крапельний. Тривале виживання вірусів парагрипу на об'єктах довкілля створює можливість побутової передачі від предметів, при рукостисканні тощо (забруднення рук, потім випадкове нанесення на губи, після чого зараження дихальних шляхів при вдиху) та внутрішньолікарняного поширення. Доза, яка ефективно інфікує, є дуже малою.

Сприйнятливість та імунітет

Парагрип, якій спричинює hPIV-1 та hPIV-2, має осінньо-зимову сезонність, тоді як парагрипі, що спричинює hPIV-3, спалахи відбуваються протягом всього року із незначним підвищенням у весняний період. Епідеміологічні особливості поширення hPIV-4 ще вивчають. Найбільший епідемічний потенціал має hPIV-1. Хворіють люди будь-якого віку, але частіше діти до 5 років (серед усіх ГРВІ серед дорослого населення частка парагрипу становить близько 20 %, серед дитячого - близько 30 %). Більшість немовлят народжуються з нейтралізуючими антитілами до всіх 5 серотипів парагрипозних вірусів, але їх титри швидко падають протягом перших 6 місяців життя, і тоді діти починають хворіти на парагрип. Летальність вкрай незначна, смерть можлива майже виключно у маленьких дітей та в осіб з ослабленим імунітетом.

Патогенез

Вхідними воротами інфекції, через які вірус проникає в організм, є слизові оболонки глотки і гортані. Віруси за допомогою гемаглютиніну прикріплюються до епітелію дихальних

шляхів та надалі відбувається їх поширення через кров. У дихальних шляхах відбувається секреція на високому рівні запальних цитокінів, відбувається пригнічення вироблення власного інтерферону. Також доведено роль вірусоспецифічних IgE, які підсилюють вивільнення гістаміну в гортані та трахеї, що стимулює розвиток несправжнього крупу.

Найбільш пов'язаним з крупом вважають hPIV-1. hPIV-3 є другою після респіраторно-синцитіального вірусу причиною розвитку пневмоній та бронхіолітів у дітей.

Патоморфологічні зміни включають розвиток запалення дихальних шляхів, некрозу та відторгненню епітелію, набряку слизових оболонок, надлишкової секреції слизу та інтерстиціальної інфільтрації легень. Формуються багатогнізні цитоплазматичні вакуолі, еозинофільні та базофільні включення, багатоядерні гігантські клітини, кожна з яких містить від 2 до 7 ядер. Все це зумовлює обструкцію дихальних шляхів, у дітей часто доводячи до стану крупу.

Клінічні ознаки

Інкубаційний період триває 1-6 днів (рідше - менше доби). Хвороба починається підгостро, з появи нежиттю, грубого сухого кашлю («гавкаючий кашель»), болю в горлі, який більший вранці та під вечір, сиплості або захриплості голосу. У тяжких випадках, за наявності фонового хронічного ларингіту голос навіть може зчезнути. Головний біль, слабкість, розбитість, ломота турбують не всіх хворих і виражені помірно. Тяжкої інтоксикації, як при грипі, немає. Температура тіла зазвичай субфебрильна.

При парагрипі можуть бути уражені всі відділи дихальних шляхів, але найчастіше і найбільше - гортань і бронхи. Набухання слизової оболонки носа супроводжується утрудненням дихання і мізерними серозними виділеннями, які стають рясними, слизово-гнійними в разі приєднання бактерійної інфекції. Помірна гіперемія слизової оболонки носоглотки відрізняється від різкої гіперемії при грипі. У 50 % хворих виникає двобічний кон'юнктивіт. Парагрип триває довше, ніж грип.

Тривалість хвороби, якщо немає ускладнень, в середньому 5-7 днів. Кашель може зберігатися до двох тижнів і більше. Прогноз захворювання, в більшості випадків, сприятливий.

Ускладнення

Стан хворого погіршується при розвитку бактерійної пневмонії. У дітей може виникнути несправжній круп. Останнього характеризують напади сухого кашлю, які переходять у шумне стенотичне дихання з втягненням міжреберних проміжків, задишка, ціаноз. У маленьких дітей може розвиватись бронхіоліт.

Специфічна діагностика

У непевних випадках, при епідемічних спалахах підтверджують діагноз виявленням РНК вірусів в ПЛР. Зразки з матеріалу верхніх дихальних шляхів потрібно транспортувати у спеціальних контейнерах при температурі не вище +4°C, якщо очікується затримка транспортування на 24 години та більше - зразки необхідно заморозити. Можна використовувати реакцію непрямой імуофлюоресценції (РНІФ), але її не можна застосовувати як єдиний діагностичний критерій внаслідок низької чутливості. Застосовують серологічні методи - реакцію гальмування гемаглютинації (РГГА) методом взяття парних сироваток з інтервалом не менше ніж у 7-10, діагностичним вважають чотирикратне підвищення титрів антитіл.

Лікування

Специфічного противірусного лікування не існує. Застосовують здебільшого симптоматичну терапію. Хворим показано прийом відхаркувальних засобів, розсмоктувальних таблеток для горла із антизапальною дією, теплі вітамінні напої та інгаляції. Хворих з тяжким перебігом, значно зниженим імунним статусом та при виникненні ознак крупу необхідно негайно госпіталізувати.

У разі приєднання бактеріального бронхіту чи інших ускладнень проводять лікування антибіотиками.

Профілактика

Для усунення загрози виникнення несправжнього крупу у маленьких дітей проводять випробування вакцин - носової hPIV-3 CP45, яку отримано з штаму дикого типу JS, і вакцини hPIV3b, яку отримано з химерного hPIV-3. Вони визначені як безпечні та імуногенні на першому етапі випробувань за участю HPIV-3-серонегативних немовлят і дітей.

Джерела

- Subhash Chandra Parija Parainfluenza Virus Updated: Oct 07, 2015 Medscape. Infectious Diseases Sections. Viral Infections / Chief Editor: Mark R Wallace (англ.)
- Інфекційні хвороби (підручник) (за ред. О. А. Голубовської). - Київ: ВСВ «Медицина». - 2012. - С. 778 - 12с. кольор. вкл. (О. А. Голубовська, М. А. Андрейчин, А. В. Шкурба та ін.) ISBN 978-617-505-214-3
- Возіанова Ж. І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3 т. - К.: «Здоров'я», 2008. — Т.1.; 2-е вид., перероб. і доп. - 884 с. ISBN 978-966-463-012-9

Епідемічний паротит (англ. *mumps, epidemic parotitis*; лат. *parotitis epidemica*; народне - *свинка, заушниця*) - гостре висококонтagioзне інфекційне захворювання, яке характеризується гарячкою, загальною інтоксикацією, ураженням слинних залоз, а іноді й інших залоз, які мають вивідні протоки (статеві, молочні, підшлункова), центральної нервової системи (ЦНС).

Збудник епідемічного паротиту є РНК-вмісним вірусом з роду *Rubulavirus*, родини Paramyxoviridae. Він має гемаглютинуючу і гемолізуючу активністю щодо еритроцитів людини, барана, морських свинок, а також алергізуючі властивості. Антигенна структура вірусу стабільна і однорідна, генетичних змін їх не виявлено. Вірус малостійкий до впливу факторів зовнішнього середовища: нагрівання і висушування, опромінення і впливу хімічних речовин (хлор, формалін, лізол тощо), досить стійкий до низьких температур.

Епідеміологічні особливості

Джерело та резервуар інфекції

Хворобу відносять до антропонозів. Єдиним джерелом інфекції є хворі на різні форми (типові та стерті, субклінічні) епідемічного паротиту. Хворий починає виділяти вірус у довілля за 3 дні до початку проявів хвороби та продовжує протягом 9 днів після.

Механізм і фактори передачі

Механізм передачі — повітряно-крапельний. Слина, краплини носоглоткового слизу, що містять вірус у слині, можуть потрапляти через повітря до іншої людини при чханні, кашлю, розмові або контактано-побутовим шляхом через забруднені руки, немитий посуд або інші заражені предмети.

Сприйнятливий контингент та імунітет

На епідемічний паротит найчастіше хворіють діти в період між третім і сьомим роком життя. Осіб чоловічої статі епідемічний паротит уражає в 2 рази частіше з виникненням явних (симптомних) проявів, ніж дівчаток та жінок. Інфекційний процес має сезонність, спостерігають хворобу найбільше навесні, особливо у квітні та травні. Завдяки проведенню планової вакцинації спалахи епідемічного паротиту на сьогодні зустрічаються порівняно рідко, і відбуваються в основному у скупчених умовах, закритих приміщеннях, таких, як школи, дитячі будинки, військові табори тощо. Після перенесеної хвороби створюється стійкий, довічний імунітет.

