



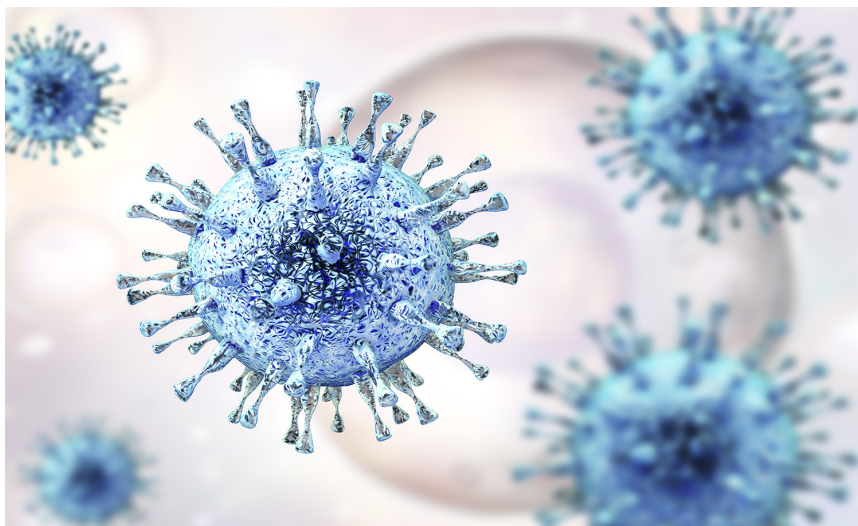
Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет
Навчально-науковий медичний інститут

Штайнбергер Р. М., Голубнича В. М., Івахнюк Т. В.

ІНТЕГРОВАНІЙ КУРС ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ ДИСЦИПЛІН

РОЗДІЛ «СПЕЦІАЛЬНА ВІРУСОЛОГІЯ»

Конспект лекцій



Суми
Сумський державний університет
2025

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет
Навчально-науковий медичний інститут

ІНТЕГРОВАНІЙ КУРС ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ ДИСЦИПЛІН

РОЗДІЛ «СПЕЦІАЛЬНА ВІРУСОЛОГІЯ»

Конспект лекцій
для здобувачів спеціальностей
I2 Медицина, I1 Стоматологія, I9 Громадське здоров'я

Затверджено
на засіданні
кафедри громадського здоров'я
як конспект лекцій
із дисциплін «Інтегрований курс
фундаментальних дисциплін»,
«Мікробіологія, вірусологія та імунологія»
Протокол № 7 від 01.02.2025.

Суми
Сумський державний університет
2025

Інтегрований курс фундаментальних дисциплін. Розділ «Спеціальна вірусологія» : конспект лекцій / укладачі: Р. М. Штайнбергер, В. М. Голубнича, Т. В. Івахнюк. – Суми : Сумський державний університет, 2025. – 50 с.

Кафедра громадського здоров'я НН МІ



Цей твір ліцензовано на умовах

[Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

(Із Зазначенням Авторства-Некомерційна-Поширення на тих самих умовах 4.0 Міжнародна)

Зміст

	С.
Перелік умовних позначень, скорочень, термінів.....	4
Вступ.....	5
Тема 1 Інфекції з переважанням повітряно-краплинного механізму передавання.....	6
1.1 Збудники грипу.....	6
1.2 Параміксовіруси	11
1.2.1 Збудники парагрипу.....	12
1.2.2 Вірус кору.....	13
Тема 2 Збудники герпесвірусних інфекцій.....	21
2.1 Віруси простого герпесу.....	23
2.2 Збудник інфекційного мононуклеозу.....	26
Тема 3 Вірусні гепатити з гемоконтактним механізмом передавання.....	30
Тема 4 ВІЛ-інфекція.....	37
Тема 5 Вірус сказу.....	42
Список літератури.....	49

Перелік умовних позначень, скорочень, термінів

АРТ – антиретровірусна терапія.
ВГА – вірус гепатиту А.
ВГВ – вірус гепатиту В.
ВГД – вірус гепатиту D.
ВГС – вірус гепатиту С.
ВЕБ – вірус Епштейна – Барр.
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини.
ВПГ-1 – вірус простого герпесу 1-го типу.
ВПГ-2 – вірус простого герпесу 2-го типу.
ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції.
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота.
ЖКВ – жива корова вакцина.
ІНФ – інтерферон.
ІФА – імуноферментний аналіз.
МФА – метод флуоресціювальних антитіл.
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція.
ПСПЕ – підгострий склерозивний паненцефаліт.
РГА – реакція гемаглютинації.
РГГА – реакція гальмування гемаглютинації.
РЗГА – реакція зворотної гемаглютинації.
РЗК – реакції зв'язування комплементу.
РІФ – реакція імунофлуоресценції.
РН – реакція нейтралізації.
РНК – рибонуклеїнова кислота.
СНІД – синдром набутого імунодефіциту.
ХАО – хоріоналантоїсна оболонка курячого ембріона.
ЦНС – центральної нервової системи.
Н – гемаглютинін.
HBV – hepatitis B virus.
Р – фосфопротеїн.
gp – glycoprotein.
HHV – human herpesviruses.
HSV – herpes simplex virus.
N – нейрамінідаза.
NCAM – молекула адгезії клітин нервової тканини.
NGER – рецептор фактору росту нервів.
NP – нуклеопротеїн.
RSV – respiratory syncytial virus.

Вступ

Вірусні інфекції мають розповсюдження й становлять близько 60–70 % інфекційних захворювань. В останні роки відсоток захворюваності вірусної етіології має тенденцію до збільшення, що пов'язано з високою контагіозністю збудників і як наслідок – можливістю виникнення пандемій, які супроводжуються високим навантаженням на систему охорони здоров'я.

Цей курс містить узагальнений матеріал щодо актуальних вірусних інфекцій, що ґрунтується на доказовій медицині. Мета запропонованого конспекту лекцій полягає у висвітленні основних понять медичної вірусології, які повинен знати майбутній лікар різних спеціальностей, лікар-стоматолог та фахівець громадського здоров'я. Кожна тема конспекту лекцій містить розв'язання ситуаційних задач із розділу «Спеціальна вірусологія», що сприятиме систематизації та поглибленню знань із дисципліни «Мікробіологія, вірусологія та імунологія» та кращій підготовці здобувачів до складання ліцензійних інтегрованих іспитів ЄДКІ КРОК 1 «Медицина», «Стоматологія» та ЄДКІ КРОК 2 «Громадське здоров'я».

Після успішного вивчення навчальної дисципліни «Мікробіологія, вірусологія та імунологія» здобувач вищої освіти зможе аналізувати мікробіологічні, вірусологічні та імунологічні аспекти перебігу інфекційного захворювання, оцінювати взаємодію патогенів з організмом, а також застосовувати знання для діагностики, лікування та профілактики інфекційних захворювань.

Тема 1

Інфекції з переважанням повітряно-краплинного механізму передавання

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) – група інфекційних вірусних захворювань із переважанням повітряно-краплинного механізму передавання, що характеризуються симптомами інфекційного токсикозу й первинного пошкодження слизових оболонок дихальних шляхів. ГРВІ – найбільш поширені інфекційні хвороби, сприйнятливість до яких наявна в усіх вікових групах населення. Серед причин тимчасової втрати працездатності ГРВІ посідають перше місце – навіть у міжепідемічний період на ці захворювання хворіє 1/6 частина населення планети. В Україні щорічно на ГРВІ хворіють 6,5–8 млн осіб, що становить 92–96 % інфекційної захворюваності. ВООЗ надає дані щорічної реєстрації близько 1,5 млрд випадків гострих респіраторних хвороб. Серед них на ГРВІ хворіє кожна третя людина планети. Віруси грипу та інших респіраторних вірусних інфекцій спричиняють масові спалахи, набуваючи епідемічного характеру.

Таблиця 1.1 – Віруси, які ініціюють зараження людини через дихальні шляхи

З виникненням місцевих респіраторних симптомів	
<i>Picornaviridae</i>	Риновіруси, деякі ентеровіруси
<i>Coronaviridae</i>	SARS CoV, MERS CoV, human coronaviruses OC43, 229E, NL63, SARS-CoV-2
<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Parainfluenza viruses, respiratory syncytial virus, human metapneumovirus</i>
<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Influenza virus</i>
<i>Adenoviridae</i>	Більшість типів
Спричиняють генералізований характер перебігу захворювання, зазвичай без початкових респіраторних симптомів	
<i>Paramyxoviridae</i>	Вірус кору, вірус паротиту
<i>Togaviridae</i>	Вірус краснухи
<i>Herpesviridae</i>	<i>Varicella virus</i>
<i>Picornaviridae</i>	Деякі ентеровіруси
<i>Polyomaviridae</i>	<i>Polyomaviruses</i>
<i>Parvoviridae</i>	<i>B19 parvovirus</i>
<i>Bunyaviridae</i>	<i>Hantaan virus</i>
<i>Poxviridae</i>	<i>Variola virus</i> (вірус натуральної віспи)

1.1 Збудники грипу

Грип – гостре респіраторне захворювання, що характеризується ураженням слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, лихоманкою, симптомами загальної інтоксикації, порушенням діяльності серцево-судинної та нервової системи. Характерною особливістю грипу є схильність до епідемічного та пандемічного розповсюдження за рахунок високої контагіозності та мінливості збудника.

Назву захворюванню «грип» (від фр. *gripper* – схопити, підхопити) дав у XVIII ст.

французький лікар Ф. Бруссе. Ця хвороба одержала також назву «інфлюєнца» (від італ. *influenza di freddo* – вплив холоду). Збудники грипу відносяться до РНК-вмісних вірусів родини **Orthomyxoviridae** (від греч. *orthos* – правильний, *муха* – слиз).

Властивості ортоміксовірусів

Родина *Orthomyxoviridae* налічує чотири роди: віруси грипу А, В і С і тогавіруси. В групі вірусів типу А антигенні зміни відбуваються постійно, у групі вірусів типу В – менше, тоді як тип С виявляється антигенно стабільним.

Штами вірусу грипу А також відомі для водних птахів, свиней, коней і тюленів. Віруси грипу А можуть інфікувати різні види хазяїв, тоді як віруси грипу В – лише людей. Вважають, що грип С – здебільшого інфекційне захворювання людини, але цей вірус був ізольований від свиней у Китаї. Вірус грипу С спричиняє спорадичні випадки захворювання на грип частіше в дітей.

Вірус грипу зазвичай має сферичну форму з діаметром від 80 нм до 120 нм, але плеоморфізм також є поширеним. Генوم вірусу представлений одноланцюговою «-» РНК зі спіральною симетрією, що складається з восьми частин. У віріонів також наявна вірусна РНК-залежна РНК-полімераза: цей компонент є важливим для інфекційності. Нуклеокапсид оточений додатково білковою М1-оболонкою, зовні якої знаходиться ліпідна оболонка, одержана з клітини-господаря. Крізь оболонку проходить білок М2, який утворює іонні канали, що дозволяє змінювати рН в ендосомі. Білкова частина оболонки закована геномом вірусу, але його ліпідний шар формується з модифікованої мембрани клітини-господаря під час процесу реплікації шляхом брунькування. На поверхні суперкапсидної оболонки є «шипи» глікопротеїнової природи, одні з яких є гемаглютиніном (Н), інші – нейрамінідазою (N) (рис. 1.1). Ці два поверхневі глікопротеїни є важливими антигенами, що визначають антигенні варіації вірусів грипу та імунітет організму господаря. Н становить приблизно 25 % вірусного білка, а N – близько 5 %.

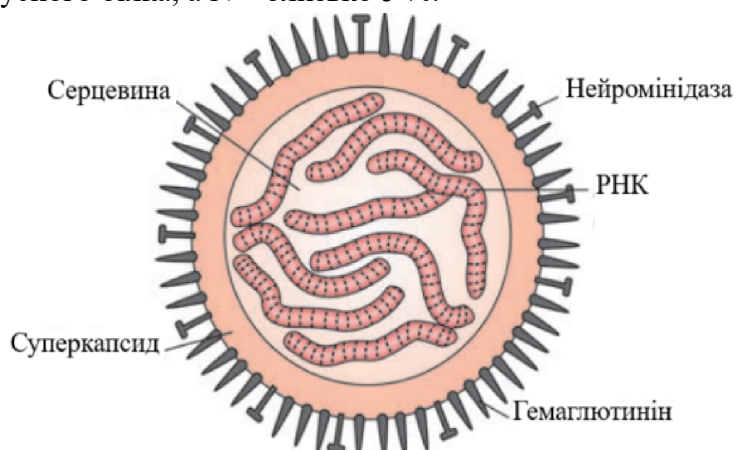


Рисунок 1.1 – Схематичне зображення будови вірусу грипу

Тож, віруси грипу мають внутрішні, які представлені Н, і поверхневі антигени (N). Внутрішні серцевинні антигени є типоспецифічними, на підставі цього віруси грипу підрозділяються на типи: А, В і С.

Н – основний специфічний антиген, що викликає утворення вірус-нейтралізуючих антитіл і забезпечує адсорбцію вірусу на клітинах, зокрема на еритроцитах людини або тварин, унаслідок чого відбувається їх склеювання (гемаглютинація). N – антиген, що викликає утворення антитіл, які частково нейтралізують віруси; як фермент, N бере участь у звільненні вірусів із клітини.

Характерною особливістю вірусів грипу, особливо типу А, є мінливість антигенів НА і N. За антигенною будовою вірус грипу типу А поділяється на підтипи (субтипи, серотипи), а вони зі свого боку – на безліч варіантів (сероварів). Відповідно до антигенної специфічності поверхневих глікопротеїнів нейрамінідази (N) і гемаглютиніну (H) на сьогодні відомо 18 підтипів гемаглютиніну та 11 підтипів нейрамінідази, що створює умови до формування 198 варіантів зазначеного вірусу.

Антигенна мінливість

Вірусам грипу притаманні часті «антигенні» зміни, що відбуваються в Н та N. Цей процес має істотне значення в епідеміології захворювання. Антигенна мінливість найбільш виражена у вірусі грипу типу А та менше – у типу В, тоді як у типу С вона не була продемонстрована. Внутрішній антиген RNP та антиген білка М стабільні, але обидва поверхневі антигени, гемаглютинін і нейрамінідаза, зазнають незалежних антигенних змін, що можуть бути двох типів: **антигенний дрейф** (незначні антигенні зміни) та **антигенний шифт** (значні антигенні зміни) в НА або NA. Мінливість поверхневих антигенів пов'язана з фрагментарною будовою РНК вірусу. **Антигенний дрейф** – незначні антигенні зміни Н- і N-антигенів, що постійно здійснюються в результаті точкових мутацій, що приводять до виникнення нових антигенних варіантів вірусу. **Антигенний шифт** (стрибок) – значні зміни Н- та N-антигенів, які рідко трапляються в результаті рекомбінацій, що призводять до появи нових підтипів вірусу.

Порівняно з вірусами грипу типу А антигенна структура вірусів грипу типу В змінюється лише за антигенним дрейфом, а тип С не має N-антигена, тому й маломінливий.

Номенклатура

Існує стандартна система номенклатури ізолятів вірусу грипу, де повне позначення штаму передбачає: тип, хазяїна походження, місце походження, серійний номер і рік ізоляції, а потім у дужках зазначені антигенні підтипи гемаглютиніну та нейрамінідази, наприклад, A/swine/Iowa/3/70 (H1N1). Якщо вірус грипу ізольовано від людини-хазяїна, походження не вказують, наприклад, A/Scotland/42/89 (H3N2).

Репродукція вірусу

Після адсорбції вірус грипу проникає в клітину, де відбуваються процеси депротейнізації, у яких бере участь гемаглютинін, що виконує функцію «злиття» оболонки вірусу та лізосомальних мембран клітини.

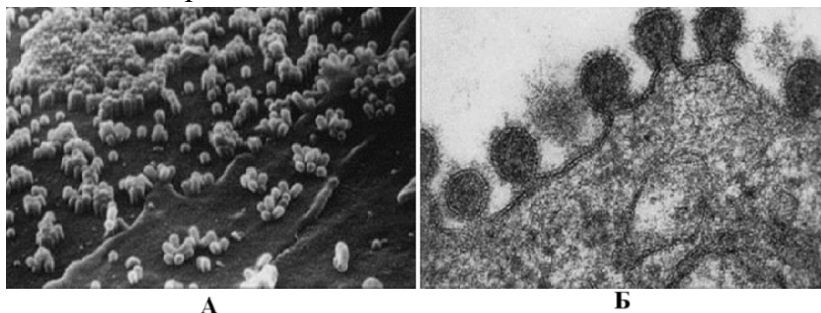


Рисунок 1.2 – «Брунькування» вірусу грипу з поверхні інфікованої клітини:
А – сканована електронна мікрофотографія (× 27 000); Б – у розрізі (× 350 000)

Вірусна РНК проникає в ядро клітини, а процеси реплікації та транскрипції забезпечуються взаємодією віріонної РНК-полімерази та клітинних полімераз. У результаті такої взаємодії від клітинної полімерази на вірусну передається «кеп» фрагмент без якого

вірусні РНК-полімерази не функціонують і новостворена плюс-копія РНК має інформаційні властивості. Функціонування віріона та вихід із клітини відбувається поступово за участі клітинних мембран організму господаря шляхом «брунькування» (рис. 1.2).

Резистентність

Збереження вірусу грипу в повітряному середовищі, на різних предметах (посуд, іграшки) залежить від конкретних умов і може тривати кілька годин, проте цей чинник не має істотного епідеміологічного значення. Вірус може зберігатися впродовж тривалого періоду за температурного режиму -70°C і залишається життєздатним на невизначений термін після ліофільної сушки, а за температурного режиму від 0 до $+4^{\circ}\text{C}$ – упродовж декількох тижнів. Для інактивації більшості штамів достатньо нагрівання протягом 30 хвилин при 56°C . Віруси інактивуються різними речовинами, такими як 20 % ефір на холоді, фенол, формальдегід, солі важких металів, миючі засоби, мила, галогени та багатьох інших. Особливо ефективним відносно вірусу грипу вважають йод. Він руйнується під дією температури 56°C і вище, УФ-променів.

Епідеміологія

Зі всіх ГРВІ грип є найбільш масовим і важким захворюванням. Пандемії та епідемії грипу охоплюють до 30–50 % населення земної кулі, завдаючи величезної шкоди здоров'ю людей і збитків економіці країн. На грип хворіють усі вікові групи населення, переважно в зимову пору року. Виникнення пандемій і масштабних епідемій зазвичай пов'язане з появою нового підтипу вірусу грипу А. Оскільки інкубаційний період при грипі дуже короткий (1–2 доби), епідемія поширюється дуже швидко й може за умови відсутності колективного імунітету перерости в пандемію. Хворий особливо контагіозний у перші дні хвороби, після 7-го дня контагіозність зберігається рідко. Щорічні епідемічні спалахи викликані новими антигенними варіантами одного підтипу. *Джерелом грипозної інфекції* є хвора людина з клінічно вираженою або безсимптомною формою. *Шлях передавання* – повітряно-краплинний (під час розмови, кашлю, чхання).

Патогенез

Ухідними воротами інфекції при грипі є верхні дихальні шляхи. Вірус потрапляє в респіраторний тракт із краплями аерозолі, причому чим дрібніша величина крапель, тим глибше проникає вірус. Після потрапляння в місце вхідних воріт віруси грипу репродукуються в епітеліальних клітинах (війчастих і келихоподібних клітинах) слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, звідки проникають у кров (вірусемія) та розносяться по всьому організму. Основна ж маса вірусу та продукти розпаду уражених клітин потрапляють у кров, викликаючи синдром загальної інтоксикації та гарячковий стан, що пов'язано з їх дією на рецептори мозкових оболонок, судин кори, а також проміжного мозку, розладом гемодинаміки. Інфіковані епітеліальні клітини виробляють інтерферон, який має противірусну дію, що супроводжує розвиток запалення із формуванням набряку тканин та десквамацією епітеліальних клітин. Вивільнені після руйнування клітини вірусу частково викидаються в навколишнє середовище під час чхання та кашлю, частково проникають у ще не інфіковані клітини.

Підвищення проникності судин, обумовлене пошкодженням клітин ендотелію, може стати причиною патологічних змін у різних органах: точкових крововиливів у трахеї, бронхи, а іноді – набряку мозку з летальним кінцем. Вірус грипу пригнічує дію на кроовотворення й імунну систему. Усе це може призводити до вторинних вірусних та бактеріальних інфекцій, які ускладнюють перебіг хвороби.

Імунітет

Після перенесеного захворювання формується стійкий типо-, підтипо- і варіантоспецифічний імунітет, забезпечений клітинними й гуморальними чинниками захисту. Суттєве значення мають антитіла класу IgA. У дітей до 8–11 місяців життя зберігається пасивний природний імунітет.

Методи мікробіологічної діагностики грипу передбачають виділення та ідентифікацію вірусів (вірусологічний метод) і вірусних антигенів (ПЛР, РІФ, ІФА), виявлення специфічних антитіл (серологічна діагностика).

Лікування грипу

Ефективними противірусними препаратами для лікування грипу є інгібітори нейрамінідази – занамір, осельмір, також для лікування застосовують похідні адамантину (ремантадин). На ранніх стадіях інфекції застосовують специфічний імуноглобулін (гамма-глобулін). Для інтраназального введення застосовують препарат лейкоцитарного інтерферону. У разі важких форм грипу доцільно використовувати генно-інженерні препарати інтерферону.

Специфічна профілактика грипу

На сьогодні існує декілька типів вакцин проти грипу, які містять:

- цільні інактивовані віруси (цільновіріонні вакцини);
- розщеплений вірус (спліт-вакцини);
- лише поверхневі антигени – нейрамінідазу та гемаглютинін (субдинічні вакцини);
- поверхневі антигени – нейрамінідазу та гемаглютинін, об'єднані на матриксі (віросомальні вакцини);
- живі ослаблені віруси (жива атенуйована інтраназальна вакцина).

До складу вакцини входять антигени трьох штамів вірусів: два штами вірусів типу А й один – типу В. Підтипи вірусів у вакцинах змінюють залежно від прогнозів ВООЗ щодо циркуляції збудників на майбутній епідемічний сезон. Найбільш оптимальним періодом для щеплення є початок осені (кінець вересня–жовтень). Захисний ефект досягається за 10–14 днів після введення вакцини та зберігається впродовж усього року. Показана щорічна імунопрофілактика грипу. Беручи до уваги постійні дискусії щодо доцільності вакцинації під час уже наявної епідемії, потрібно наголосити, що наукові дослідження Американської академії педіатрії та досвід минулих епідемій грипу довели: важливою умовою для успішної стратегії в боротьбі з інфекцією є проведення щеплень навіть тоді, коли вірус грипу вже циркулює в популяції.

Вакцинація проти грипу є рекомендованою. Виділяють групи населення, які насамперед повинні бути вакциновані проти грипу, особливо в умовах дефіциту вакцин: медичні працівники й допоміжний персонал, залучені до безпосереднього надання допомоги пацієнтам та вакцинації; постачальники противірусних препаратів, вакцин, засобів дезінфекції та індивідуального захисту, фармацевти та провізори; діти віком від 6 місяців і більше з двома або кількома факторами високого ризику стосовно грипу; вагітні; члени родин осіб із тяжкими розладами імунітету, які не будуть вакциновані внаслідок потенційно слабкої імунної відповіді на вакцину та інші. Використовувати вакцину проти грипу необхідно обережно за умов підвищеної чутливості до гентаміцину, тому що в ній може міститися слідова кількість цього антибіотика.

1.2 Параміксовіруси

До родини *Paramyxoviridae* належать збудники парагрипу, паротиту, кору та респіраторно-синцитіальної інфекції. Ці віруси, зокрема RSV (*respiratory syncytial virus*), викликають злиття інфікованих клітин з утворенням багатоядерних гігантських клітин (синцитії, рис. 1.3).

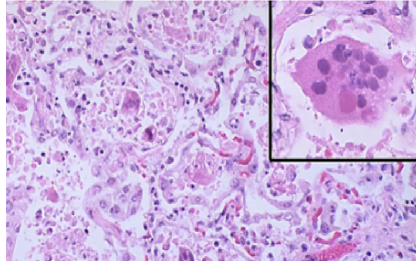


Рисунок 1.3 – Сформовані гігантські клітини на тлі респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції, які є частиною цитопатичної дії вірусу. На вставці зображена типова гігантська клітина з круглим рожевим інтрацитоплазматичним включенням

Морфологічно параміксовіруси нагадують ортоміксовіруси, але вони більші та більш плеоморфні (рис. 1.4). Вони мають приблизно сферичну форму та мають розмір від 100 нм до 300 нм, іноді з довгими нитками та гігантськими формами до 800 нм.

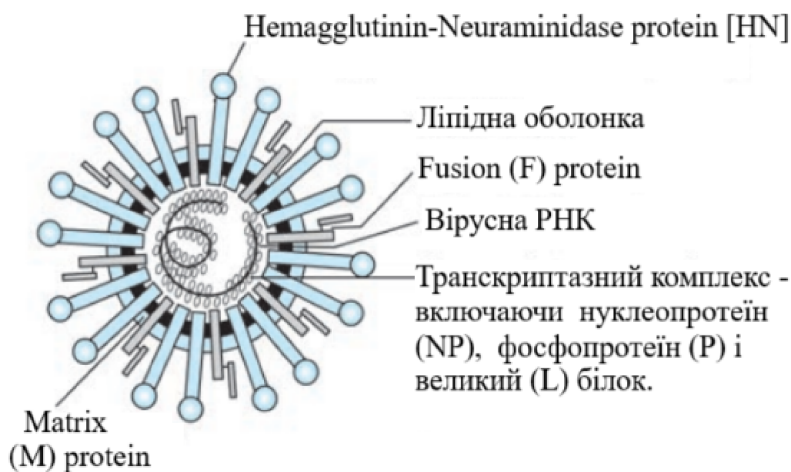


Рисунок 1.4 – Схематичне зображення будови параміксовірусів

Спіральний нуклеокапсид набагато ширший, ніж в ортоміксовірусів із діаметром 18 нм (за винятком пневмовірусу, де він становить 13 нм). Нуклеокапсид складається з негативної одноланцюгової РНК, пов'язаної з нуклеопротеїном (NP), полімеразним фосфопротеїном (P) та великим (L) білком. Зовні вірусна частка має зовнішню оболонку (ліпідний бішар) із вбудованими глікопротеїновими шипами, утвореними гемаглютиніном-нейрамінідазою (HN) та білком злиття – F. Під зовнішньою суперкапсидною оболонкою розміщений матриксний білок (M). F-білок, утворений протеолітичним розщепленням більшого поліпептиду-попередника, є важливим, оскільки він опосередковує злиття інфікованих клітин, які потім утворюють синцитії, характерні для інфекцій, викликаних вірусами цієї групи.

Класифікація

У родині *Paramyxoviridae* виділяють дві підродини *Paramyxovirinae* і *Pneumovirinae*.

Підродина *Paramyxoviridae*

1. *Respirovirus* (віруси парагрипу 1, 3).
2. *Rubulavirus* (вірус епідемічного паротиту, віруси парагрипу 2, 4а, 4б).
3. *Morbillivirus* (збудники кору).
4. *Henipavirus* – вірус *Nipah* і вірус *Hendra*.

Підродина *Pneumovirinae*.

1. *Pneumovirus* (респіраторно-синцитіальний вірус (RSV)).
2. *Metapneumovirus* – метапневмовірус людини (Human metapneumovirus).

Диференціація родів

Віруси парагрипу та вірус паротиту мають поверхневий гемаглютинін і нейрамінідазу, тоді як вірус кору має гемаглютинін, але не має нейрамінідази, а пневмовірус не має ні того, ні іншого. Крім того, вірус кору має гемолізін, яким не володіють інші, тоді як респіраторно-синцитіальний вірус (RS) має великий поверхневий глікопротеїн – G, який має подібну функцію прикріплення до клітин, як і гемаглютинін. Віруси парагрипу, епідемічного паротиту, кору та RS-інфекції є поширеними збудниками захворювань людини. На відміну від ортоміксовірусів, параміксовіруси з їх несегментованим геномом не можуть обмінюватися генетичною інформацією шляхом рекомбінації, а варіація залежить від мутаційних змін.

1.2.1 Збудники парагрипу

Парагрип (англ. *parainfluenza*) – антропонозна гостра респіраторна вірусна інфекція, яку зазвичай відносять саме до групи ГРВІ. Дане захворювання спричиняють віруси з родини *Paramyxoviridae*, роду *Respirovirus* (серотипи HPIV–1 та HPIV–3) та роду *Rubulavirus* (серотипи HPIV–2 та HPIV–4). Хвороба характеризується незначною чи помірно вираженою загальною інтоксикацією та ураженням верхніх дихальних шляхів, переважно гортані. У маленьких дітей є однією з основних причин розвитку важкого ускладнення – несправжнього крупу.