Патогенез

Патогенез епідемічного паротиту до кінця ще не вивчений. Це захворювання системного характеру, при якому спостерігають ураження багатьох залізистих органів, ЦНС і відзначають порушення в різних функціональних системах. Найбільш частим є ураження слинних залоз.

З вхідних воріт, якими є слизові оболонки ротової порожнини, носа, глотки вірус потрапляє в кров і поширюється по всьому організму: до слини, статеві та підшлункову залози, в ЦНС та інші органи. Патоморфологічні дослідження свідчать, що при епідемічному паротиті в основному уражена інтерстиціальна тканина залоз, що мають протоки (слинні, статеві, підшлункова та молочна). Протоки слинних залоз мають ознаки запального процесу, вони розширені та заповнені клітинним детритом та білком. У випадках паротитного менінгіту морфологічні зміни мають неспецифічний характер (гіперемія, набряк головного мозку, периваскулярна інфільтрація мозкових оболонок). Аналогічні зміни спостерігають і в інших залізистих органах (яєчка, підшлункова залоза, зрідка молочні залози, яєчники).

Клінічні ознаки

Інкубаційний період при епідемічному паротиті коливається від 11 до 25 днів (частіше 15-18 днів). Основні симптоми епідемічного паротиту це:

- Гарячка
- Збільшення слинних залоз.

Початкові симптоми

Спочатку виникає припухлість привушної слинної залози з тієї чи іншої сторони, а через 1—2 дні в процес може втягнутися й інша привушна. Крім привушних слинних залоз, у процес можуть рідше залучатися підщелепні і під'язична слинні залози. Часте ураження саме привушних залоз, ніж інших слинних, пов'язане з низькою антивірусною активністю слини привушних залоз, більшою — підщелепних, та найсильнішою антивірусною активністю слини під'язичної залози.

Привушна слинна залоза збільшена в розмірі, виступає з-за верхньої гілки нижньої щелепи у вигляді припухлості, що заповнює простір між соскоподібним відростком і гілкою нижньої щелепи (ретромаксиллярний). Припухлість може поширюватися на щоку, до соскоподібного відростку та на шию. Шкіра над слиною залозою не має ознак запалення, але вона виглядає натягнутою, слинна залоза еластична, відносно болюча. Хворі скаржаться на біль при жуванні, особливо твердої їжі. При ураженні привушних слинних залоз можна побачити в ротовій порожнині характерні зміни у вигляді набрякості, гіперемії слизової оболонки навколо отвору слинної привушної (стенової) протоки (симптом Мурсона), виділення з неї густого слизу. Уражені підщелепні слинні залози при пальпації більш болючі, однак теж еластичні на дотик. Ураження під'язичної залози проявляється болем в корені язика.

Розпал хвороби

Основні прояви епідемічного паротиту розвиваються за 3-4 дні хвороби та супроводжуються фебрильною гарячкою, інтоксикаційними проявами, сухістю в роті. З 5-го дня спостерігають зворотній розвиток симптомів. Більш тривалий період гарячки та інтоксикацію відмічають у тих випадках, коли інфекція поширюється на інші залози. Кожне розповсюдження вірусу в інші залози супроводжується новим підйомом гарячки, нерідко з помірним ознобом. Критерії тяжкості перебігу епідемічного паротиту обумовлені тим, наскільки значними є загальні та локальні ознаки захворювання: гарячка, інтоксикація, є чи відсутні ускладнення. Неускладнений епідемічний паротит перебігає зазвичай легко, рідше буває середньої тяжкості, а при тяжких формах завжди відбуваються ускладнення (нерідко множинні).

Ускладнення

Прогноз при епідемічному паротиті сприятливий, летальні випадки бувають дуже рідко (1 на 100 000 хворих). Разом з тим часті ускладнення. Це:

- Орхіт, орхоепідидиміт (приєднання запалення придатків яєчка відбувається в 1 з 4 чоловіків з епідемічним паротитом) частіше спостерігають у підлітків та дорослих. Ознаки орхіту частіше з'являються через декілька днів від початку захворювання і характеризуються новою хвилею гарячки (до 39-40°C), появою сильного болю в області мошонки і яєчка, який іррадіює в нижні відділи, збільшення яєчка, іноді разом з його придатком. Ці зміни тривають до 7-8 днів, потім симптоми регресують і яєчко поступово повертається до попередніх розмірів. В подальшому можуть з'явитися ознаки атрофії яєчка. Двосторонній орхіт в дитячому, юнацькому або молодому віці може ускладнюватися в подальшому безпліддям. Вважають що 18 % випадків чоловічого безпліддя породжені перенесеним епідемічним паротитом.
- Гострий панкреатит з'являється на 4-7-й день хвороби. Як правило, геморагічний панкреатит чи панкреонекроз не розвиваються. Переважає набряк підшлункової залози. З'являються різкий біль в епігастральній ділянці, нудота, багаторазове блювання, гарячка, при огляді у деяких хворих відзначається напруження м'язів живота і симптоми подразнення очеревини. Разом з тим відмічають і випадки панкреатиту без виразних суб'єктивних проявів. Як в клінічно виразних випадках, так і малосимптомних епізодах характерне дуже значне підвищення активності амілази сечі, яке зберігається до місяця, тоді як інші симптоми панкреатиту спостерігають протягом 7-10 днів. В подальшому може утворитися хронічне неспецифічне ураження підшлункової залози, яке може призвести до фіброзу її та утворенню цукрового діабету II типу.
- Менінгіт — ускладнення, яке частіше виявляють у дітей, ніж у дорослих. Частота цього ускладнення складає 10 %. У осіб чоловічої статі менінгіт розвивається в 3 рази частіше, ніж у жінок. Як правило, симптоми ураження нервової системи з'являються після запалення слинних залоз, але можливе одночасне ураження слинних залоз та нервової системи, або розвиток менінгіту ще до появи збільшення слинних залоз. В окремих випадках епідемічного паротиту менінгеальні ознаки можуть не супроводжуватися значними змінами слинних залоз. Менінгіт починається гостро, часто супроводжується ознобом, підвищенням температури тіла, сильним головним болем, блюванням, менінгеальними ознаками. Цереброспінальна рідина прозора, витікає під тиском, характеризується значним плеоцитозом лімфоцитарного характеру (часто тисячі клітин в 1 мкл), помірним підвищенням білку. Зазвичай зворотній розвиток симптомів менінгіту відбувається за 10-12 днів, в той час як ліквор санується набагато пізніше. У деяких хворих, крім менінгеальних симптомів, розвиваються ознаки ураження речовини мозку - менінгоенцефаліт, або, зрідка, навіть менінгоенцефаломієліт. У хворих відзначають порушення свідомості, млявість, сонливість, нерівномірність сухожилкових рефлексів, парези лицевого нерва, зниження зіничних рефлексів, пірамідні знаки, геміпарез.
- Запалення яєчників і/або грудної залози (оофорит і мастит, відповідно) відбуваються рідко, частіше у жінок з ендокринною гінекологічною патологією. Як правило, це ускладнення не супроводжується виразними суб'єктивними скаргами, перебігає більш доброякісно, ніж орхіт.
- При захворюванні на епідемічний паротит в 1 триместрі вагітності відзначено зростання числа мимовільних переривань в 2 рази.
- Ураження органу слуху іноді призводить до повної глухоти. Першою ознакою служить поява шуму і дзвону у вухах. Про ураження лабіринту свідчить поява

блювання, симптомів запаморочення і порушення координації. Зазвичай глухота буває односторонньою. У періоді реконвалесценції слух не відновлюється.

- Ускладнення з боку суглобів зустрічається нечасто і переважно у дорослих, причому у чоловіків частіше, ніж у жінок. Спостерігають їх зазвичай після ураження слинних залоз, хоча можливо поява їх і до зміни залоз. Характерним є ураження великих суглобів (променево-зап'ясткові, ліктьові, плечові, колінні та гомілковостопні), що супроводжується скаргами на біль, припухлість, іноді виявляється серозний випіт. Симптоми артриту можуть зберігатися протягом декількох місяців.