Життєвий цикл вірусу

У разі проникнення в організм вірус парагрипу, зв'язується HN-шипками із сіловою кислотою клітинної мембрани. Потім за допомогою F-білка оболонка вірусу зливається з мембраною клітини-господаря й нуклеокапсид проникає в цитоплазму клітини без утворення ендосом. Транскрипція, синтез білка та реплікація генома відбуваються безпосередньо в цитоплазмі клітини. Геном транскрибується в іРНК для синтезу вірусних білків та повноцінну плюс-матрицю для утворення РНК дочірніх віріонів. Дочірні геноми взаємодіють із L-, P- та NP-білками, унаслідок чого формуються нуклеокапсиди. Одночасно білки HN і F убудовуються в клітинну мембрану, а М-білок розміщується навпроти них із внутрішньої сторони клітинної мембрани. Надалі сформовані нуклеокапсиди оточуються суперкапсидною оболонкою попередньо модифікованої клітинної мембрани. Вихід віріонів з ураженої клітини здійснюється шляхом брунькування.

Епідеміологія

Джерелом інфекції при парагрипі є хворі люди з вираженими симптомами захворювання або безсимптомним перебігом інфекції. **Механізм зараження** – аерогенний,

основний *шлях передавання інфекції* – повітряно-краплинний.

Патогенез

Інкубаційний період триває від 1 до 7 діб. Вхідними воротами інфекції є слизові оболонки верхніх дихальних шляхів (глотки та гортані). У місці вхідних воріт вірус після адсорбції проникає в епітеліальні клітини респіраторного тракту, де розмножується й спричиняє загибель клітин та запалення. На тлі цього захворювання відзначається короткотривала вірусемія. Продукти розпаду клітин зумовлюють інтоксикацію організму. Захворювання може супроводжуватися бактеріальними ускладненнями. Вірусна інфекція парагрипу обмежується дихальними шляхами, на відміну від паротиту, який є системним захворюванням.

Імунітет. Після перенесеного захворювання розвивається нетривалий типоспецифічний імунітет. Можливі повторні захворювання.

Лабораторна діагностика

Остаточний діагноз ґрунтується на виділенні вірусу з відповідних зразків. Вірусологічний метод є найкращим методом діагностики. Для діагностики парагрипу використовують методи, зазначені нижче.

1. Експрес-метод – РІФ або ІФА, ПЛР – пряма ідентифікація вірусних антигенів у зразках.
2. Вірусологічний метод – накопичення та ідентифікація вірусу з матеріалу від пацієнта на культурі клітин нирок мавп.
3. Серологічний метод, що повинен ґрунтуватися на дослідженні парних сироватках і може бути перевірений за допомогою нейтралізації, твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) або реакції гальмування гемаглютинації (РГГА) або реакції зв'язування комплементу (РЗК).

Лікування

Із лікувальною метою парагрипу застосовують симптоматичні засоби (жарознижувальні та протикашльові засоби, а також вітамінні препарати).

Профілактика. Засоби специфічної профілактики парагрипу відсутні.

1.2.2 Вірус кору

Кір – гостре вірусне захворювання, спричинене вірусом роду *Morbillivirus* та характеризується катаральним запаленням слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, кон'юнктивітом, лихоманкою та плямисто-папульозним висипом на шкірі.

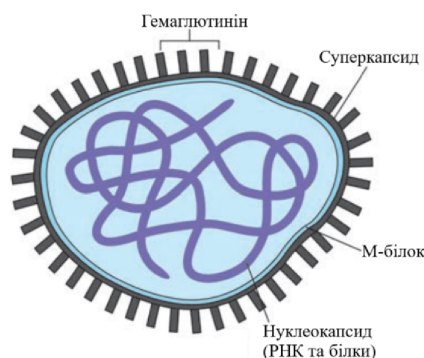


Рисунок 1.5 – Схематичне зображення будови вірусу кору

Вірус кору має загальну морфологію характерну для параміксовірусів (рис. 1.5):

зовнішній ліпідний бішар – суперкапсид, до складу якого включені білки гемаглютиніни (H) та білки злиття (F), які утворюють «шипи» на поверхні оболонки. F-білок також має гемолітичну активність. Під ліпопротеїновою оболонкою знаходиться М-білок. Нуклеокапсид має спіральний тип симетрії та складається з нуклеопротеїнів (N-білка), фосфопроєїну (Р-білка) та L-білка. Р- та L-білки асоційовані з РНК-залежною РНК-полімеразою.

Епідеміологія

Джерелом інфекції є хвора людина, яка виділяє вірус кору в зовнішнє середовище з останніх 2 днів інкубаційного періоду до 4-го дня після висипання. **Механізм передавання збудника** – аерогенний (повітряно-краплинний шлях). Особи, що не хворіли на кір і не вакциновані проти цього захворювання, є дуже сприйнятливими до кору впродовж усього життя та можуть захворіти в будь-якому віці.

Патогенез та клініка захворювання

Вхідними воротами на тлі кору є слизові оболонки дихальних шляхів і кон'юнктива очей. Вірус адгезується на слизовій оболонці, проникає в підслизовий простір і регіонарні лімфовузли, де фіксується і відбувається його первинна реплікація. Інкубаційний період при кору становить 9–11 днів. Із третьої доби інкубаційного періоду вірус проникає до крові – розвивається первинна віремія. Із крові вірус потрапляє в селезінку, печінку, кістковий мозок, інфікує мононуклеари та лімфоцити. Із сьомої доби інкубаційного періоду розвивається повторна віремія, що призводить до фіксації вірусу в епітеліальних клітинах шкіри, дихальних шляхів, кон'юнктиви ока, кишківника з розвитком дистрофічних змін. Клінічно це виявляється катаром слизових оболонок. Після проникнення вірусу в епітелій респіраторного тракту утворюються багатоядерні гігантські клітини (клітини Уортона – Фінкельдея) внаслідок злиття інфікованої клітини з неінфікованими клітинами (рис. 1.6), що зникають у досить короткий час. Вірус кору призводить до дистрофії клітин усіх слизових оболонок.

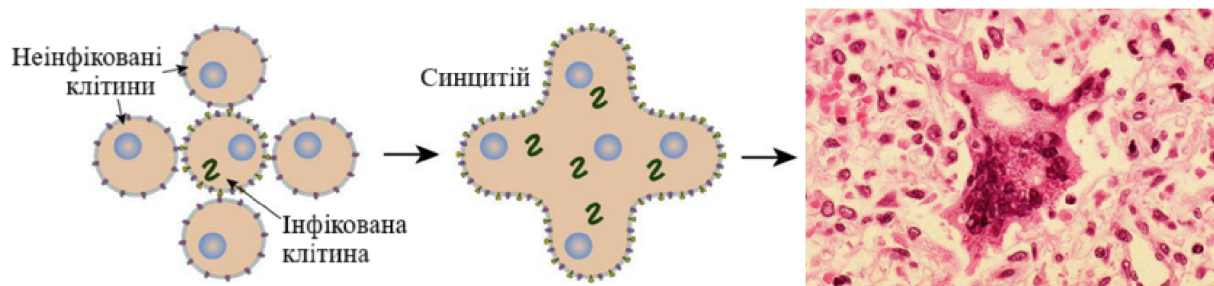


Рисунок 1.6 – Схематичне зображення утворення синцитію на тлі кору

Тривалість вторинної вірусемії становить 4–7 днів. У цей час уражається ендотелій капілярів, унаслідок чого виникає шкірна висипка (рис. 1.7), яка є результатом ексудації плазми з ендотелію капілярів епідермісу й локального некрозу клітин ендотелію.



Рисунок 1.7 – Висипання на шкірі на тлі кору

Крім деструкції клітин слизових оболонок, уражаються Т-лімфоцити, що призводить до лімфоцитопенії. Також порушується функція моноцитів, що призводить до змін у синтезі інтерлейкінів, фактору некрозу пухлин, молекул гістосумісності, пригнічення презентації антигенів Т-лімфоцитам. Ці зміни в клітинах імунної системи призводять до імуносупресії, зниження клітинного імунітету, що створює умови для розвитку вторинних бактеріальних ускладнень. Т-клітинний імунодефіцит особливо виражений у дітей віком до 3-х років і зберігається впродовж 25–30 днів після перенесеного захворювання.

У клінічній картині типової корової інфекції виділяють **4 періоди**: інкубаційний, продромальний (катаральний), висипання та пігментації. **Інкубаційний період** при коровій інфекції становить 9–11 днів. Початок захворювання характеризується кашлем, нежитом, кон'юнктивітом, підвищенням температури тіла до 38–39 °С.

Катаральний період триває 2–4 дні. У цей період (за добу до появи шкірного висипу) на слизовій оболонці щік з'являються дрібні плями діаметром близько 1 мм (плями Філатова – Копліка), оточені червоним ореолом (рис. 1.8). Вони є дрібними білястими, такими, що злегка підносяться над рівнем слизової оболонки плямами, оточеними вузькою червонуватою облямівкою, і міцно сидять на слизистій оболонці. На вигляд нагадують манну крупу або висівки.



Рисунок 1.8 – Плями Філатова – Копліка на слизовій оболонці щіки

Період висипань. Коровий висип характеризується етапністю висипання (рис. 1.7): у 1-й день елементи висипу з'являються на обличчі, шії; на 2-й день – на тулубі, руках і стегнах; на 3-й день висип з'являється на руках і стопах, а на обличчі починає бліднути. Інтенсивні елементи висипу локалізовані на обличчі, шії та верхній частині тулуба. Самі висипання складаються з невеликих папул, діаметром близько 2 мм, оточених неправильної форми плямою, діаметром більше 10 мм. Елементи висипу схильні до злиття, утворюючи складні фігури з фестончатими краями. Проте, навіть при значному висипанні можна виявити ділянки абсолютно нормальної шкіри. У деяких випадках на тлі корового висипу можна відмітити крововиливи (петехії).

Через 3–4 дні елементи висипу бліднуть, на їх місці залишаються бурі плями – пігментація, особливо виражена та тривала за наявності геморагічних перетворень висипу. У місці висипу (на обличчі й тулубі) надалі спостерігається висівковоподібне лущення.

За важкістю перебігу виділяють легкі, середньої тяжкості та важкі форми кору. За легкої форми стан хворого задовільний, температура тіла субфебрильна або підвищена до 38,5 °С. Висип неяскравий, нерясний, макуло-папульозного характеру, зі слабо вираженою тенденцією до злиття та блідою пігментацією. У разі середньоважкої форми виражений синдром інтоксикації, самопочуття хворого значно порушується, виникає блювота, зниження апетиту, температура тіла підвищується до 38,6–39,5 °С; висип рясний, яскравий, великий плямисто-папульозний, схильний до злиття. За важкої форми синдром інтоксикації значно

виражений, можливі судоми, втрата свідомості, повторна блювота, температура тіла підвищується до 39,5–40,0 °С.

Ускладнення

1. Вірус кору може спричиняти ускладнення (круп, бронхіт). Також вони можуть бути викликані вторинною бактеріальною інфекцією (пневмонія, середній отит). Інтерстиціальна гігантоклітинна пневмонія, яка найчастіше розвивається в осіб з імунодефіцитами (в онкологічних хворих вона виявляється у 50–60 %, у ВІЛ-інфікованих – у 60–82 %), має важкий перебіг, супроводжується ядухою, у легенях виявляються інфільтративні зміни, у мокроті можна виявити багатоядерні гігантські клітини.

2. Посткоровий енцефаліт: найбільш серйозним ускладненням є менінгоенцефаліт. У багатьох, хто вижив, спостерігаються неврологічні наслідки.

3. На тлі кон'юнктивіту який є обов'язковим проявом кору, у деяких хворих, крім кон'юнктиви, може уражатися й рогівка. Кератокон'юнктивіт є ускладненням, яке іноді може призвести до сліпоти.

4. Підгострий склерозуючий паненцефаліт (ПСПЕ, *Subacute sclerosing panencephalitis* (SSPE)). Рідкісним пізнім ускладненням є ПСПЕ, який є надзвичайно серйозним, дуже пізнім неврологічним продовженням кору, що вражає приблизно кожного сьомого з 1 мільйона пацієнтів. ПСПЕ – повільна вірусна інфекція з високою летальністю внаслідок ураження нервової системи із загибеллю нейронів та розвитком рухових і психічних порушень. Захворювання розвивається через 10–12 років після кору та обумовлено персистенцією вірусу в клітинах нейроглії без формування повноцінних віріонів. У дефектних віріонах порушується формування оболонки, змінюється F-білок, відсутній М-білок, тому в клітинах нейроглії накопичується велика кількість нуклеокапсидів. У крові та лікворі хворих на ПСПЕ виявляються протикорові антитіла в титрі до 1:16000, а в клітинах мозку – вірусні нуклеокапсиди.

5. До рідкісних ускладнень належать міокардит, гепатит, гломерулонефрит. Ризик ускладнень вищий серед дітей віком до 5 років і в дорослих віком понад 20 років.

Імунітет

Після перенесеного захворювання залишається довічний імунітет. У людей, які перехворіли на кір, з'являються антитіла до вказаних вірусів – комплементозв'язуючі й антигемаглютиніни. Протикорові антитіла класу IgG проникають через плаценту в організм плоду та захищають новонароджених впродовж 6 місяців. Повторні захворювання на кір трапляються рідко. Імунітет після щеплень більш короточасний (через 10 років після щеплення лише у 36 % вакцинованих зберігаються захисні титри антитіл).

Мікробіологічна діагностика

Вірусологічний метод діагностики застосовують в окремих випадках. Досліджуваний матеріал – виділення носоглотки, зскрібки зі шкіри з ділянки висипу, кров, сеча, у летальних випадках – мозкова тканина. Матеріалом інфікують культури клітин, індикацію вірусу проводять за характерною цитопатичною дією або в РГА з еритроцитами мавпи. Ідентифікацію вірусу проводять із застосуванням РН або РЗГА зі специфічною сироваткою.

Експрес-діагностика ґрунтується на виявленні специфічного антигена вірусу в РІФ, ПЛР, а також гігантських багатоядерних клітин (рис. 1.6) у мазках-відбиках або в змивах із носоглотки. Для серологічної діагностики використовують ІФА, РН, РЗК, РГГА.

На сьогодні найбільш доцільним є метод ІФА для виявлення в досліджуваному матеріалі антитіл до вірусу кору (IgM, IgG), а також ПЛР для виявлення генома вірусу в досліджуваному матеріалі.

Лікування симптоматичне. Протикоровий імуноглобулін володіє лише профілактичною дією. Під час появи клінічної симптоматики він ніякого ефекту не дає.

Специфічна профілактика

Вакцини проти кору містять живий ослаблений вірус. Штам вірусу залежить від фірми-виробника (Л-16, Едмонтон, Шварц). Усі вакцинні віруси кору належать до одного генотипу – генотипу А. Є дані, що вакцини генотипу А захищають проти будь-якого із 23 відомих генотипів збудника, оскільки всі вони представлені єдиним серотипом. Вакцини проти кору випускають у вигляді моновакцин (наприклад, ЖКВ) та полівалентних вакцин. Існують комбіновані вакцини проти кору та краснухи (КК), кору, епідемічного паротиту й краснухи (КПК), а також чотиривалентна вакцина, що на додаток містить вітрянковий компонент. Вакцина однаково ефективна в усіх лікарських формах. Вакцинацію проводять **планово згідно з Національним календарем щеплень**. Рівень сероконверсії після однієї дози вакцини становить 95 %, після другої – майже 99 %. У результаті вакцинації проти кору в організмі відбувається інапарантний інфекційний процес (легка інфекція). Антитіла до вірусу кору виробляються приблизно в 95 % дітей, вакцинованих у віці 12 місяців, і 98 % дітей, вакцинованих у віці 15 місяців. Протипоказами до вакцинації: алергічні реакції на вакцину або її компоненти в анамнезі (алергія у вигляді анафілаксії на білок курячого яйця, неоміцин або канаміцин, желатин), імунодефіцитні стани (потенційний ризик тяжкої інфекції, спричиненої вакцинним вірусом), вагітність (теоретичний ризик ураження плода).

Профілактика контактних осіб. Після контакту із хворим на кір не імунним контактним особам рекомендована **екстрена активна й пасивна імунопрофілактика**.

Екстрена активна імунопрофілактика полягає у введенні вакцини впродовж перших 72 годин після контакту дітям віком понад 12 місяців, підліткам і дорослим, які не хворіли та не були не щепленим проти кору, дітям віком понад 12 місяців за відсутності протипоказань.

Екстрена пасивна імунопрофілактика імуноглобуліном упродовж перших 6 днів після контакту показана особам, не щепленим проти кору та мають протипоказання до екстреної вакцинопрофілактики, особливо категоріям із високим ризиком ускладнень (діти з імунодефіцитом, особи, які отримують хіміо- або радіотерапію тощо).

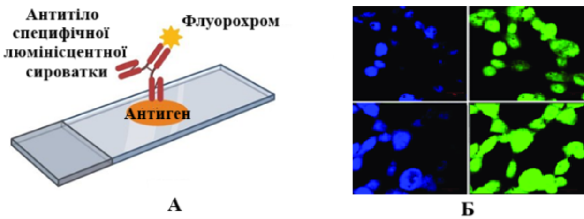
Згідно з рекомендаціями Американської академії педіатрії, застосовують 10–18 % розчин нормального людського імуноглобуліну в дозі 0,25–0,5 мл/кг. Імуноглобулін вводять внутрішньом'язово в об'ємі не більше ніж 15 мл і не більше ніж 5 мл в одну ділянку. Його застосування з метою профілактики захворювання найбільш ефективно впродовж 3 днів від моменту контакту. Згідно з інструкцією до імуноглобуліну вітчизняного виробника, зареєстрованого в Україні, доза імуноглобуліну для внутрішньом'язового введення становить 1,5–3 мл.

Для пасивної профілактики кору в імуноскомпрометованих осіб та не імунних вагітних жінок можливо використовувати внутрішньовенний імуноглобулін в дозі 400 мг/кг. Подальшу вакцинацію проти кору потрібно планувати не раніше ніж через 3 міс після введення імуноглобуліну.

Вакцинація осіб, які перехворіли, неефективна, але безпечна. Тому, якщо є сумніви щодо перенесеного захворювання в анамнезі, доцільно проводити щеплення. Потрібно враховувати, що розмаїття форм кору завжди створює можливість помилки під час діагностики. Серологічне дослідження – єдиний метод, який достовірно підтверджує перенесене захворювання, але масове його проведення є занадто дорогим і майже непотрібним.

Таблиця 1.2 – Інфекції з переважанням повітряно-краплинного механізму передавання в питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
У вірусологічній лабораторії проведено зараження курячих ембріонів змивом з носоглотки хворого на гостру респіраторну інфекцію. Вірусолог виділив вірус, який спричинив аглютинацію 1 % зависі курячих еритроцитів. Який вірус виділив вірусолог? А. Вірус грипу. В. Вірус респіраторно-синцитіальної інфекції. С. Вірус парагрипу. D. Риновірус. Е. Аденовірус	Вірус грипу Віруси грипу мають суперкапсидні антигени – гемаглютиніни (Н) тримерної структури. Кожна з трьох субодиниць зі свого боку складається з двох ланцюгів – важкого та легкого. Гемаглютинін взаємодіє з клітинним рецептором (сілової кислотою), сприяє проникненню вірусу в клітину шляхом злиття суперкапсидної оболонки з клітинною мембраною та роздягання вірусу. У вірусу грипу виявлено 18 варіантів гемаглютиніну (від Н1 до Н18). Даний антиген (Н) призводить до склеювання еритроцитів людини, морських свинок, курей та ін., за рахунок присутності сілових кислот на поверхні еритроцитів, що є необхідною умовою адсорбції на них вірусів грипу. Саме тому на етапі індикації вірусологічного методу використовують реакцію гемаглютинації з 1 % зависсю курячих еритроцитів. ----- Позитивний результат ----- ----- Негативний результат ----- Рисунок 1.9 – Принцип реакції гемаглютинації При позитивному результаті реакції на дні лунки формується осад із фестончастими краями («перевернута парасолька»), що покриває все дно лунки. При негативному результаті еритроцити утворюють щільний осад із рівними краями («гудзик»). Такий самий осад повинен бути в контролі

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
У дитячому садку епідеміолог зареєстрував спалах гострої респіраторної інфекції. Для підтвердження діагнозу «грип» вірусолог провів експрес-діагностику матеріалу, що ґрунтується на виявленні в досліджуваному матеріалі (змиві з носоглотки) специфічного вірусного антигена. Яку реакцію застосував вірусолог? А. Реакцію імунофлуоресценції. В. Реакцію зв'язування комплементу. С. Реакцію аглютинації. D. Реакцію преципітації. Е. Реакцію опсонізації	Реакція імунофлуоресценції У цьому прикладі експрес-діагностика ґрунтується на виявленні вірусного антигена за допомогою РІФ (реакції імунофлуоресценції). РІФ або метод флуоресціювальних антитіл (МФА) дозволяє виявити антигени вірусу грипу через 2–3 години після відбору досліджуваного матеріалу. Для цього готують препарати на склі та обробляють їх гіперімунами люмінесцентними сироватками. Дослідження проводять із використанням люмінесцентного мікроскопа. Уражені вірусом клітини мають специфічне світіння.  Рисунок 1.10 – Реакція імунофлуоресценції: А– принцип реакції; Б – результат
Вірус грипу містить внутрішні антигени: нуклеопротейні (NP), полімеразні (P1, P2, P3), матриксний білок (M) та зовнішні антигени – гемаглютинін (H) та нейрамінідазу (N). Яким антигенам належить основна роль у створенні імунітету проти грипу? А. Матриксному білку. В. Нуклеопротейним антигенам. С. Гемаглютиніну та нейрамінідазі. D. Полімеразним білкам. Е. Нейрамінідазі	Гемаглютиніну та нейрамінідази Потрібно зазначити, що після перенесеного грипу формується стійкий тип-, підтип- та варіанто-специфічний імунітет, який забезпечується клітинними та гуморальними чинниками захисту. Основна роль у формуванні імунітету належить зовнішнім антигенам вірусу (гемаглютиніну – H та нейромінідазі – N). H – основний специфічний антиген, який відіграє ключову роль в адсорбції вірусу на клітинах організму-господаря та викликає утворення віруснейтралізуючих антитіл. N викликає утворення антитіл, які частково нейтралізують вірус
Під час обстеження лікарем хворої людини на основі клінічних даних був поставлений діагноз парагрип. Яким із перелічених способів може передаватися це захворювання?	Повітряно-краплинний Парагрип – інфекційне захворювання з повітряно-крапельним шляхом передачі, при якому джерелом інфекції є хворі з типовими та стертими формами хвороби, які контагіозні

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
А. Повітряно-крапельний. В. Трансмісивний. С. Через укуси тварин. D. Фекально-оральний. Е. Парентеральний	впродовж тижня
У дитини 7 років підвищилася температура тіла до 39 °С, з'явилися нежить, кон'юнктивіт і кашель. На шкірі відзначалися великоплямисті висипи, під час огляду порожнини рота спостерігалися білуваті висипи на слизовій оболонці щік. Раптово з'явилося важке дихання з ознаками асфіксії, унаслідок чого настала смерть. Який діагноз найімовірніший? А. Грип. В. Дифтерія. С. Скарлатина. D. Кір. Е. Менінгококовий назофарингіт	Кір Згідно з умовою ситуаційної задачі в дитини 7 років спостерігаються такі симптоми: гарячка до 39 °С, катаральні симптоми (нежить, кашель, кон'юнктивіт), плямисто-папульозний висип на шкірі, білуваті висипи на слизовій щік (плями Копліка – характерна ознака кору), а згодом – асфіксія та смерть. Асфіксія, як ускладнення можливо виникла через обструкцію дихальних шляхів на тлі корової пневмонії або ларинготрахіїті. Саме тому, найімовірніший діагноз «кір»
У дитячому колективі проведено планову вакцинацію проти кору. Яким методом можна перевірити ефективність проведеної вакцинації? А. Серологічний. В. Вірусологічний. С. Алергопроба. D. Біологічний. Е. Вірусоскопічний	Серологічний Проти багатьох збудників інфекційних хвороб імунітет знижується після природного інфікування. Тривалість імунітету, який забезпечується вакцинацією, залежить від низки факторів, зокрема від самої вакцини. Імуногенність вакцини є показником імунної відповіді на вакцину та зазвичай передбачає вимірювання специфічних антитіл у крові серологічним методом. Титри антитіл після щеплення значно нижчі, ніж після перенесеного захворювання, але визначаються впродовж щонайменше 20 років
У сироватці крові новонародженого виявлено антитіла до вірусу кору. Про наявність якого імунітету це може свідчити? Природний активний. Штучний пасивний. Природний пасивний. Штучний активний.	Природний пасивний У цьому прикладі наявність антитіл до вірусу кору в сироватці крові новонародженого, який не мав природного контакту зі збудником інфекційного захворювання, як наведено в ситуаційній задачі, є ознакою природного пасивного імунітету. Природний пасивний імунітет має новонароджений організм,

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
Спадковий, видовий	набуваючи його від матері в період внутрішньоутробного розвитку шляхом трансплацентарного проходження антитіл (IgG) від матері до її плоду під час вагітності

Тема 2

Збудники герпесвірусних інфекцій

Віруси герпесу людини поширені по всьому світу, і більше 90 % дорослих інфіковані одним або кількома вірусами HHV (*human herpesviruses*). Родина *Herpesviridae* містить кілька найважливіших патогенів для людини та містить понад сто видів ДНК-вмісних вірусів, які вражають людей і тварин. Деякі мають широкий діапазон клітин-господарів, тоді як інші мають вузький діапазон клітин-господарів.

Капсид вірусу герпесу ікосаедричний, складається з 162 капсомери, що містить лінійний дволанцюговий геном ДНК. Нуклеокапсид оточений ліпідною оболонкою, що формується із модифікованої ядерної мембрани клітини-господаря, через яку «голі» віріони брунькуються під час реплікації. Суперкапсидна оболонка містить поверхневі шипи довжиною близько 8 нм. Між оболонкою та капсидом розміщена аморфна структура – тегумент, що містить кілька білків (рис. 2.1). Герпесвіруси розмножуються в ядрі клітини-господаря. Вони утворюють внутрішньоядерні (*Lipschutz*) тільця Кауді типу. Як і інші віруси із суперкапсидною оболонкою, герпесвіруси сприйнятливі до розчинників жиру, таких як спирт, ефір, хлороформ і жовчні солі. Вони термолабільні та зберігаються за температури 70 °C.

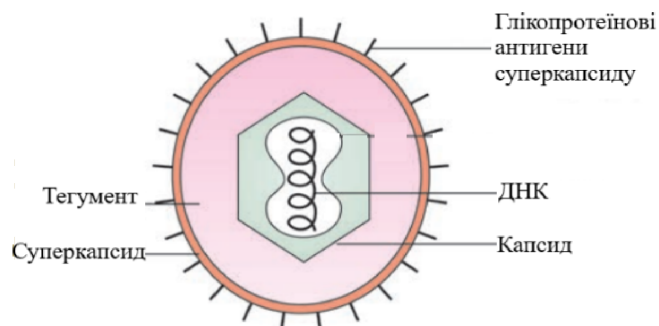


Рисунок 2.1 – Схематичне зображення будови герпесвірусів

За даними ВООЗ, смертність від герпесвірусних інфекцій серед вірусних захворювань знаходиться на другому місці (15,8 %) після вірусних гепатитів (35,8 %).

Усі герпесвіруси об'єднані в родину *Herpesviridae*, що поділяється на 3 підродини, залежно від типу клітин у яких відбувається інфекційний процес, особливостей репродукції вірусу, структури генома, молекулярно-біологічних та імунологічних особливостей: α , β та γ (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Класифікація вірусів герпесу людини

Підродина	Рід	Віруси	Тип інфікованих клітин	
			Літична інфекція	Латентна інфекція
<i>Alphaherpesvirinae</i> (α-герпесвіруси)	Віруси простого герпесу (<i>Simplexvirus</i>)	Вірус простого герпесу 1-го типу – ВПГ-1 (<i>Herpes simplex virus</i> type 1, HSV-1)	Епітеліальні клітини	Нейрони
		Вірус простого герпесу 2-го типу – ВПГ-2 (<i>Herpes simplex virus</i> type 2, HSV-2)		
	Віруси вітряної віспи оперізувального герпесу (<i>Varicellovirus</i>)	<i>Human herpesvirus</i> type 3, HHV-3 або <i>Varicella-zoster virus</i>		
<i>Bethaherpesvirinae</i> (β-герпесвіруси)	Цитомегаловірус (<i>Cytomegalovirus</i>)	Цитомегаловірус (<i>Cytomegalovirus</i> type 5, CMV)	Макрофаги, лімфоцити, епітеліальні клітини	Макрофаги, лімфоцити, епітеліальні клітини
	Віруси, що утворюють розеоли (<i>Roseolovirus</i>)	Вірус герпесу людини 6 типу – ВПГ-6 (<i>Human herpesvirus</i> type 6, HHV-6)	CD4+-лімфоцити	Моноцити, макрофаги
		Вірус герпесу людини 7 типу – ВПГ-7 (<i>Human herpesvirus</i> type 7, HHV-7)		
<i>Gammaherpesvirinae</i> (γ-герпесвіруси)	Лімфотропні віруси (<i>Lymphocryptovirus</i>)	Вірус Епштейна – Барр – Epstein – Barr virus, EBV (<i>Human herpesvirus</i> type 4, HHV-4)	В-клітини, епітеліальні клітини	В-клітини
	Вірус, асоційований із саркомою Капоші (<i>Rhadinovirus</i>)	Вірус герпесу людини 8 типу – ВПГ-8 (<i>Human herpesvirus</i> type 8, HHV-8)	Лімфоцити, плазматичні дендритні клітини	Лімфоцити, дендритні клітини

Представники підродини *Alphaherpesvirinae* характеризуються коротким циклом репродукції із цитопатичним ефектом у клітинах інфікованих культур; патогенні для більшості господарів. Здебільшого віруси персистують у центральній нервовій системі (ЦНС) – у сенсорних гангліях, підтримуючи латентну інфекцію, що нерідко проявляється захворюванням, яке періодично загострюється.