Специфічна діагностика

Використовують, в першу чергу, серологічні тести: ІФА для виявлення ІgМ, а також пізня діагностика за допомогою реакції зв'язування комплементу (РЗК), реакції гальмування гемаглютинації (РГГА) у парних сироватках. Діагностичним вважають наростання титру в 4 рази і більше. Проводять ізоляцію вірусу (вірусологічне дослідження) або, частіше, імунофлюоресцентне дослідження (ІФМ), що дозволяє виявити віруси у клітинній культурі вже через 2-3 дні (при стандартному вірусологічному методі дослідження — лише через 6 днів). За допомогою ІФМ можна виявити вірусний антиген безпосередньо в клітинах носоглотки, що дає можливість найбільш швидко отримати відповідь.

Лікування

Специфічного етіотропного лікування епідемічного паротиту не існує. Тому в лікуванні епідемічного паротиту використовують симптоматичну, підтримувальну терапію. Важливим завданням лікування є попередження ускладнень. Необхідно дотримання постільного режиму не менше 10 днів.

Профілактика

Найбільш ефективним методом профілактики епідемічного паротиту є вакцинація, яка в Україні входить до календарю щеплень. Вакцинацію для одночасної профілактики кору, епідемічного паротиту та краснухи проводять комбінованою вакциною у віці 12 місяців. Друге щеплення проводять дітям у віці 6 років. Хлопців додатково вакцинують некомбінованою паротитною вакциною у віці 15 років.

Джерела

- Yonatan Yohannes, Richard H Sinert Acute Mumps. Mumps Medscape/Emergency medicine (Chief Editor Jeter (Jay) Pritchard Taylor, III)[1] (англ.)
- Germaine L Defendi Mumps. Medscape/Emergency medicine (Chief Editor Jeter (Jay) Pritchard Taylor, III) [2] (англ.)
- Інфекційні хвороби (підручник) (за ред. О. А. Голубовської). — Київ: ВСВ «Медицина». — 2012. — С. 778 — 12с. кольор. вкл. (О. А. Голубовська, М. А. Андрейчин, А. В. Шкурба та ін.) ISBN 978-617-505-214-3

Теоретичні питання:

1. Будова вірусів парагрипу і епідемічного паротиту.
2. Шляхи зараження і патогенез парагрипу і епідемічного паротиту. Елементи клініки.
3. Особливості імунітету.
4. Лабораторна діагностика парагрипу і епідемічного паротиту.
5. Специфічна терапія і профілактика парагрипу і епідемічного паротиту.

Протокол №11

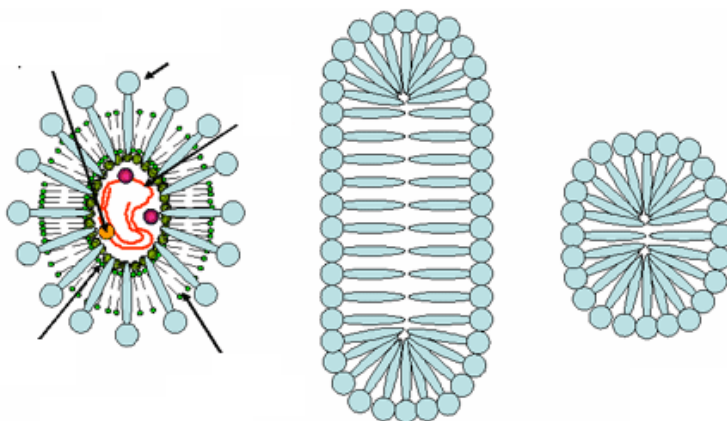
Тема: Лабораторна діагностика вірусних гепатитів.

Мета: Вивчення лабораторної діагностики вірусних гепатитів.

1. Вивчення класифікації вірусів гепатитів.

Вірус	Родина	Тип нуклеїнової кислоти	Наявність суперкапсиду
Вірус гепатиту А	Picornaviridae	РНК	Немає
Вірус гепатиту В	Нерадnaviridae	ДНК	Є
Вірус гепатиту С	Flaviviridae	РНК	Є
Вірус гепатиту G	Flaviviridae	РНК	Є
Вірус гепатиту D	Некласифікований	РНК	Є
Вірус гепатиту E	Caliciviridae	РНК	Немає
Вірус гепатиту TTV	Circoviridae	ДНК	Немає
Вірус гепатиту SEN	Circoviridae	ДНК	Немає

2. Вивчення будови частки Дейна і неінфекційних часток віруса гепатиту В.



3. Вивчення схеми лабораторної діагностики вірусних гепатитів.

4. Вивчення імунобіологічних препаратів для специфічної терапії і профілактика вірусних гепатитів:

- інактивована вакцина проти гепатиту А;
- рекомбінантна вакцина проти гепатиту В;
- людський нормальний імуноглобулін;
- інтерферон.

5. Оформлення протоколу роботи (підпис схеми будови віруса гепатиту В, запис схем лабораторної діагностики).

Теоретична частина

Вірусні гепатити – група поліетіологічних антропонозних вірусних уражень печінки з дифузним запальним процесом в печінковій тканині, з розвитком інтоксикаційного, астеновегетативного і жовтяничного синдромів.

Ознаки, що об'єднують вірусні гепатити:

1. ВГ - усі антропонози
2. Два основні шляхи зараження - парентеральний та фекально-оральний
3. Всі збудники - віруси, досить стійкі в навколишньому середовищі
4. Гепатотропність збудників
5. В основі ураження печінки лежить цитоліз гепатоцитів
6. Схожість провідних клінічних симптомів
7. Циклічність перебігу типових випадків зі зміною періодів хвороби: інкубаційного, переджовтяничного, жовтяничного, реконвалесценції, залишкових явищ
8. Однотипність змін біохімічних показників
9. Схожість основних принципів лікування
10. Формування стійкого типоспецифічного імунітету після перенесеного захворювання

Вірусний гепатит «А» (хвороба Боткіна) — це гостре вірусне захворювання, з фекально-оральним шляхом передачі, що характеризується симптомами загальної інтоксикації, збільшенням печінки та селезінки, частий перебіг - з жовтяницею.

Таксономія родина – Picornaviridae

рід – Hepatovirus (Enterovirus)

тип – HAV = Hepatitis A virus (тип 72)

Геном

- Лінійна ондониткова (+) РНК.
- Тип симетрії нуклеокапсиду - кубічний (32 капсомери).

Морфологія

- Форма – кубічна;
- Розмір – 27-32 нм;
- Без суперкапсиду
- РНК,
- білки - протеази та полімераза вірусу.

Антигенна структура

- *НА-Аg* – видоспецифічний, пов'язаний з капсидними білками.

Культивування Вірус вивільняється з клітини шляхом екзоцитозу. ЦПД не виражено.

Джерело інфекції – хвора людина.

Механізм передачі – фекально-оральний (шляхи – водний, аліментарний, контактний - побутовий).

Осінне-зимовою сезонність.

Частіше хворіють діти від 3 до 12 років.

Патогенез та клінічні особливості

1. Проникнення через шлунково-кишковий тракт з первинною репродукцією в ентероцитах тонкого кишечника та регіонарних лімфатичних вузлах (інкубаційний період \approx 30 (15-50) днів).
2. Вірусемія та первинна генералізація інфекції (продромальний період \approx 5-7 днів - два варіанти: гриппоподібний і диспепсичний).
3. Вторинна репродукція в гепатоцитах: наявність прямої цитопатичної дії на гепатоцити

- з їх некрозом, порушенням всіх видів обміну
4. особливо білірубінового (стадія розпалу \approx 2-3 тижні - втрата апетиту, нудота, блювота, біль у ділянці правого підребер'я, холурія (потемніння сечі), ахолія (світлий кал), жовтяничне забарвлення шкіри та слизових).
 5. Вторинна вірусемія та генералізація інфекції.
 6. Одужання.
 1. Клініка ІІ = 15 - 50 днів (~ місяця).
 2. Початок гострий, т, з ознаками з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювота, діарея).
 3. Жовтяниця на 5-7 день (або без жовтяничним форми «симптом айсберга»).
 4. Клінічний перебіг легкий, без особливих ускладнень;
Розпал хвороби:
 - біль у суглобах,
 - катаральні явища;
 - збільшення печінки та селезінки,
 - сеча - темна,
 - кал світлішає,
 - з'являється жовтушність склер та шкіри.
 5. у дітей до 5 років - зазвичай безсимптомний.
 6. Тривалість 2-3 тижні.
 7. Хронічні форми не розвиваються.
Мікробіологічна діагностика
Досліджуваний матеріал - фекалії, кров.
 1. Серологічний метод (основний) - ІФА, РІФ:
НАV-Ag у фекаліях та у сироватці крові у кінці інкубаційного та переджовтяничного періоду (маркер гострої інфекції);
 - анти-НАV-IgM у сироватці крові з кінця інкубаційного періоду (маркер гострої інфекції);
 - анти-НАV-IgG у сироватці крові з 2-3 тижні хвороби та довічно (перенесений гепатит).
 2. Молекулярно-біологічний метод - ПЛР:
НАV-РНК у сироватці крові (маркер гострої інфекції).
Специфічна профілактика
За епідпоказниками:
 - *Пасивна* при контакті з хворим – донорський γ -глобулін;
 - *Активна* – культуральна концентрована очищена інактивована адсорбована рідка (ГЕП-А-ін-ВАК): інактивовані формаліном віруси, вирощені у культурі перещеплюваних клітин та адсорбовані на гідроокисі алюмінію.