Віруси підродини *Betaherpesvirinae* відрізняються чітко вираженою патогенністю для більш вузького кола господарів, менш вираженою цитопатичністю відносно клітин, тривалим циклом реплікації; спричинюють маніфестну й латентну інфекцію в слинних залозах, нирках та інших органах; можуть бути причиною генералізованого ураження в новонароджених дітей і дорослих на тлі імунодефіцитних станів.

Характерною ознакою вірусів підродини *Gammapherpesvirinae* є їх тропізм до В- та Т-лімфоцитів, але репродукуються вони здебільшого в В-клітинах, у яких вони здатні тривало персистувати. Ці віруси нерідко є причинами тяжких смертельних лімфом, лейкемій, розвитку яких сприяють додаткові фактори – екзогенні, генетичні та інші.

2.1 Віруси простого герпесу

Існує два різних віруси простого герпесу: тип 1 і тип 2 (ВПГ-1 і ВПГ-2) (табл. 2.1). Їх відмінність полягає в способі передавання. Джерелом інфекції є інфікована людина (хвора або вірусоносії). Потрібно зазначити, що первинне інфікування ВПГ-1 зазвичай відбувається в ранньому віці – від 6 місяців до 2 років (до 6 місяців організм дитини захищений антитілами матері). Основний шлях передавання ВПГ-1 – контактний (наприклад, під час поцілунків). Крім того, вірус рідко може передаватися повітряно-краплинним шляхом. У разі повітряно-краплинного інфікування первинна репродукція вірусу проходить у клітинах епітелію слизової оболонки рота, при контактному – у клітинах шкіри або кон'юнктиві очей. Генералізована інфекція спричинена тим, що вірус лімфатичними судинами може потрапити до крові. Вірус персистує в гангліях трійчастого нерва. Інфікування ВПГ-1 клінічно проявляється у вигляді уражень шкіри обличчя, слизових оболонок порожнини рота, очей, геніталій, може викликати неонатальний герпес. Відомі також випадки генітальної інфекції, спричиненої ВПГ-1, після орального статевого акту, а також перинатальне інфікування під час проходження плода пологовыми шляхами інфікованої матері. Внутрішньоутробне інфікування спостерігається рідко.

ВПГ-2, який спричиняє генітальний герпес, передається статевим шляхом, під час пологів (контакт із пологовыми шляхами матері), трансплацентарно або висхідним шляхом через цервікальний канал у порожнину матки, можливий також трансфузійний або парентеральний шлях передавання. Інфікування одним типом вірусу не перешкоджає інфікуванню іншими.

Патогенез

Механізми патогенезу герпетичної інфекції, викликаной ВПГ-1 і ВПГ-2 дуже схожі. Обидва віруси спочатку інфікують і розмножуються в мукоепітеліальних клітинах, а потім формують латентну інфекцію в нервуючих нейронів. Вхідними воротами інфекції є шкіра та слизові оболонки, у яких вірус також розмножується призводячи до лізису клітин та утворення везикул (рис. 2.2).



Рисунок 2.2 – Клінічні прояви герпесвірусної інфекції, спричиненої ВПГ-1 (везикули)

Через деякий час верхівка везикули розкривається та формується виразка, що надалі покривається скоринкою та гоїться без рубцювання. Після цього вірус спричиняє латентну інфекцію, на тлі якої збудник мігрує по нервових закінченнях у регіонарні ганглії: ВПГ-1 – у ганглій трійчастого нерва, а ВПГ-2 – у попереково-крижові. У цих гангліях вірусна ДНК існує у вигляді автономних кільцевих ДНК. У латентний період HSV-геном перебуває в неактивному стані. Вірусоносійство (латентна форма) – специфічна особливість герпетичної інфекції.

Зниження напруженості імунітету, яке може бути спровоковано різними факторами (стресом, гормональними порушеннями, інтеркурентними інфекціями, впливом ультрафіолетового опромінення, проведенням імуносупресивної терапії) призводить до реактивації вірусів та виникнення рецидиву хвороби. Активація вірусів пов'язана з недостатньою активністю макрофагів, Т-лімфоцитів-хелперів, цитотоксичних лімфоцитів, а також зі зменшенням синтезу медіаторів імунітету, зокрема інтерферонів, інтерлейкінів. Тяжкий перебіг герпетичної інфекції часто спостерігається в дітей із дефіцитом клітинної ланки імунітету. На тлі рецидивуючого герпесу вірусні частинки центробіжними нейронами досягають нервових закінчень, звідки проникають в ендотелій капілярів шкіри та епітеліальні клітини, репродукуються в них і призводять до формування везикул. Середній інтервал між дією стрес-факторів та проявом клінічних симптомів становить від 2 до 5 днів. Латентна герпесвірусна інфекція як результат ухилення вірусу від імунної відповіді є безсимптомною, реалізується в імунокомпетентному організмі людини під тиском імунного нагляду, може бути довічною та не потребує лікування.

Клінічні прояви інфекції, обумовленої ВПГ, дуже різноманітні та залежать від локалізації патологічного процесу, його поширеності, стану імунної системи та антигенного типу вірусу. Так, найважчий перебіг захворювання відзначається після первинного інфікування, тоді коли ще відсутні специфічні антитіла до вірусу герпесу в дітей раннього віку з незрілою імунною системою, а також при імунодефіцитних станах різного генезу. Інкубаційний період інфекцій спричинених ВПГ-1 та ВПГ-2 становить від 2 до 14 днів. Як уже було зазначено, існують два типи вірусу, які визначають відповідні види патологічного процесу та клінічні прояви інфекції. Загальною ознакою при всіх клінічних формах герпесної інфекції є утворення пухирців і лихоманка. Пухирцеві висипання (везикули) розміщені на межі шкіри та слизових оболонок: на губах, носі, під язиком, на статевих органах. Захворювання може мати легкий перебіг, але іноді розвиваються тяжкі форми множинного ураження органів і тканин (системне захворювання). Більшість первинних і рецидивуючих захворювань є безсимптомними або супроводжуються незначними ураженнями.

ВПГ-1 викликає:

1) герпетичний гінгівостоматит, при якому утворюються бляшки, афти (виразково-пухирцеві ураження слизових оболонок), часто супроводжується лихоманкою. Одужання відбувається зазвичай на 7–10 добу. Рецидиви часті після переохолодження, іноді носять

генералізований характер;

2) герпетичний кератит, який супроводжується утворенням виразок рогівки, особливо в ділянці зіниці. Рецидиви можуть призводити (зазвичай у ранньому дитинстві) до незворотної втрати зору.

ВПГ-2 викликає:

1) генітальний герпес, що супроводжується виразковими ураженнями зовнішніх статевих органів як чоловіків, так і жінок, нездужанням, лихоманкою;

2) герпетичний менінгоенцефаліт, що супроводжується демієлінізацією. Мієлін – ліпоїдно-білкова речовина, що становить оболонку нервового волокна і його руйнування призводить до психічних і неврологічних порушень;

3) герпес новонароджених – тяжке генералізоване ураження (уражається печінка, інші внутрішні органи, шкіра, ЦНС), що відрізняється високою смертністю і важкими неврологічними або очними розладами, каліцтвами.

Імунітет

У противірусному захисті беруть участь фактори вродженого імунітету: макрофаги та інші клітини-продуценти інтерферонів (ІФН) α . Специфічна імунна відповідь проти ВПГ формують цитотоксичні Т-лімфоцити та В-лімфоцити, які відповідають за синтез специфічних антитіл, що блокують реплікацію вірусу. При первинній імунній відповіді з'являються типоспецифічні віруснейтралізуючі антитіла класу IgM, які в разі інфекції, спричиненої ВПГ-2, нейтралізують віруси обох серотипів. При вторинній імунній відповіді накопичуються IgG до тих самих серотипів. Наявність у сироватці крові антитіл одночасно з вірусами герпесу свідчить про тривале вірусоносіцтво. У здорових осіб антитіла до ВПГ-1 виявлені в 90 % випадків. Потрібно відзначити, що антитіла не можуть забезпечити захист від наступних рецидивів інфекції, оскільки вірус персистує в нейронах, куди гуморальним факторам імунітету немає доступу, саме тому за умови наявності стрес-факторів відбувається реактивації вірусу та знов виникає рецидив.

Лабораторна діагностика

Залежно від клінічних проявів герпетичної інфекції, спричиненою ВПГ, матеріалом для дослідження можуть служити вміст везикул, кірочки, слина, спинно-мозкова рідина, згустки крові, мазки з виразок слизової оболонки ротової порожнини, статевих органів, зскрібок із рогівки ока, мазки з ділянок ураження іншої локалізації, аутопсійний та біопсійний матеріал. Найбільш чутливий та специфічний метод діагностики – вірусологічний – виділення та ідентифікація виділеного патогену в культурі клітин або на ХАО курячого ембріона.

Для експрес-діагностики застосовують пряму РІФ із протигерпетичною флуоресціювальною сироваткою.

Також застосовують молекулярно-генетичний метод – ПЛР, яка за чутливістю та специфічністю не поступається методу виділення та ідентифікації вірусу в біологічних системах.

Серологічні методи діагностики герпетичних інфекцій, спричинених ВПГ, ґрунтуються на виявленні специфічних антитіл до ВПГ-1/2 в сироватці крові пацієнта за допомогою ІФА, РН, РЗК.

Лікування

Лікування хворих із герпетичною інфекцією проводять із застосуванням противірусних препаратів, наприклад, чотирьох близьких за структурою ациклических аналогів аномальних нуклеозидів – ацикловір, пенцикловір, валацикловір, фамцикловір. У разі наявної герпетичної інфекції, де збудник володіє резистентністю до ацикловіру, призначають

фоскарнет. Крім того, з метою комплексної терапії хворих із герпетичними інфекціями долучають засоби імунно- та інтерферонозамісної терапії, індуктори інтерферону, імуномодулятори та адаптогени з метою нормалізації клітинної та гуморальної ланок імунітету.

Вакцини проти HSV-інфекції

Дотепер не одержано жодної ефективної профілактичної вакцини. Труднощі розроблення такої вакцини пов'язані з властивістю HSV перебувати в латентному стані без системної віремії. Тому навіть активне продукування специфічних антитіл не запобігає подальшому рецидиву. HSV має механізми ухилення від імунного нагляду.

2.2 Збудник інфекційного мононуклеозу

Інфекція, спричинена вірусом Епштейна – Барр (ВЕБ-інфекція, англ. *VEB-infection*) – поширене антропонозне герпесвірусне захворювання, що найчастіше має перебіг у вигляді **інфекційного мононуклеозу**, але може супроводжуватися й іншими проявами внаслідок пригнічення імунної системи пацієнта (хронічний перебіг), а також асоціюється з низкою онкологічних (назофарингіальна карцинома), переважно лімфопроліферативних захворювань (лімфома Беркитта) та автоімунною патологією.

За останні 10 років інфікованість населення ВЕБ у світі збільшилася в декілька разів і варіює від 90 до 100 %. За даними епідеміологічних досліджень 90 % осіб, що досягли повноліття, інфікуються ВЕБ.

ВЕБ – класичний представник роду *Lymphocryptovirus*, який має виражені онкогенні властивості та проявляє тропізм до Т- та В-лімфоцитів. В антигенній будові ВЕБ наявні капсидний, ядерний, ранній та мембранний антигени. Час появи та біологічна значущість цих антигенів неоднакова. Появу специфічних антитіл до певних антигенів ВЕБ використовують як серологічні маркери діагностики різних клінічних варіантів захворювання, спричинених цим вірусом.

Епідеміологія

Джерелом інфекції є хворі люди, зокрема зі стертим перебігом. ВЕБ виділяється зі слизом із носоглотки та слиною. Потрібно зазначити, що виділення вірусу триває впродовж 18 місяців від початку хвороби. Передавання вірусу відбувається повітряно-краплинним шляхом через слину, часто під час поцілунків, нерідко через іграшки, контаміновані слиною хворого або вірусоносія. Крім того, можливі гемотрансфузійний та статевий шляхи передачі. Описані також випадки вертикального передавання ВЕБ від матері до плоду.

Патогенез

У патогенезі інфекційного мононуклеозу є те, що ВЕБ проникає в епітеліальні клітини, В-лімфоїдну тканину ротоглотки, а потім поширюється по всій лімфатичній системі. Основною особливістю ВЕБ є його здатність призводити не до лізису чи апоптозу клітин, а до їх проліферації. Після первинного інфікування до процесу залучається приблизно 20 % циркулюючих В-лімфоцитів. Реплікація ВЕБ в організмі людини та формування імунної відповіді після інфікування можуть мати безсимптомний характер або проявлятися помірними катаральними симптомами з боку верхніх дихальних шляхів.

Інкубаційний період варіює в межах 6–40 днів. Вважають, що первинне інфікування ВЕБ, що міститься в слині, вражає орофарингеальні В-лімфоцити в криптах мигдаликів. У разі високої інфікувальної дози збудника та наявного імунodefіцитного стану в пацієнта може

розвинулася клінічна картина інфекційного мононуклеозу. Клітинні фактори вродженого імунітету, такі як NK-клітини та цитотоксичні Т-лімфоцити призводять до руйнації інфікованих В-лімфоцитів, що супроводжується збільшенням кількості атипичних лімфоцитів (мононуклеарів). На цьому етапі з'являються у високому титрі гетерофільні антитіла, що не спостерігається в разі іншої етіології інфекційного мононуклеозу та хронічній стадії. Важливе значення має присєднання вторинної бактеріальної мікрофлори, особливо в ротоглотці.

На 1-му тижні захворювання з'являються антитіла до структурних білків ВЕБ, що разом із клітинними реакціями може призвести до елімінації від вірусу. Але неефективність Т-клітинної ланки імунітету може зі свого боку призвести до надмірної та неконтрольованої В-клітинної та епітеліоїдної проліферації, що зі свого боку призводить до злоякісних новоутворень. В інших випадках повна елімінація ВЕБ з організму пацієнта не відбувається й вірус тривалий час персистує у В-лімфоцитах. Іноді тривала персистенція вірусу призводить до розвитку автоімунних реакцій.

Лабораторна діагностика

Поліморфізм клінічних симптомів та залучення до патологічного процесу імунної системи зумовлюють необхідність специфічної діагностики. Методом вибору є ІФА, який дає змогу виявити титри антитіл до раннього антигена вірусу, який підвищується впродовж 3–4 тижнів, а потім за 3–4 місяці швидко знижується до рівня, який не визначається. IgM до капсидного антигена зазвичай утворюється з появою перших клінічних симптомів і сягають максимуму через 2–3 тижні та зникають впродовж 3–4 місяців. Титр IgG до капсидного антигена також підвищується невдовзі після появи симптомів і сягає максимуму через 2–3 місяці, надалі зберігаються впродовж життя. У період реконвалесценції з'являються антитіла до ядерного антигена вірусу та зберігаються впродовж життя. Крім того, з метою діагностики використовують молекулярно-генетичний (ПЛР) та вірусологічний методи.

У МКХ–10 у різних розділах виділяють такі нозологічні форми, які спричиняє ВЕБ:

- B27.0 – гаммагерпесвірусний інфекційний мононуклеоз;
- D82.3 – імунодефіцит унаслідок спадкової дефектної відповіді на ВЕБ (лімфопроліферативна хвороба, пов'язана з Х-хромосомою);
- C83.7 – лімфома Беркітта;
- C11 – злоякісна назофарингіальна пухлина.

Імунітет при інфекційному мононуклеозі стійкий, реінфекція зумовлює лише підвищення титру антитіл.

Лікування

При інфекційному мононуклеозі протівірусне лікування часто не потрібно. Препарати ацикловіру неефективні. Серед етіотропних засобів лікування хронічної активної ВЕБ-інфекції в стадії реактивації застосовують ацикловір, ганцикловір, однак вони не дають ефекту при латентній інфекції. **Специфічна профілактика** не розроблена.

Таблиця 2.2 – Мікробіологія герпесвірусних інфекцій в питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
Гострий герпетичний гінгівостоматит є найпоширенішою первинною інфекцією, яку спричиняє вірус простого герпесу першого типу .	Рідина з везикул Первинний герпетичний гінгівостоматит – первинне захворювання, що спричиняється

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
Який матеріал треба взяти лікарю-стоматологу для лабораторного підтвердження діагнозу? А. Рідину з везикул. В. Кров. С. Мокротиння. Д. Сечу. Е. Слину.	HSV-. Зазначена клінічна форма герпетичної інфекції спостерігається переважно в дітей і виникає під час первинного контакту слизової оболонки та губ із вірусом. Вона характеризується підвищенням температури тіла, регіональним лімфаденітом, гіперемією та набряком слизової оболонки. На тлі легкої форми спостерігається одноразова поява пухирцево-ерозивних елементів (везикул) із серозним чи серозно-геморагічним вмістом у порожнині рота, на губах, шкірі навколо губ; при середньотяжкій формі – дво- та триразове висипання пухирцево-ерозивних елементів, їх злиття та утворення великих ерозій. Діагноз герпесвірусної інфекції в цьому разі можна поставити за допомогою: – вірусоскопічного методу – виявлення у мазках-відбитках, пофарбованих за методом Романовського – Гімзе, гігантських багато-ядерних клітин (клітин Цанка) з тільцями включень (тільця Коудрі), рисунок 2.3, А. Крім того, для детекції ВПГ використовують електронну мікроскопію та РІФ (рис. 23, Б); The image consists of two side-by-side micrographs. Micrograph A (left) shows several large, multinucleated cells with prominent, dark, eosinophilic inclusions (Cowdry bodies) within the nuclei. Red arrows point to these characteristic cells. Micrograph B (right) shows a field of cells with bright, localized fluorescence, indicating a positive immunofluorescence result for the virus. Рисунок 2.2 – А – Гігантські багатоядерні клітини (клітини Цанка) в матеріалі від пацієнта з герпетичною інфекцією, спричиненою ВПГ-2; Б – Позитивний результат реакції імунофлуоресценції – вірусологічного методу; – модекулярно-генетичного методу – ПЛР.
У пацієнта після переохолодження на губах з'явилися герпетичні висипання. Для лікування призначений крем ацикловіру, терапевтичний ефект якого можна пояснити здатністю:	Гальмувати активність ДНК-полімерази Ацикловір – це противірусний препарат прямої дії, що є синтетичним аналогом ациклічного пуринового нуклеозиду, що має високоселективну дію на віруси герпесу.

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
А. Порушувати функцію зворотної транскриптази. В. Інгібувати нейрамінідазу. С. Гальмувати активність ДНК-полімерази. Д. Гальмувати активність протеази. Е. Уповільнювати реплікацію РНК- і ДНК-геномних вірусів	Всередині вірусінфікованих клітин під дією вірусної тимідинкінази відбувається ряд послідовних реакцій трансформації ацикловіру в моно-, ді- та трифосфат ацикловіру. Ацикловіррифосфат вбудовується в ланцюжок вірусної ДНК і блокує її синтез шляхом конкурентного інгібування (гальмування) вірусної ДНК-полімерази. Основні показання до застосування: – лікування інфекцій шкіри та слизових, викликаних вірусами <i>Herpes simplex</i> типу I та II, як первинних, так і вторинних, зокрема генітальний герпес; – профілактика загострень рецидивуючих інфекцій, спричинених вірусами <i>Herpes simplex</i> типу I та II, у пацієнтів із нормальним імунним статусом; – профілактика первинних та рецидивуючих інфекцій, викликаних вірусами <i>Herpes simplex</i> типу I та II у хворих з імунodefіцитом; – лікування первинних та рецидивуючих інфекцій, викликаних вірусом <i>Varicella zoster</i> (вітряна віспа, а також оперізувальний лишай – <i>Herpes zoster</i>) у пацієнтів з імунodefіцитом
У 3-річної дитини тривале підвищення температури, збільшені лімфовузли, у крові – значне підвищення кількості лімфоцитів. Методом ІФА виявлено антиген вірусу Епштейна – Бара. Який діагноз можна поставити на основі вказаного? А. Інфекційний мононуклеоз. В. Лімфома Беркета. С. Герпетична аденопатія. Д. Генералізована інфекція, викликана <i>herpes-zoster</i>. Е. Цитомегаловірусна інфекція	Інфекційний мононуклеоз У 3-річної дитини наявні класичні клінічні симптоми характерні для інфекційного мононуклеозу: тривале підвищення температури, лімфаденопатія (збільшення лімфовузлів). Крім того, підтвердженням цього діагнозу є лімфоцитоз у загальному аналізі крові, часто з наявністю атипових мононуклеарів на тлі інфекційного мононуклеозу та виявлення антигена ВЕБ методом ІФА
У студента медінституту, госпіталізованого в інфекційне відділення на 2-гу добу захворювання, припускають інфекційний мононуклеоз. Який результат лабораторного дослідження	Виявлення IgM-антитіл до вірусу Епштейна – Барр Діагностичні лабораторні критерії первинної герпесвірусної інфекції – інфекційного

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
може підтвердити діагноз у цього студента на день госпіталізації? А. Ізоляція (виділення) вірусу герпесу. В. Виявлення 4-разового наростання антитіл до вірусу Епштейна – Барр. С. Виявлення антитіл до цитомегаловірусу. D. Виявлення IgM-антитіл до вірусу простого герпесу. Е. Виявлення IgM-антитіл до вірусу Епштейна – Барр	мононуклеозу: IgM +, IgG –, сероконверсія. Первинна герпесвірусна інфекція потребує лікування в разі формування маніфестної інфекції. Первинною називають герпесвірусну інфекцію в неімунному до цього герпесвірусу організмі людини, що вперше у своєму житті інфікувалася цим герпес-вірусним агентом

Тема 3 Вірусні гепатити з гемоконтактним механізмом передавання

Вірусні гепатити (лат. *hepatitis virosae*, англ. *viral hepatitis*) – група поліетіологічних антропонозних вірусних уражень печінки з різними механізмами виникнення та шляхами передавання, що характеризуються переважно дифузним запальним процесом у печінковій тканині з розвитком інтоксикаційного, астеновегетативного та жовтяничного синдромів.

На сьогодні відомо 8 збудників вірусних гепатитів, що належать до різних таксономічних груп: А, В, С, D, Е, GB-вірусу С, ТТ і SEN.

Найбільшу небезпеку для суспільної охорони здоров'я мають вірусні гепатити з гемоконтактним і вертикальним механізмом передавання – В, С, D. Насамперед така небезпека зумовлена тим, що ці віруси мають різного ступеня вираженості хроніогенний потенціал, що значно підвищує ймовірність виникнення небезпечних віддалених наслідків – хронічних форм захворювання, цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, які зі свого боку впливають на якість життя хворих і спричиняють значні збитки. Серед усіх вірусних гепатитів хроніогенний потенціал властивий вірусному гепатиту С – близько 85 %. Вірусні гепатити з фекально-оральним механізмом передавання – вірусний гепатит А та Е, які незважаючи на значне поширення у світі, мають менші соціальні наслідки.

При всіх вірусних гепатитах виникають подібні патоморфологічні зміни – мезенхіматозно-запальний, цитолітичний, холестатичний синдром, але механізм їх виникнення (тобто ушкодження тканини печінки) різний. Для вірусу гепатиту А (ВГА), гепатиту С (ВГС), гепатиту D (ВГД) спричиняють пряму цитопатичну дію, вірусу гепатиту В (ВГВ) – опосередковану дію внаслідок ураження імунної системи. Подібні патоморфологічні зміни, однотипність змін біохімічних показників, зумовлюють і подібність лабораторних показників.

Вірусний гепатит В – антропонозна вірусна інфекція, що характеризується імунологічно опосередкованим ураженням гепатоцитів і протікає в різних клінічних формах (від вірусоносійства до цирозу печінки) та спричиняється вірусом із родини *Hepadnaviridae*. Збудник захворювання (HBV – *hepatitis B virus*, рис. 3.1) – ДНК-вмісний вірус. Дволанцюгова (L – S) кільцева ДНК має певну особливість у будові: одне кільце – незамкнене (незавершене), складається із 3 200 нуклеотидів (L); зовнішній мінус-ланцюг довший за

внутрішній плюс-ланцюг та має чотири гени (S, C, P, X).

Реплікація HBV вважається найскладнішою серед ДНК-вмісних вірусів. Спочатку шляхом убудовування нуклеотидів до незамкненого плюс-ланцюга добудовується S(+)-ланцюг ДНК. Далі процес може реалізовуватися одним із можливих варіантів: реплікативним (продуктивним) або інтегративним.

При реплікативному варіанті з утворенням повноцінних віріонів, транскрипція починається синтезом прегеномної РНК, яка зі свого боку стає матрицею для синтезу L (-)-ланцюга ДНК. Даний процес здійснюється за допомогою ферменту ревертази (зворотної транскриптази). Після цього на матриці L(-)-ланцюга відбувається синтез S(+)-ланцюга ДНК, після чого починається трансляція білків капсиду та його складання.

При інтегрованому варіанті транскрипція генома захоплює ту його частину, яка кодує HBsAg. У результаті експресуються HBsAg, але повноцінні віріони не утворюються, вільна ДНК вірусу у крові відсутня, тобто відбувається вибіркового синтезу дефектних вірусних часток. Саме тому наявність ДНК вірусу свідчить про активну його реплікацію.

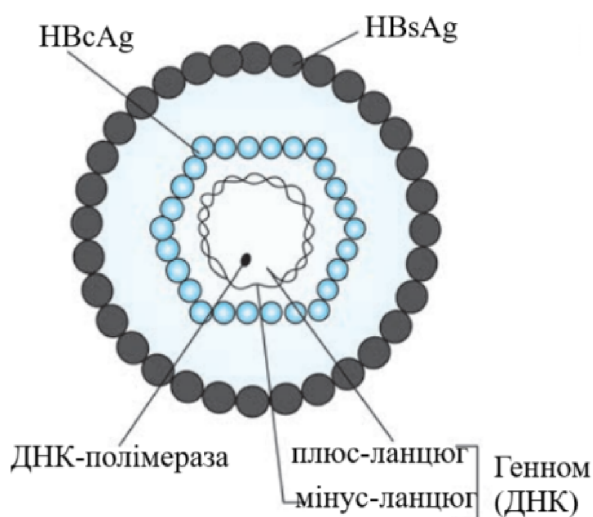


Рисунок 3.1 – Схема будови вірусу гепатиту В

Особливості реплікації HBV зумовлюють різноманітні генетичні модифікації збудника. Унаслідок мутацій можливі розвиток і подальша селекція штамів, резистентних до захисних сил організму («мутанти імунної втечі») та окремих противірусних препаратів («мутанти терапевтичної втечі»).

Антигенна структура HBV

1. Поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg): білки зовнішньої оболонки, що експресуються на поверхні віріону, складається з двох поліпептидних фрагментів *preS*, якому притаманні імуногенні властивості та *preS2* – поліглобуліновий рецептор, який фіксує вірус на поверхні гепатоцита. HBsAg синтезується в цитоплазмі гепатоцитів, який легко ідентифікується та є важливим маркером вірусного гепатиту В.

2. Коровий антиген гепатиту В (HBcAg): антиген, що експресується в ядрі, називають коровим (ядерним) антигеном гепатиту В (HBcAg). У вільному вигляді HBcAg у крові відсутній, виявити його вдається лише в гепатоцитах або сироватці крові хворого після оброблення її детергентом для руйнування віріонів.

3. В інфікованій клітині з'являється HBeAg, який є найпотужнішим антигеном збудника, який знаходиться між HBs- і HBc-антигенами. Секреторний HBeAg з'являється у

крові одночасно з HBsAg, що свідчить про реплікацію ВГВ (маркер реплікації). Білки HBeAg і HBcAg мають спільну більшість білкової послідовності.

4. HBxAg кодує регуляторні протеїни, які мають значення у реплікації вірусу й індукують процеси канцерогенезу.

Резистентність HBV

HBV відрізняється надзвичайно високою стійкістю до різних фізичних і хімічних факторів: низьких і високих температур (зокрема кип'ятіння), багаторазового заморожування та відтавання, тривалого впливу кислого середовища. За кімнатної температури HBV не втрачає вірулентності впродовж 6 місяців, під час заморожування – до 20 років, у сухій плазмі – 25 років. Вірус малочутливий до органічних розчинників і широкоживаних дезінфікувальних засобів, але чутливий до 70 % розчину етилового спирту. Інактивується під час автоклавування впродовж 30 хвилин, стерилізації сухим жаром за температури 160 °C впродовж 60 хвилин.