Hepatitis B – інфекційне вірусне захворювання з парентеральним механізмом передачі, що характеризується ураженням печінки з розвитком симптомокомплексу гострого та хронічного гепатиту.

Родина – *Hepadnaviridae* (від лат. *hepa* – печінка, від англ. *dna* – ДНК)

Рід – *Orthohepadnavirus*

Тип – *HBV (Hepatitis B virus)*

Геном

Двониткова кільцева молекула ДНК;

Тип симетрії нуклеокапсида – кубічний.

Морфологія

Частка Дейна

- Форма – сферична;
- Діаметр – 42-45 нм;
- Організація – складна:
- Серцевина (нуклеокапсид) –
ДНК, капсидні білки,
ДНК-полімераза;
- Зовні – суперкапсид.
- Віріон включає ДНК-полімеразу та протеїн Р, прикріплені до геному, який оточений серцевинним (core) антигеном HB_{core} Ag (тільки у гепатоцитах!).
- Зовні віріон має оболонку з глікопротеїновим поверхневим антигеном HB_sAg (у суперкапсиді).
- HBe Ag - знаходиться у серцевині віріона (у крові!)
- HB_xAg - трансактиватор - регуляторний білок - розвиток первинного раку печінки.

Культивування

- Не культивується у лабораторних умовах.
- Сприйнятливі тварини - шимпанзе.
- Інтеграційна інфекція супроводжується інтеграцією кільцевої ДНК вірусу у хромосому гепатоциту з утворенням провірусу.
- спостерігається синтез HB_s-Ag.
- розвиток первинного раку печінки, у крові визначається HB_x-Ag.

Продуктивна інфекція

- Реплікація ВГВ - у цитоплазмі.
- Маркером реплікації вірусу - поява у крові HBe-Ag.
- Особливістю продуктивної вірусної інфекції є те, що ВГВ сам не володіє цитопатичним ефектом і не руйнує гепатоцит.
- Пошкодження опосередковується CD8 Т-лімфоцитами, які взаємодіють з HB_{core}-Ag, що накопичуються на поверхні заражених гепатоцитів, та викликають цитопатичну реакцію.
- Джерело інфекції - хворі та вірусоносії.
- Механізм передачі:
 - Гематогенний (парентеральний, трансфузійний, статевий, контактено-побутовий);
 - Вертикальний (шлях - трансплацентарний).
- Низька інфікуюча доза.
- Групи ризику: гематологічні хворі, наркомани, медичні працівники.

Клінічні періоди

1. Інкубаційний період – 3-6 місяців.
2. Переджовтяничний період - 7-12 днів: нездужання, слабкість, зниження апетиту, головні болі, артралгії.
3. Жовтяничний період - 21 день:
 - втрата апетиту,
 - нудота блювота,
 - біль у області правого підребер'я,
 - холурія, ахолія,
 - жовтяничне забарвлення шкіри і слизових оболонок.
4. Відновлювальний період - 1,5-3 місяці.
5. Результати - одужання, носійство, летальність.

Імунітет

- Постінфекційний імунітет - гуморальний (Ат до HB_sAg); клітинний (CD8), слабо

напружений, нетривалий.

Мікробіологічна діагностика

Дослідний матеріал - сироватка крові.

Серологічний метод (основний) - виявлення антигенів вірусу та антитіл ІФА та РІА.

Молекулярно-біологічний метод - ПЛР для виявлення ДНК.

Маркери гострого гепатиту В:

- ДНК вірусу;
- Анти-НВсog-IgM;
- НВе-Ag;
- НВs-Ag.
- На наявність свіжої інфекції вказують високі титри IgM до НВsAg та НВсAg.
- Ат можна виявити тільки через кілька тижнів, що пояснюють їх активним зв'язуванням у ЦІК.
- Протягом цього періоду (так званого вікна) можна виявити лише Ат до НВсog-Ag.

Специфічна профілактика

Пасивна для екстреної профілактики - НВ-імуноглобулін;

Активна - рекомбінантна дріжджова вакцина (генно-інженерна вакцина) для в/м введення.

Енджерікс В, Комбіотех, Еувакс

Вакцинація

- Новонародженим у перші 12 годин життя,
у 1 та 6 міс.
- дорослі груп ризику:
2 перші ін'єкції з інтервалом у 1 місяць,
3-тя - через 6 місяців,
ревакцинація - через 7 років.

Специфічне лікування не розроблено.

Етіотропна терапія - рекомбінантні інтерферони
(Віферон, Реаферон, Роферон А).

інгібітори ДНК-полімерази (ламівудін, аденінрібозид);

α -інтерферон.

Вірус гепатиту С (ВГС)

- родина Flaviviridae
- рід Нерасівірус.

Морфологія:

- є суперкапсид
- сферичної форми (d=35-65 нм).
- геном - одна лінійна плюс-нитка РНК

Антигенна структура:

- 1. глікопротеїни оболонки р Е1 та Е2;
- 2. Серцевинний Ag НСAg (core Ag);
- 3. Неструктурні білки: NS2-NS5.
- Резервуар - інфікована людина.
- ШП - парентеральний.
- Найбільш часто ВГС - гемотрансфузійний (2/3 випадків) трансплацентарно (10%), статевим шляхом (7%).
- Для зараження ВГС потрібна велика заражаюча доза, ніж при ВГВ.

- У світі налічується понад 200 млн носіїв ВГС.
- **Інкубаційний період** - від 6 до 120 тижнів.
- **Клінічний перебіг** гострого гепатиту С легше, ніж ВГВ.
- Часто зустрічаються безжовтяничні форми, виявити захворювання при яких можна по збільшенню аланінтрансферази (АлАТ) в крові.
- Але незважаючи на більш легкий перебіг інфекції в гострій формі, у 50% випадків процес переходить в хронічний перебіг з розвитком **цирозу та карциноми печінки**.
- Перехід в хронічний стан пов'язаний з відсутністю вираженої клітинної імунної відповіді.
- Передбачається, що ВГС є персистуюча вірусна інфекція, при якій вірус знаходиться в лімфатичних вузлах.
- Пацієнти з гепатитом С схильні до розвитку важкого гепатиту з переходом в первинний рак печінки, якщо контактують з пацієнтами з гепатитом А або В, тому всі пацієнти з гепатитом С повинні бути вакциновані проти гепатиту А і В.

Лабораторна діагностика

1. Маркери реплікації вірусу (гострий період) - вірусна РНК, АТ (Ig M) до Ag вірусу (NS3). Маркери виявляють методами ІФА і ПЛР.
2. Вірус-специфічні АТ з'являються в середньому через 3 міс. і вказують на можливе інфікування вірусом ВГС або на перенесену інфекцію

Профілактика та лікування

Специфічна профілактика не розроблена.

Засоби етіотропної терапії відсутні.

Для лікування застосовують α -ІФН і рибавірином.

Вірус гепатиту D - ВГD є сателітом ВГВ і є дефектним вірусом, який не має власної оболонки.

- РНК-вірус роду Deltavirus родини Togaviridae.
- Його виділяють тільки від пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В.
- Віріони ВГD мають сферичну форму ($d = 35-37$ нм).
- Геном вірусу - однониткових кільцева молекула РНК,
- Суперкапсид включає значну кількість HBs-Ag вірусу гепатиту В.

Збудник проникає в печінку з крові.

Швидкий гострий **некроз** клітин печінки.

ІІ - 2-6 місяців.

Продромальний 4-5 днів.

Ознаки: нездужання, слабкість, лихоманка.

Жовтяниця інтенсивна і тривала.

У сироватці крові виявляється **HBsAg**.

Вірус гепатиту D зустрічається виключно у вигляді **суперінфекції** або **ко-інфекції** з вірусом гепатиту В:

Ко-інфекція гепатиту D одночасне зараження вірусами гепатитів В і D

Суперінфекція гепатиту D - зараження вірусом гепатиту D людини, інфікованої вірусом гепатиту В.