Епідеміологія та патогенез

Джерело інфекції – хворі на гострий та хронічний вірусний гепатит В та вірусоносії. Хворі є контагіозними із середини інкубаційного періоду, який становить від 2 до 6 місяців, і впродовж усієї хвороби. HBV на тлі захворювання у значній кількості міститься в крові, багатьох рідинах і тканинах організму, може виділятися з потом, слиною, менструальною кров'ю, спермою. Провідний механізм передачі HBV – гемоконтактний, який реалізується як природним та штучним шляхами. До природних шляхів належить статевий шлях, а також забруднення інфікованим матеріалом травмованої шкіри. Штучний шлях інфікування реалізується передачею HBV з кров'ю та її компонентами через недостатньо якісне обстеження донорів (артифіціальне інфікування). Потрібно зазначити, що споживачі ін'єкційних наркотичних засобів також створюють велику групу ризику. Штучні шляхи передавання можливі й під час косметичних процедур, татуювання, ритуальних обрядів тощо, що супроводжуються порушенням цілісності шкірних покривів та слизових оболонок. У побуті штучна гемоконтактна передача HBV може відбуватися під час користування спільними із хворим ріжучо-колючими предметами, наприклад такими як леза для гоління. Механізм інфікування плода та новонародженої дитини від вагітної й породіллі – вертикальний. Вхідними воротами для HBV є кровоносні судини, вірус одразу ж потрапляє до крові, із якої розноситься по всьому організму, фіксуючись насамперед на гепатоцитах. Взаємодія вірусу з гепатоцитом відбувається в кілька стадій:

1) інтеграція (вірус інтегрує в гепатоцити, вбудовується в склад ДНК гепатоцитів);

2) реплікація (інтегрований вірус може реплікуватися, тому кожен носій у принципі може виділяти в біологічні рідини вірус). Однак вірус гепатиту В не володіє прямою цитопатичною дією, тому репродукція вірусу не супроводжується цитолізом. Патологічний процес у печінці виникає не з моменту проникнення збудника в гепатоцити, а лише після розпізнавання імунітетами його антигенів на зовнішній мембрані цих клітин. Отже, ураження клітин печінки при гепатиті В є імунно зумовленим, а саме захворювання розглядають як хворобу імунної відповіді. Прояви вірусного гепатиту В зумовлені з експресією на поверхні гепатоцитів антигенів вірусу (HBcAg та HBeAg), які є мішенню для імунної відповіді. Імунна відповідь на антигени HBV призводить до запальних клітинних реакцій та інфекційного апоптозу – процесів, спрямованих на руйнування інфікованих клітин. Унаслідок цього виникає цитоліз із посиленням перекисного окислення ліпідів клітинних мембран, руйнуванням мітохондрій, втратою клітинами калію та збільшенням внутрішньоклітинного вмісту натрію та кальцію з розвитком порушень клітинного

метаболізму. Провідним механізмом ураження гепатоцитів є імунний апоптоз. Сенсibilізація Т-цитотоксичних лімфоцитів, які дезорганізують мембрани гепатоцитів, зумовлює розвиток автоімунних процесів. Прогресуванню імунопатологічних процесів на тлі вірусного гепатиту В також сприяє формування імунних комплексів, цитотоксична дія яких пов'язана із фіксацією компонентів системи комплементу. У випадку персистенції HBV триває понад 6 місяців свідчить про хронізацію, унаслідок чого розвиваються цироз та гепатокарцинома печінки.

Мікробіологічну діагностику вірусного гепатиту В проводять за допомогою серологічного та молекулярно-генетичного методів (ПЛР на визначення ДНК вірусу).

Таблиця 3.1 – Серологічні маркери HBV-інфекції

Маркер	Значення
HBsAg	На тлі гострого вірусного гепатиту В HBsAg з'являється в крові в інкубаційний період, при хронічному – указує на можливу наявність HBV в організмі
Анти-HBsAg	Анти-HBsAg з'являються в період реконвалесценції гострого вірусного гепатиту В, свідчать про раніше перенесену інфекцію, наявність поствакцинального імунітету
HBcAg	У вільному стані HBcAg відсутній у крові. У сироватці крові хворого зазначеного антигена можливе після її оброблення детергентом для руйнування віріонів і свідчить про наявність HBV в організмі
Анти-HBcAg IgM	Анти-HBcAg IgM – типові для гострого вірусного гепатиту В і можуть бути єдиним його маркером. При хронічному вірусному гепатиті В ці антитіла вказують на активну фазу інфекційного процесу навіть за низької концентрації
Анти-HBcAg IgG	Анти-HBcAg IgG є типовими маркерами хронічного вірусного гепатиту В. За відсутності HBsAg мають анамнестичне значення, але в частини таких пацієнтів у сироватці крові наявна ДНК вірусу
HBeAg	HBeAg – маркер реплікації. Відсутність цього антигена в сироватці крові не виключає реплікації, що пов'язано з квазивидом HBV із мутацією <i>core</i> -гену втрачає здатність до синтезу HBeAg. Пацієнти із HBeAg є активним джерелом інфекції. Цей антиген має прогностичне значення: 1) затримка елімінації HBeAg при гострому гепатиті В вказує на високу ймовірність хронізації; 2) персистенція HBeAg у вагітних свідчить про високий ризик перинатального передавання вірусу (до 90 %)
Анти-HBeAg	Поява анти-HBeAg свідчить про елімінацію вірусу, початок реконвалесценції. При хронічному гепатиті В цей маркер указує на припинення реплікації (позитивна ознака). Проте це не стосується <i>core</i> -мутантів HBV. Наявність у сироватці крові анти-HBeAg та одночасно ДНК HBV, за відсутності HBeAg, із високою вірогідністю вказує на мутацію HBV, що необхідно враховувати під час лікування хронічного вірусного гепатиту В
ДНК HBV	Свідчить про реплікацію HBV (маркер реплікації вірусу)

Лікування

Для лікування вірусного гепатиту В призначають пегільовані інтерферони і/або аналоги нуклеозидів.

Специфічна профілактика передбачає вакцинацію рекомбінантними вакцинами згідно з Національним календарем щеплень. У разі, якщо мати новонародженої дитини хворіє на активний гепатит В, застосовують пасивно-активну імунізацію – вакцинацію починають у перші 12 годин життя, залежно від маси тіла, разом з введенням імуноглобуліну проти гепатиту В.

Щеплення також рекомендовані підліткам, особам, які належать до груп ризику, включаючи медичних працівників; хворим, яких готують до трансплантації органів та тканин; пацієнтам і хронічними захворюваннями, що часто потребують введення препаратів крові та інших ін'єкційних препаратів.

Вірусний гепатит D – вірусний гепатит із гемоконтактним механізмом передавання збудника, спричиненого дефектним вірусом, реплікація якого можлива лише за наявності в організмі людини поверхневого антигена HBV – HBsAg, перебіг якого може бути блискавичним. Вірус гепатиту D (*hepatitis D virus* – HDV) не належить до жодної з родин та є єдиним представником роду *Deltavirus* через його біологічні особливості:

- HDV оточений зовнішню оболонку, що містить поверхневий антиген HBV – HBsAg;
- нуклеокапсид має дельта-антиген (HDAg) та геном, представлений одноланцюговою РНК негативної полярності, у якому відсутні ділянки, що кодують білки оболонки вірусу;
- існує два різновиди HDAg: з молекулярною масою 24 кДа (HDAg-S) та 27 кДа (HDAg-L) із вираженими відмінностями в життєдіяльності вірусу. Вважають HDAg-S посилює реплікацію РНК вірусу, а HDAg-L бере участь у збиранні вірусних частинок і зменшує швидкість реплікації РНК;
- HDV має властивість пригнічувати реплікацію HBV.

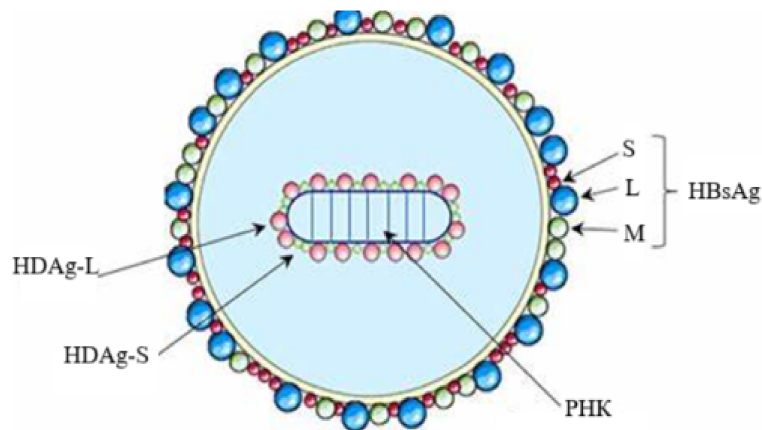


Рисунок 3.2 – Схема будови HDV

Резистентність HDV

HDV стійкий у зовнішньому середовищі, на цей вірус не діють кислоти та ультрафіолетове випромінювання. Вірус інактивується під впливом протеаз та лугів. Потрібно відзначити, що багаторазове заморожування й відтавання не впливають на активність HDV.

Епідеміологія та патогенез

Основним джерелом інфекції є особи з хронічним вірусним гепатитом В, інфіковані HDV. Шляхи та механізми передавання подібні для HBV. Після потрапляння в організм

людини HDV одразу оточує себе HBsAg та проникає у гепатоцити, оскільки мають на своїй поверхні полімеризований альбумін, споріднений із HBsAg. На відміну від HBV та HCV у збудника вірусного гепатиту D не виявлена попечінкова реплікація. У механізмі розвитку печінки провідне значення відіграє пряма цитопатична дія HDV на паренхіму. Але в деяких пацієнтів із вираженим імунodefіцитним станом за відсутності цитопатичної дії також виявляється ураження гепатоцитів, що не виключає ролі імунного ушкодження печінки.

Розрізняють два види інфекції

1) Ко-інфекція: при ко-інфекції дельта та ВГВ передаються одночасно. Ко-інфекція клінічно проявляється як гострий гепатит В, який варіює від легкого до блискавичного захворювання. На тлі ко-інфекції активна реплікація HDV відбувається лише за умови утворення достатньої кількості структурних компонентів HBV, насамперед HBsAg, без якого неможлива його реплікація. Тривалість реплікації HDV лімітується тривалістю HBs-антигенемією та завершується в разі елімінації HBsAg. Саме тому коінфекція зазвичай має самолімітувальний характер.

2. Суперінфекція: при суперінфекції дельта-інфекція виникає в людини, яка вже є носієм HBV. У носіїв HBV, суперінфікованих HDV, відбувається більш швидко (фульмінантна форма), важке прогресування, ніж у людей, інфікованих одночасно HBV і HDV із вираженим гепатонекрозом або швидкопрогресуючого цирозу печінки. Жодного зв'язку між HDV та гепатоцелюлярною карциномою не виявлено. При одночасних гострих інфекціях HBV і HDV можна виявити IgM анти-HBc, тоді як при гострій інфекції HDV, що накладається на хронічні інфекції HBV, анти-HBc будуть класу IgG.

Специфічна діагностика вірусного гепатиту D

Для специфічної діагностики вірусного гепатиту D застосовують методи спрямовані на визначення маркерів активної реплікації вірусів у ПЛР: РНК HDV та ДНК HBV. Серологічні маркери HDV визначають за допомогою ІФА і РІА. На початку жовтяничного періоду в сироватці крові виявляють HBsAg, анти-HBc IgM, HBeAg, HDVAg, анти-HDV IgM. Анти-HDV IgG з'являються на 30–60-ту добу захворювання.

Лікування вірусного гепатиту D проводять так само, як і вірусного гепатиту В. Специфічну терапію не розроблено.

Специфічна профілактика

Вакцини проти вірусного гепатиту D не існує, але вакцинація проти вірусного гепатиту В забезпечує захист і від HDV.

Таблиця 3.2 – Мікробіологія вірусних гепатитів В та D в питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
Під час лабораторної діагностики гепатиту В, у крові пацієнта визначають наявність вірусної ДНК. За допомогою якої з нижчезазначених реакцій це встановлюють? А. Імуноферментного аналізу. В. Реакції непрямой гемаглютинації. С. Реакції зв'язування комплементу.	Полімеразної ланцюгової реакції Специфічна діагностика вірусних уражень печінки передбачає: 1) серологічні дослідження; 2) молекулярно-біологічні (якісні, кількісні, генотипування). Для виявлення ДНК HBV застосовують полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) – «золотий» стандарт у діагностиці гепатиту В

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
D. Полімеразної ланцюгової реакції. E. Реакції гальмування гемаглютинації	
Студентові, який ніколи не хворів на сироватковий гепатит, лікар заборонив бути донором, тому що в нього виявили серологічний маркер, який вказує на інфікованість організму відповідним вірусом. Який маркер лікар виявив у донора? A. HBsAg. B. HBcAg. C. HBeAg. D. HBcIg. E. HBsIg.	HBsAg <i>Hepatitis B surface antigen</i> – HBsAg – основний скринінговий маркер та найбільш ранній маркер вірусного гепатиту В, який використовують як для скринінгу певних груп населення, наприклад донорів, із метою виявлення інфікованих та також для обстеження хворих гострим вірусним гепатитом В. Виявляється, у сироватці крові на 4–6 тижнів від початку захворювання. Виявлення HBsAg в крові понад 6 місяців може вказувати на хронічний вірусний гепатит В
Збудник гепатиту D (дельта-агент) є дефектним вірусом, який може реплікуватися лише в клітинах, що вже інфіковані одним із нижченаведених вірусів. Укажіть цей вірус: A. Імунодефіциту людини. B. Гепатиту В. C. Епштейна – Барр. D. Гепатиту Е. E. Гепатиту А.	Гепатиту В Збудник гепатиту D (дельта-агент) як дефектний вірус, не здатний самостійно реплікуватися в гепатоцитах господаря. Для його репродукції необхідна участь вірусу-«помічника» – вірусу гепатиту В (HBV).
З метою профілактики гепатиту В групі стоматологів увели вакцину, що є генно-інженерним HBs-антигеном. Від якого ще інфекційного агента захищає таке щеплення? A. Вірус імунодефіциту людини. B. Вірус грипу, тип В. C. Вірус Коксакі, група В. D. Вірус дельта. E. Вірус гепатиту С	Вірус дельта Активним імунізаційним агентом рекомбінантної вакцини проти гепатиту В є HBsAg. Зважаючи на те, що серед збудників вірусних гепатитів є вірус реплікація якого можлива лише за наявності HBV, а саме дельта-вірус (HDV), зазначена вакцина захищає і від нього. Для виготовлення рекомбі-нантної вакцини проти гепатиту В використовують звичайні хлібопекарські дріжджі (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>), у які вводять плазмиду, що містить ген HBsAg. Очищений HBsAg одержують шляхом лізису дріжджових клітин і відокремлення HBsAg від інших компонентів біохімічними та біофізичними методами

Тема 4 ВІЛ-інфекція

ВІЛ-інфекція – прогресуюче антропонозне захворювання, що характеризується специфічним ураженням імунної та нервової систем, що спричиняється вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Збудник ВІЛ-інфекції належить до родини *Retroviridae*, роду *Lentiviridae*.