Мікробіологічна діагностика

Дослідний матеріал - кров.

1. Серологічний метод (основний) - ІФА:
 - Визначення АТ (IgM) в сироватці крові;
2. Молекулярно-біологічний метод - ПЛР:

- HDV-РНК в гепатоцитах (при цирозі печінки).

Специфічна профілактика

- Пасивна - для екстреної профілактики -імуноглобулін;
- Активна - для планової профілактики -генно-інженерна вакцина (Інфанрікс) проти ВГВ захищає і проти ВГD.

Вірус гепатиту Е

Вірус гепатиту Е (HEV) викликає гепатит Е - антропонозну інфекцію з фекально-оральним (водним) механізмом передачі збудника. HEV відноситься до родини Caliciviridae.

- Частинки ВГЕ - округлої форми, побудовані з ідентичних структурних елементів і позбавлені оболонки.
- геном - РНК.
- d = 32-34 нм.
- Вірус не культивується в клітинних культурах.
- Джерело інфекції - хворі люди.
- ШП - водний.
- ПІ - 2-6 тижнів.
- Захворювання супроводжується помірним ураженням печінки, інтоксикацією і жовтяницею.

Типові ознаки та симптоми гепатиту Е

- Жовтяниця
- Анорексія
- Абдомінальний біль
- Нудота та блювота
- Лихоманка

Прогноз сприятливий, крім вагітних, у яких захворювання може призвести до летального результату.

Хворіють частіше люди молодого і середнього віку, тоді як ВГА - діти до 14 років.

Характерною ознакою хвороби, на відміну від інших гепатитів - холестаза.

Після перенесеного захворювання - імунітет стійкий.

Лабораторна діагностика:

1). Серологічний метод - в сироватці, плазмі крові за допомогою ІФА визначають Ат до вірусу: анти- HEV Ig M (визначаються з 10-12 дня захворювання). IgG -діагностичні титри зберігаються протягом 1-2 місяців.

2). Молекулярно-генетичний метод - застосовують для визначення РНК вірусу в фекаліях та в сироватці крові хворих.

Лікування и профілактика

Лікування симптоматичне.

Вагітним рекомендують введення специфічного Ig.

Неспецифічна профілактика спрямована на поліпшення санітарно-гігієнічних умов та постачання якісною питною водою.

Специфічна профілактика: інактивовані цільновіріонні та рекомбінантні вакцини.

Теоретичні питання:

1. Класифікація вірусів гепатитів.
2. Гепатити з фекально-оральним механізмом передачі: будова вірусів гепатиту А і Е; патогенез; специфічна профілактика.
3. Гепатити з парентеральним механізмом передачі: шляхи зараження, групи ризику.
4. Будова частки Дейна, антигенна структура.
5. Особливості будови вірусів гепатитів D, С, G, TTV і SEN.
6. Патогенез вірусних гепатитів.
7. Особливості імунітету. Вірусоносійство, гостра і хронічна форма, канцерогенез.
8. Лабораторна діагностика вірусних гепатитів. Серологічні маркери.
9. Специфічна профілактика вірусних гепатитів. Принцип отримання генно-інженерної вакцини.

Протокол №12

Тема: Онкогенні віруси. Особливості протипухлинного імунітету.

Мета: Вивчення механізмів вірусного канцерогенезу і особливостей протипухлинного імунітету.

1. Вивчення класифікації онкогенних вірусів.

Таксономічна категорія	Вид віруса	Тип уражень
Віруси, що містять ДНК		
Родина Herpesviridae		
<i>Підродина</i> Alphaherpesvirinae	вірус простого герпесу 1 і 2 типів	рак шийки матки
<i>Підродина</i> Betaherpesvirinae	цитомегаловірус	онкогенна трансформація клітин людини <i>in vitro</i>
<i>Підродина</i> Gammaherpesvirinae	вірус Епштейна-Барр	лімфома Беркітта, В-клітинна лімфома, назофарингеальна карцинома
	вірус герпеса 6 типу	В-клітинна лімфома
	вірус герпеса 8 типу	саркома Капоші
Родина Hepadnaviridae	вірус гепатиту В	гепатоцелюлярна карцинома
Родина Papovaviridae	папіломавіруси	бородавки, гострокінцеві кондиломи, карцинома шийки матки, карцинома гортані
Родина Adenoviridae	аденовіруси	неідентифіковані пухлини гризунів при експериментальному зараженні; здатність викликати пухлини у людини не встановлена
Родина Poxviridae	вірус віспи Тана, вірус контагіозного молюску, вірус віспи мавп Яба	доброякісні, спонтанно регресуючі сполучнотканні пухлини у гризунів, пухлини у мавп
Віруси, що містять РНК		
Родина Flaviviridae	вірус гепатиту С	гепатоцелюлярна карцинома
Родина Retroviridae	лімфотропні віруси людини HTLV-1, HTLV-2	Т-клітинний лейкоз, волохатоклітинний лейкоз

2. Основні постулати вірусно-генетичної теорії Л.А. Зільбера:

I. Природно виникаючі пухлини викликаються вірусами.

II. Пухлиногенна дія вірусів на клітини принципово розрізняється від інфекційної дії, у процесі канцерогенезу не з'являється інфекційним.

III. Разом з тим пухлинні віруси не відрізняються від вірусів, що викликають інфекційне захворювання, за іншими своїми властивостями, і їх циркуляція у природі підпорядковується закономірностям, встановленим для інфекційних агентів.

IV. Дія пухлиногенних вірусів на клітини супроводжується змінами спадкових властивостей клітин.

V. Пухлинна конверсія клітини викликається не вірусом, а його нуклеїновою кислотою. Вірус з'являється тільки під впливом того фактору, який викликає пухлинну конверсію.

VI. Нова генетична інформація, приносима нуклеїновою кислотою вірусу у клітину, інкорпорується частково або повністю у геном клітини.

VII. Спадкові зміни, обумовлені цим процесом, порушують взаємовідносини між клітинами і регулюючими клітинне розмноження системами організму, унаслідок чого клітини виходять із підпорядкування цим системам і виникає нерегульоване розмноження клітин, що приводить до утворення пухлини.

VIII. Вірус, що викликає пухлинну конверсію, не приймає участі у розмноженні вже утворених пухлинних клітин. Пухлинні клітини або зовсім не продукують зрілого вірусу або утворюють його неповні (незрілі) форми. У цих випадках, коли пухлинні клітини продукують зрілий вірус, він є 'пасажиром' і не виявляє впливу на ріст пухлини.

3. Сучасні уявлення о механізмах вірусного канцерогенезу.

4. Вивчення особливостей протипухлинного імунітету:
гуморальний: _____

клітинний: _____

цитокіни: _____

Теоретична частина

Онкогенні ВІРУСИ - група вірусів, що володіють здатністю спричиняти трансформацію нормальних еукаріотичних клітин в пухлинні.

- У 1911 р Раус в експерименті встановив, що лейкоз та саркому викликають віруси.
- Гамалія у 1931 р вказав на ендогенні онковіруси.
- 1933 р Шоуп описав фіброму - вірусну пухлину.
- Лев Олександрович Зільбер - автор наукового відкриття «Нові властивості патогенних вірусів, що спричиняють ріст пухлин» (1957)
- «Найцікавіше, полягає в тому, що вірус тільки починає хворобу, він перетворює нормальну клітку в пухлинну, а далі пухлина росте без його участі.
- При цьому, в пухлинних клітинах створюються несприятливі умови для існування

вірусу, та він зникає з них.

- Трагедія вчених, які шукали віруси в пухлинах, полягає в тому, що вони шукали їх тоді, коли в більшості випадків їх в пухлинах вже не було».
 - Х.Тьомін, Д.Балтімор, Р.Дульбеко - Нобелівська премія 1974 р «за відкриття, що стосуються взаємодії між онкогенними вірусами та генетичним матеріалом клітини».
- Для пояснення природи раку були запропоновані 2 теорії:

1. Мутаційна - рак є результат послідовних мутацій ряду генів в одній клітці.

Ця теорія була сформульована Бернетом в 1974р: ракова пухлина моноклональна - вона походить від 1 початкової клітини, мутації в якій викликаються хімічними, фізичними та біологічними агентами, які пошкоджують ДНК.

2. Вірусно-генетична теорія раку (1961) сформульована російським вченим Зільбером: рак викликають онкогенні віруси, вони інтегруються в хромосому клітини та створюють раковий фенотип.

- Однак деякі онкогенні віруси мають РНК-геном.
- Мартін Тьомін (1964), ґрунтуючись на експериментальних даних, припустив, що онковіруси в процесі своєї репродукції синтезують вірусну ДНК.
- Цю форму він назвав провіруси.
- через 6 років він виявив фермент, який здійснює перенесення інформації з РНК до ДНК, який отримав назву «зворотна транскриптаза».
- Незалежно від нього Балтімор (1970) виявив такий же фермент - «ревертаза».
- Усі онкогени мають свої прототипи - протоонкогени в геномі різних клітин: ядерні, протоонкогени транслокації (переміщення) генів, вставні протоонкогени.
- Т.ч., злоякісність клітин залежить від мутацій протоонкогенів.
- Перша причина перетворення нормальної клітини в пухлинну - мутації протоонкогена
- Зниження активності антионкогенів - супресорні гени, які контролюють синтез білка р53, який контролює активність протоонкогенів та апоптоз.
- Онкогенними (від грец. *onkos* – об'ємна маса) називають віруси, які викликають появу пухлини у своїх природних господарів або експериментальних тварин, або індукують трансформацію нормальних клітин в культурі в пухлинні клітини.

Пухлина, новоутворення, бластома (від грец. *blasto* – ристок) - патологічний процес, який характеризується нестримним безконтрольним розмноженням (зростанням) клітин; при цьому порушення росту та диференціювання клітин обумовлені змінами їх генетичного апарату.

Онкомаркери: специфічні речовини, які виявляються в крові та / або сечі хворих на рак.

Завдання, які вирішуються при використанні онкомаркерів :

1. Рання діагностика пухлин.
2. Виявлення метастазів за 6 місяців до їх клінічної маніфестації.
3. Оцінка ефективності терапії.

Найбільш часто визначаються онкомаркери:

- СА 125 - маркер раку яєчників.
- АФП - альфа-фетопротейн - маркер гепатоцелюлярного раку печінки.
- РЕА - раково-ембріональний антиген - онкомаркер раку прямої кишки.
- ПСА - простато-специфічний антиген - онкомаркер раку простати.

Для злоякісних новоутворень, зокрема пухлин, характерні дві основні ознаки:

безконтрольна (тобто не регульована зовнішніми сигналами) проліферація клітин;
- їх здатність проникати в навколишні тканини та віддалені органи (тобто інвазивний ріст та метастазування).

Класифікація.

- ДНК-містні: родини:
 - Поксвіруси - фіброми
 - Герпесвіруси - рак шийки матки, хвороба Махер (лімфоматоз), Беркита (рак носоглотки)
 - Аденовіруси - саркоми
 - Паповавіруси - папіломи
 - Гепадновіруси - вірус гепатиту В - первинний рак печінки.
- РНК-містні:
 - Ретровіруси – лейкози, саркома Капоши

Етапи розвитку папіломавірусної інфекції

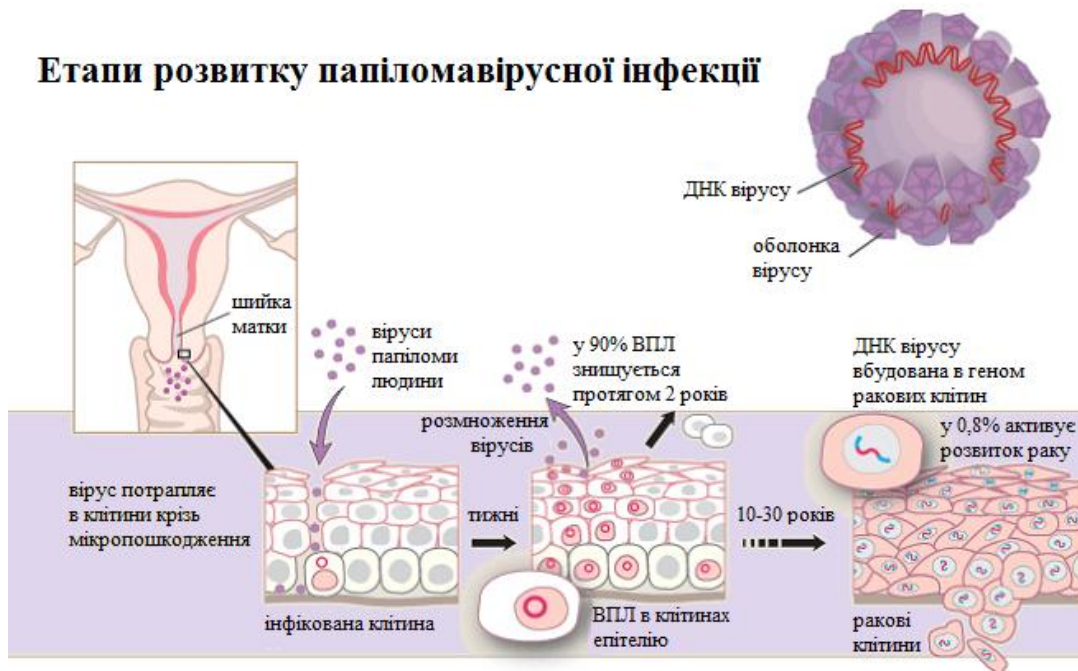


Схема вірусного канцерогенезу.

- Вірусний генетичний матеріал закріплюється в клітини та стає складовою частиною клітинного генома.
- У складі вірусного генома є ген, який відповідає за перетворення нормальні клітини в пухлинні (ці гени називаються онкогенами).
- У онкогенних вірусів є фермент - зворотна транскриптаза, яка здатна відтворювати з віріонів РНК - ДНК-провірус.

протиухлинний імунітет

- Комплекс реакцій імунної системи організму, спрямований **проти пухлинної клітини**, які визначаються активністю імунних лімфоцитів, макрофагів та антитіл.
- Ракова клітина несе на собі **чужорідні вірусні білки** або **власні змінені білки**.
- Вона розпізнається Т-цитотоксичними лімфоцитами та за участю інших механізмів імунної системи знищується.

Особливості протиухлинного імунітету

Клітинна ланка:

1. Мононуклеарні фагоцити.
2. Натуральні кілери.
3. Цитотоксичні Т-лімфоцити.

Гуморальна ланка:

1. Специфічні антитіла до антигенів пухлин.
2. Переважно класів IgM та IgG.
3. Антитіла не руйнують пухлину, а сорбуються на її поверхні та підсилюють дію ефекторів і цитоліз пухлин.

Апопто́з (грец. *απόπτωσης* — опадання листя) - програмована клітинна смерть, регульований процес самоліквідації на клітинному рівні, в результаті якого клітина фрагментується на окремі апоптотичні тільця, які обмежені мембраною.

- Фрагменти загиблої клітини зазвичай дуже швидко фагоцитуються макрофагами та минають розвиток запальної реакції (триває 1-3 години).
- Однією з основних функцій апоптозу є знищення дефектних (пошкоджених, мутантних, інфікованих) клітин для підтримки клітинного гомеостазу.

Рак - це наслідок імунодефіциту.

- Більшість людей **не хворіють на рак** через те, що **протираковий імунітет надійно працює**,
- ракові клітини, що виникли розпізнаються та знищуються Т-цитотоксичними лімфоцитами раніше, ніж встигають дати злякисні клітини.
- Описані випадки зміни мієлограми людини за допомогою лімфокін-активованих кілерів та IL-2.

Лікування:

- введення в пухлинні клітини активованих клітин імунної системи;
- використання монокинів;
- імуномодулятори; протираковий антитіла (моноклональні Ат);
- комбіноване лікування.

Теоретичні питання:

1. Історія вивчення онкогенних вірусів. Вірусно-генетична теорія виникнення пухлин Л.А. Зільбера.
2. Класифікація онкогенних вірусів.
3. Сучасні уявлення о механізмах вірусного канцерогенезу. Онкогени і антионкогени.
4. Особливості імунної відповіді організму на пухлину. Причини неефективності.
5. Імунодіагностика пухлин. Пухлинні антигени.
6. Перспективи імунотерапії і імунопрофілактики пухлин.

Протокол № 13

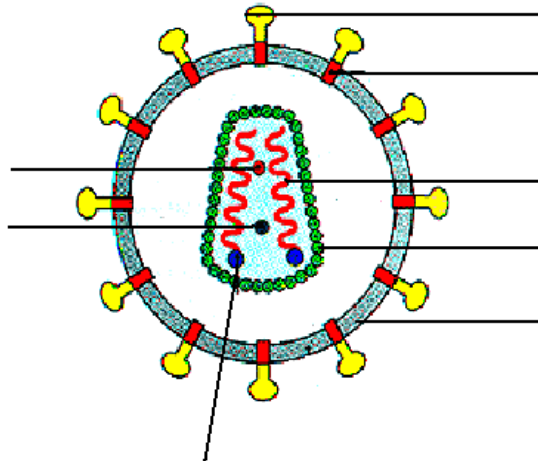
Тема: Ретровіруси. Вірус імунодефіциту людини.

Мета: Вивчення лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції і СНІДу.

1. Вивчення класифікації ретровірусів.

Рід	Віруси
Alpharetrovirus	Вірус саркоми Рауса
Betaretrovirus	Вірус рака молочних залоз мишей
Gammaretrovirus	Вірус саркоми і лейкемії мишей, котів і приматів
Deltaretrovirus	Т-лімфотропні віруси людини HTLV-1, HTLV-2, HTLV-5
Epsilonretrovirus	Вірус саркоми шкіри
Lentivirus	Віруси імунодефіциту людини HIV-1, HIV-2
Spumavirus	Віруси, що піняться

2. Вивчення схеми будови віруса імунодефіциту людини.

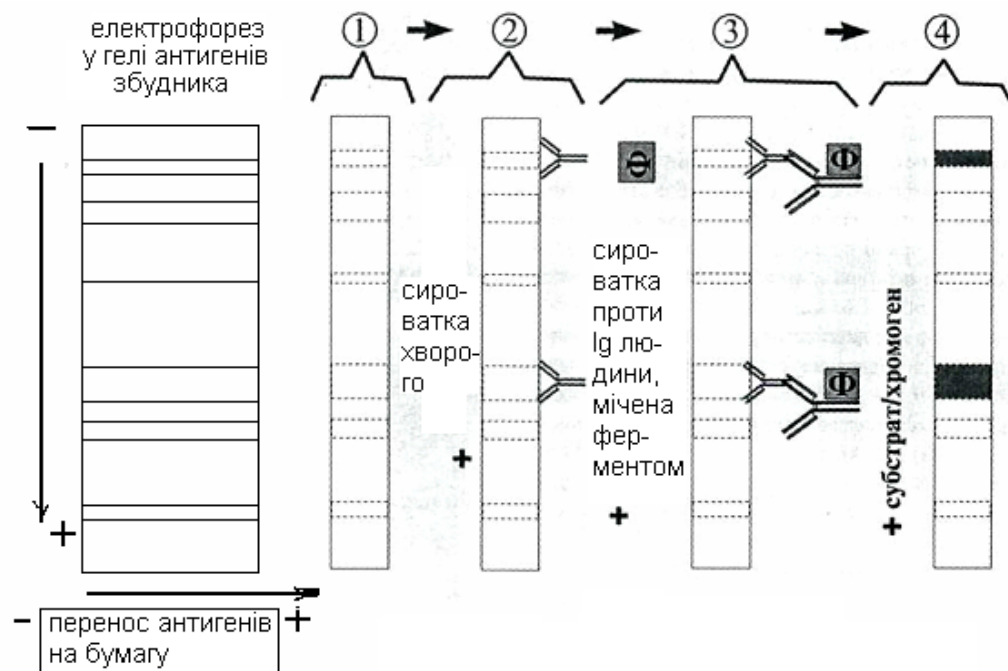


3. Вивчення препаратів для антиретровірусної терапії.

1. Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ: зидовудін (азидотимідин), фосфазид, ламівудин, абакавір та ін.
2. Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ: невірапін, іфавіренц.
3. Інгібітори протеази ВІЛ: саквінавір, індинавір, ритонавір та ін.

4. Вивчення схеми лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції та СНІДу.

5. Вивчення механізму реакції імуноблотинга.



Облік результатів реакції імуноблотинга:

- Смужка А – Позитивний контроль
- Смужка В – Слабопозитивний контроль
- Смужка С – Негативний контроль
- Смужка D – Позитивний зразок (виявлена присутність антитіл до ВІЛ-1)

Теоретична частина

ВІЛ-інфекція - антропонозне інфекційне захворювання, з гематогенним механізмом зараження, характеризується розвитком важкого імунодефіциту, який проявляється вторинними інфекціями, злякисними новоутвореннями і аутоімунними процесами, з пандемічним розповсюдженням і 100% летальністю.

ВІЛ - відкритий в 1983 р незалежно в двох лабораторіях:

- - ВІЛ-1: Lai/LAV - в Інституті Пастера в Парижі Люком Монтаньє
- Lai/ШВ - в Національному інституті раку в США Робертом Галло
- Родина - Retroviridae
- Рід - Lentivirus
- Тип - ВІЛ = HIV 1 і 2 типів.

МОРФОЛОГІЯ

- сферична форма;
- $d = 100-120$ нм;
- тип симетрії – *кубічний*
- СУПЕРКАПСИД:

*ВІЛ-1 - gp120 и gp41

*ВІЛ-2 - gp125 и gp36

gp 120 локалізовані у суперкапсиді та взаємодіє з молекулами $CD4^+$ на мембранах клітин;

gp 41 розташовуються усередині оболонки та забезпечують її злиття з клітинною мембраною.

- Між зовнішньою оболонкою та серцевиною - матриксний білок p17.
- Серцевину віріона (cor) утворюють:
білки p18 та p24;
РНК, пов'язана з внутрішніми білками p9 та p7;

вірусні ферменти -

зворотна транскриптаза (p66),
протеаза (p11) та ендонуклеаза

- інтеграза (p32).
- *Антигенна структура*
- Групоспецифічні АГ (gag);
- Видоспецифічні АГ (серцевинні білки p24);
- Типоспецифічні АГ (оболонкові білки gp41 та gp120).

Мішень ВІЛ - рецептор $CD4$

Патогенез

1. *Період вірусемії.*
2. *Проникнення в клітину-мішень.*

Проникнення в клітини, що мають на ЦПМ рецептор $CD4^+$ - Т-хелпери, макрофаги (моноцити, дендритні клітини).

3. *Стадія провірусу.*

Під дією зворотної транскриптази з РНК синтезується дволанцюжкова вірусна ДНК, яка проникає в ядро клітини та вбудовується в ДНК (відповідає періоду інкубації) - в стані провірусу ВІЛ може існувати тривалий час (до 15 років).

Активация вірусного генома.

- вплив зовнішніх факторів: інсоляція, радіація, токсичні речовини;
 - вплив імуномодуляторів;
 - активация ВІЛ вірусами гепатиту В, герпесу, аденовірусами;

- гострі та хронічні інфекції, зумовлені внутрішньоклітинними паразитами;
- вплив імуномодуляторів;
- активація ВІЛ вірусами гепатиту В, герпесу, аденовірусами;
- гострі та хронічні інфекції, зумовлені внутрішньоклітинними паразитами;
- імуносупресія, яка викликана хімотерапевтичними препаратами;
- інтоксикація наркотиками, алкоголем;
- суперінфекція ВІЛ.

Фаза персистуючої генералізованої лімфаденопатії.

6. Опортуністичні інфекції.

«Період вікна» - це час, необхідний на вироблення організмом Ат до ВІЛ.

- Ат не визначаються при тестуванні на ВІЛ !!!, навіть якщо у людини висока концентрація вірусу в біологічних рідинах.
- Антитіла з'являються в середньому через 3-6 місяців після зараження ВІЛ, але у деяких людей цей період може бути до 1 року.

СНІД - термінальна стадія інфекції, займає 1-2 роки та закінчується смертю хворого.

1. Саркома Капоші - прояв СНІДу; шкірні ураження мають вигляд множинних плям та папул коричневого кольору.
2. Уражується дихальна система (пнеumoцистна пневмонія, бронхіти, плеврити)
3. Ураження шлунково-кишкового тракту (наполегливі діареї, ентерити, коліти) з виснаженням (втрата ваги)
4. Ураження центральної нервової системи - криптококовий менінгіт, енцефаліт

ІМУНІТЕТ

- За класифікацією CDC діагноз СНІД може виставлятися при позитивних тестах на ВІЛ та кількості CD4⁺ лімфоцитів нижче 200 клітин/мл.
- Руйнування CD4⁺ лімфоцитів є головною причиною прогресивного ослаблення імунної системи при ВІЛ-інфекції

Мікробіологічна діагностика

Досліджуваний матеріал - сироватка крові.

1. Серологічний метод (основний) - ІФА, імуноблотінг, непряма РІФ, реакції імунопреципітації, РІА.

- !!! виявлення специфічних антитіл до ВІЛ ІФА та методом імуноблотингу
 - Антитіла відсутні:
 - в перші 3 тижні - 7 місяців після зараження
 - в термінальній стадії
 - Оцінити стан імунної системи та схильність до розвитку СНІДу (норма - більше 600 CD4 / мл)
 - Поряд з клінічною інформацією визначити момент початку антиретровірусної терапії (менше 200 CD4/мл)
 - Оцінити ефективність лікування
2. Молекулярно-біологічний метод - ПЛР, молекулярна гібридизація, ДНК-зонди.

Антиретровірусні хіміопрепарати

1. Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ:
 - азидотимидин,
 - фосфазід,
 - ламивудин,
 - абакавір.
2. Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ:

невірапін,
іфавіренц.

3. Інгібітори інтегрази:

- елвітегравір
- долутегравір

4. Інгібітори протеази ВІЛ:

- саквінавір,
- індинавір,
- ритонавір.

Пріонні хвороби.

Одним з видатних досягнень ХХ століття в галузі біології та медицини - відкриття в 1982 році американським біохіміком проф. **Стенлі Прузинером** нового виду патологічних агентів-**пріонів**

Виявлено принципово **новий тип** захворювання - **пріонні хвороби**, які відрізняються своєю природою виникнення, **незвичайними механізмами репродукції** антигенів, **особливостями розповсюдження** захворювань, **відсутністю** в даний час методів **специфічної профілактики та терапії**.

- це **конформаційні хвороби**, які викликають **диспротеїноз**, що виникає в результаті неправильного згортання (фолдінгу) - тобто **порушення правильної конформації клітинного білку**, необхідного для нормального функціонування організму.
- Проблема пріонних хвороб набула актуальності в рамках вчення про **повільні інфекції**, коли у **1954** році **Сігурдсон** виклав результати своїх багаторічних досліджень масових захворювань серед **овець**, завезених на **острів Ісландія з Німеччини**.
- Серед вивчених Сігурдсоном захворювань овець була детально досліджена давно і добре знайома в багатьох країнах хвороба цих тварин, відома під назвою "скреп" - короста, яка характеризується сильним шкірним свербіжем, **порушенням координації та загибеллю**.
- У 1957 році **Гайдушек** та **Зігас** виявили і описали захворювання серед папуасів-канібалів, яке отримало назву "**куру**" - в перекладі означає «**тремтіння**» - зараження відбувалося в результаті ритуального **канібалізму**: поїдання мозку загиблених родичів.
- В результаті ураження ЦНС порушується координація, з'являється озноб і ейфорія - «**смерть від реготу**».
- Було встановлено, що на основі **первинно-дегенеративних процесів** (без ознак запалення) формується **губчастий стан головного та спинного мозку**, що супроводжується утворенням **амілоїдних бляшок** та вираженням **гліозом**.
- Ці захворювання носили **трансмисивний характер** і отримали назву "**трансмисивні губчасті енцефалопатії**" (ТГЕ).
- У зв'язку з цим **Прузинер**, висунув пріонну концепцію етіології ТГЕ.
- Він показав, що збудник ТГЕ є безнуклеїновий низькомолекулярний білок та назвав його "**пріоном**" - білкова частка.
- Пріон існує в двох формах:
 - у вигляді **нормальної форми (клітинної)**, яка зустрічається в клітинах головного мозку в нормі - з мол. масою 33-35 кД
 - регулює щоденні цикли гормонів, передачу нервових імпульсів, підтримує циркулярні ритми і метаболізм в ЦНС.

- позначається - PrPc (cellular- клітинний)
- - **ізоформа** або PrPSc (від "scrapie" - хвороба овець), яка є **патологічною формою** та накопичується в головному мозку тільки у хворих людей і тварин з мол. масою 27-30 кД.
- стійка до **протеолізу**, до випромінювання, високої t, формальдегіду; не викликає запалення та імунної реакції.
- відрізняється здатністю до агрегації в амілоїдні фібрили, гідрофобністю.

Причини виникнення пріонів

- ▶ Помилки в біосинтезі білків
- ▶ Помилки в укладанні білка
- ▶ Мутації в генах, які кодують пріонні білки
- ▶ Помилки трансляції
- ▶ Помилки протеоліза

Шляхи зараження пріонами

• **Через їжу** (яловичину з худоби, хвору на коров'ячий сказ)



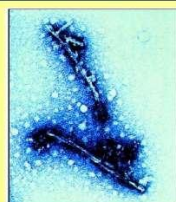
• **Парентеральним шляхом** (після внутрішньо м'язового введення препаратів, виготовлених з гіпофізу людини; зараження інструментами під час операцій)



• **Спонтанна трансформація** пріонного протеїну в **патологічний** пріон (за поки що невідомих умов).

• **Мутація гена** пріонного білка (спадкова хвороба).

Хвороба Крейтцфельдта — Якоба



Описане в **1920 р. Гансом Крейтцфельдтом**, досліджене у **1921 році Альфонсом Якобом**.

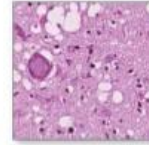
Це прогресуюче дистрофічне захворювання кори великих півкуль, базальних гангліїв та спинного мозку. Вважається найбільш поширеною серед губчатих енцефалопатій у людей.

Хвороба Крейтцфельдта-Якоба

Хвороба Крейтцфельдта-Якоба - форма енцефалопатії, що характеризується депресією, зміною поведінки, недоумством та іншими неврологічними проявами (швидко призводить до коми і смерті). Тривалість інкубаційного періоду варіює від 18 місяців до 20 років.

Спочатку розвиваються гіперестезія, порушення зору і біль у кінцівках, потім приєднуються недоумство, міоклонія, атаксія, паркінсонізм. Пацієнт гине через 7-24 місяці.

Зміни в головному мозку



Куру

У **1957 р. Карлтон Гайдушек** описав нове захворювання — **куру**, що було виявлене в мешканців **Нової Гвінеї**, папуасів-канібалів.

Характерною особливістю хвороби є підвищена збудженість, безпричинний сміх, тривала посмішка та напади буйного весілля. З припиненням канібалізму захворювання зникло.

- відрізняється **відсутністю деменції**.
- цитологічні зміни - наявність **амілоїдних бляшок** «куру-типу», які виявляються в корі мозочка.
- смертельний випадок настав **через рік**.
- Характерна морфологічна ознака є відкладення мультицентричних **амілоїдних бляшок** у всіх відділах мозку, але найбільш численні вони в мозочку.

Смертельне родинне безсоння

Хвороба відкрита італійським лікарем **Ігнаціо Ройтером** у **1979** р.

Наприкінці **1990**-х удалося ідентифікувати мутацію, що викликала хворобу.

Під дією утвореного пріону інші, нормальні, білкові молекули теж перетворюються на пріони. Це призводить до накопичення амілоїдних бляшок у таламусі (відділі мозку, відповідальному за сон).

- **Фатальна сімейна безсоння** - уражається таламус; відбувається **порушення циркадних ритмів**, що впливає на кров'яний тиск, частоту серцевих скорочень, температуру тіла і гормональні ритми.
- **Синдром Альперса** - клінічно проявляється у вигляді: сильного головного болю, порушенням зору, множинними інсультподібними станами (з епілептоподібними випадками), прогресивної гіпотонії, ураженням печінки.
- Смерть звичайно настає в результаті **печінкової недостатності**.

Діагностичні аспекти.

1. *Патоморфологічні методи: спонгіозні зміни, втрата нейронів; астроцитоз; формування амілоїдних бляшок.*
2. *Дослідження спинномозкової рідини: підвищення вмісту білка аполіпротеїну.*
3. *Імуноцитохімічні методи: РІФ до PrPSc*
4. *Імуногістоблот*

Лікування:

- використання олігонуклеотидів, здатних "виключити" продукцію PrPSc.
- створення "молекулярного клею", який зміг би подолати гематоенцефалічний бар'єр і зв'язуватися з гідрофобною серцевиною PrPSc.

Такий хіміопрепарат зміг би стабілізувати альфа-спіралі в молекулі білка і запобігати його трансформацію в PrPSc.

Теоретичні питання:

1. Класифікація ретровірусів.
2. Особливості будови ВІЛ. Антигенна будова.
3. Групи ризику, шляхи зараження і патогенез ВІЛ-інфекції.
4. Клітини-мишені ВІЛ, механізм імуносупресивної дії ВІЛ.
5. Стадії ВІЛ-інфекції. ВІЛ-асоційовані інфекції.
6. Особливості імунітету.
7. Лабораторна діагностика ВІЛ-інфекції і СНІДу.
8. Перспективи імунопрофілактики ВІЛ-інфекції.
9. Етіотропна терапія, механізм дії антиретровірусних препаратів.