Існує два споріднених збудники імунодефіциту людини: ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Обидва типи вірусу мають сферичну форму (рис. 4.1), суперкапсидну оболонку, на поверхні якої містяться глікопротеїни (*gp* – glycoprotein). Найважливіше значення мають поверхневий *gp* 120, який забезпечує прикріплення вірусу до клітин мішеней та трансмембранний *gp* 41, який сприяє проникненню генетичної інформації вірусу всередину клітини за допомогою ендоцитозу. ВІЛ є РНК-вмісним вірусом, характерною особливістю якого є наявність ферменту зворотної транскриптази або ревертази (РНК-залежної ДНК-полімерази), який забезпечує синтез дволанцюгової ДНК на матриці одноланцюгової РНК із подальшою інтеграцією ДНК у геном клітини господаря.

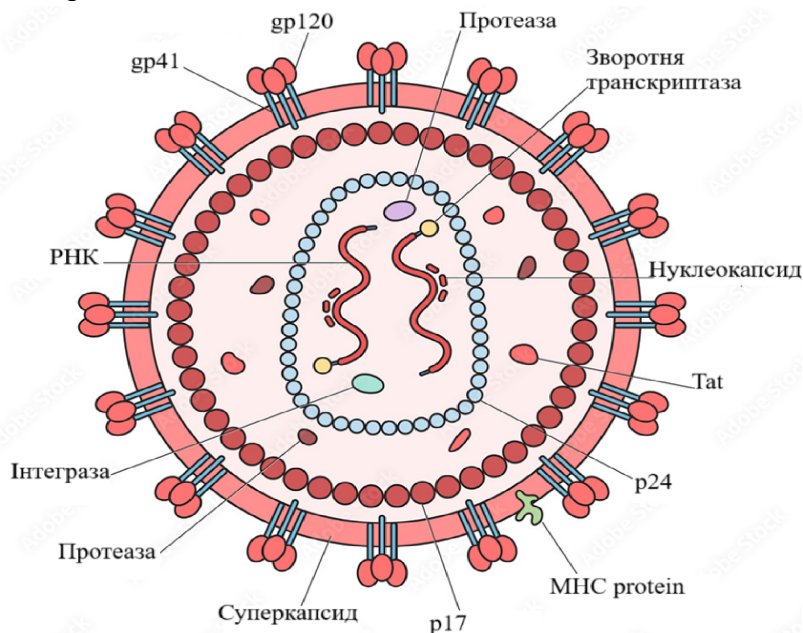


Рисунок 4.1 – Схематичне зображення будови ВІЛ

Геном ВІЛ містить три основних структурних гени, які кодують синтез внутрішніх білків (*gag*), глікопротеїнів оболонки (*env*), ферментної системи зворотної транскриптази (*pol*) та шести 6 регуляторних генів (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*).

Генетично ВІЛ-1 і ВІЛ-2 зовні подібні, але кожен із них містить унікальні гени та має свої особливості процесу реплікації. Розрізняють групи ВІЛ, типи й субтипи. Ця класифікація має значення для епідеміології ВІЛ-інфекції та вивчення резистентності вірусу до антиретровірусних препаратів.

Оболонка ВІЛ складається із фосфо- та глікопротеїнів, що визначає тропність вірусу до клітин мішеней, які мають на своїй поверхні рецептори CD4.

Резистентність ВІЛ

ВІЛ нестійкий у зовнішньому середовищі, швидко інактивується дезінфекційними розчинами. Крім того, вірус є термолабільним, інактивується за 10 хвилин при 60 °C і за секунди при 100 °C. Вірус порівняно стійкий до дії іонізуючого та ультрафіолетового

випромінювання, витримує заморожування до -70°C .

Життєвий цикл ВІЛ складається з таких стадій: 1) адсорбція та проникнення вірусу в клітину шляхом ендоцитозу; 2) вивільнення вірусної РНК; 3) синтез ДНК-провірусу та його інтеграція в геном клітини господаря; 4) синтез РНК дочірніх віріонів; 5) синтез білків дочірніх віріонів; 6) складання та вивільнення новостворених дочірніх віріонів із клітини шляхом брунькування. Повний життєвий цикл вірусу відбувається впродовж 1–2 діб.

Під час потрапляння ВІЛ до організму людини він зв'язується за допомогою суперкапсидного глікопротеїну gp120 із рецептором CD4 Т-лімфоцитів та клітин макрофагального ряду. Додаткове зв'язування вірусу відбувається за рахунок допоміжного трансмембранного білка (корецептором), CCR5 – на макрофагах та CXCR4 – на Т-клітинах. Після цього серцевина вірусу проникає в клітину-мішень шляхом злиття суперкапсидної оболонки вірусу із цитоплазматичною мембраною клітини, яка на шляху до ядра піддається депротейнізації, у результаті чого вивільняється геномна РНК і пов'язані з нею компоненти серцевини. Надалі на матриці одноланцюгової вірусної РНК відбувається синтез комплементарної дволанцюгової ДНК за допомогою вірусної зворотної транскриптази. У результаті зворотної транскрипції утворюється провірус (вірусна ДНК), що транспортується в ядро клітини та вбудовується в ядерну ДНК за допомогою вірусного ферменту інтегрази. Сам провірус є матрицею для синтезу геномної РНК дочірніх віріонів та іРНК, що забезпечує синтез білків дочірніх віріонів. Синтезовані в ядрі іРНК транспортуються до цитоплазми клітини, де на рибосомах синтезуються вірусні структурні та регуляторні білки. Геномна РНК та вірусні білки транспортуються до місць скупчення дочірніх віріонів, переносяться до модифікованої клітинної плазматичної мембрани. Так формується серцевина вірусу, яка переноситься до модифікованої клітинної цитоплазматичної мембрани, в структурі якої вбудовані глікопротеїнові антигени вірусу. Віріони виходять із клітини шляхом брунькування, при цьому серцевина вірусу «одягається» в змінену цитоплазматичну мембрану клітини.

Потрібно зазначити, що щодня в результаті реплікації вірусу вивільняється 10 мільйонів нових вірусних частинок, що означає 10 мільйонів мутацій. Водночас щодня руйнується 200 млн CD4-лімфоцитів, що вдвічі більше, ніж їх продукує система гемопоезу хворого. Зворотна транскриптаза ВІЛ є нестабільним ферментом, саме тому часто викликають помилки під час збирання ДНК. Високий рівень мутацій призводить до виникнення мільйонів варіантів генетичних кодів ВІЛ, які є генетично спорідненими, але різних клонів вірусів однієї людини. Саме тому вірус має можливість «виживати», уникаючи дії захисних механізмів організму або протидіяти антиретровірусній терапії (АРТ). Ці мутації стають причиною не лише неефективності АРТ, але й впливають на вірулентність вірусу, посилюючи його руйнівну дію відносно CD4-лімфоцитів.

Епідеміологія та патогенез

Джерелом інфекції є інфікована людина на будь-якій стадії інфекційного процесу. Епідеміологічні спостереження довели, що ВІЛ поширюється під час статевих контактів, перенесення інфікованої крові від інфікованої людини до неінфікованої (переливання крові чи її компонентів, трансплантація органів, перинатальні втручання), від інфікованої матері до плода в період вагітності, під час пологів та грудного вигодовування.

В основі патогенезу ВІЛ-інфекції лежить розвиток вторинного імунodefіциту, індукованого дією збудника на імунну систему людини. Інфікування людини відбувається під час тісного контакту з кров'ю та іншими біологічними рідинами, що містить вірус, а також потрапляння вірусу в безпосередньо до крові або на слизові оболонки. Потрапивши в

організм людини, збудник здатний інфікувати багато різних типів диференційованих клітин, насамперед CD4-лімфоцити (Т-хелпери), моноцити / макрофаги, альвеолярні макрофаги легень, клітини Лангерганса, фолікулярні дендритні клітини лімфатичних вузлів, клітини олігодендроцити та астроцити мозку, епітеліальні клітини прямої кишки, клітини шийки матки.

Після потрапляння в організм через вхідні ворота інфекції вірус вражає активовані CD4-лімфоцити та проникає з ними в регіональні лімфатичні вузли, а потім поширюється по організму кров'ю та лімфою. У латентній формі він міститься в лімфоцитах, які довго живуть, що робить неможливим його повне знищення. Стійке ураження лімфатичної системи відбувається впродовж 48–72 годин. Реплікація вірусу в CD4-лімфоцитах призводить до їх руйнування, у результаті чого розвивається дискоординація клітинної та гуморальної ланок імунітету організму людини, що зі свого боку є причиною активації опортуністичних інфекцій на пізній стадії хвороби.

У період гострої ретровірусної інфекції за умови активної реплікації вірусу інфікована клітина зазнає прямої цитопатичної дії, але процеси цитолізу можуть зумовлюватися реакцією імунної системи хворого.

Після потрапляння генома вірусу інфекційний процес може реалізовуватися часто у вигляді прогресивного реплікативного процесу та тривалої латентної інфекції, що залежить від низки факторів. Сам патогенез ВІЛ-інфекції умовно можна поділити на декілька етапів – ранній, середній та пізній етап, які характеризуються певними особливостями взаємодії вірусу й організму хворого (змін в імунній системі).

Клінічна картина ВІЛ/СНІДу:

– стадія інкубації – період від моменту інфікування людини до появи реакції організму у вигляді клінічних проявів «гострої інфекції» та/або синтезу антитіл. Тривалість даної стадії зазвичай становить від 3 тижнів до 3 місяців, але іноді може бути й більше. У цей період відбувається активна реплікація вірусу, однак клінічні прояви захворювання відсутні, а антитіла до ВІЛ ще не виявляються;

– стадія первинних проявів, що характеризується гострою гарячковою фазою, безсимптомною фазою та персистуючою генералізованою лімфаденопатією;

– стадія вторинних захворювань (пре-СНІД), на тлі якої спостерігається:

а) втрата маси тіла менше 10 %, поверхневі грибкові, бактеріальні або вірусні ураження шкіри та слизових, оперізувальний герпес, повторні фарингіти, синусити;

б) прогресуюча втрата маси більше 10 %, нічим не спровокована діарея або лихоманка впродовж 1-го місяця, «волосиста лейкоплакія» язика, туберкульоз легень, рецидивні або стійкі ураження шкіри та слизових, повторний або дисемінований оперізувальний герпес, локалізована форма саркоми Капоші;

б) генералізовані бактеріальні, вірусні, грибкові, протозойні, паразитарні захворювання, пневмоцистна пневмонія, кандидоз стравоходу, атиповий мікобактеріоз, позалегеневий туберкульоз, кахексія, дисемінована саркома Капоші, ураження ЦНС різної етіології;

– термінальна стадія – синдром набутого імунodefіциту (СНІД): характеризується вираженим імунodefіцитом – кількість Т-хелперів у сироватці крові менше 200 клітин/мкл, у термінальну стадію – близько 50 клітин/мкл. Для СНІД характерна генералізація процесу, викликаного грибами. Найпростішими, вірусами, бактеріями. Приєднання опортуністичних інфекцій, викликаних умовно-патогенними збудниками, зараження якими в людини з нормально функціонуючою імунною системою зазвичай не викликає хворобу, чи

інфекційний процес має легкий перебіг. Патогномонічною ознакою СНІДу є кахексія хворого. Згодом приєднуються, розвиваються та прогресують інфекційні ускладнення та пухлини, що пов'язано зі зростаючим дефіцитом клітинного імунітету.

Таблиця 4.1 – Опортуністичні та інші захворювання, пов'язані з ВІЛ-інфекцією

Бактеріальні інфекції	Грибкові інфекції	Вірусні інфекції	Паразитарні інфекції	Інші захворювання
Туберкульоз. Бактеріальні респіраторні інфекції. Атиповий мікобактеріоз. Бартонельоз	Кандидозний езофагіт. Криптококоз. Гістоплазмоз. Пневмоцистна пневмонія. Кокцидіомікоз	Інфекції, викликані вірусами герпесу. Папіломавірусна інфекція людини. Гепатити В та С	Токсоплазмоз. Криптоспоридіоз. Мікроспоридіоз. Ізоспороз. Лейшманіоз	Саркома Капоші. Неходжкінські лімфоми. Цервікальний рак. ВІЛ-енцефалопатія. Прогресуюча багатоголища лейкоенцефалопатія

Специфічну діагностику ВІЛ-інфекції проводять відповідно до законодавства України за умови добровільної письмової згоди особи та передтестової консультації під час якої тестовану особу ознайомлюють з її правами відносно такого дослідження та його результатів, попереджають про доцільність обстеження через підозрілі клінічні ознаки. Для специфічної діагностики застосовують ІФА, який є скринінговим тестом для визначення антитіл проти структурних білків та антигенів ВІЛ. Основним матеріалом для виявлення антитіл до ВІЛ є сироватка та плазма крові, хоча на сьогодні спектр біологічних матеріалів більш розширений. Під час постановки ІФА у випадку одержання позитивного результату його повторюють ще 2 рази з тією самою сироваткою.

Крім того, існують експрес-тести, які ґрунтуються на проточній ІХА з використанням специфічних антигенів, які дають можливість установити наявність антитіл до ВІЛ у крові хворого впродовж декількох хвилин в амбулаторних умовах. Потрібно зазначити, що ці тести дуже чутливі, специфічні, але не завжди точні, що пов'язано з тим, що в деяких ситуаціях, таких як наявність аутоімунних захворювань, інших вірусних інфекцій, злоякісних новоутворень, вагітності, іноді можна одержати псевдонегативні результати. Саме тому результати ІХА тесту потрібно підтвердити або іншим тестом, або ІФА. У разі повторних позитивних результатів необхідно провести ще один тест для їх підтвердження.

Western Blot (імуноблотинг) є остаточним підтверджувальним тестом, за допомогою якого визначають специфічні протеїни ВІЛ: внутрішні білки (p17, p24, p55), білки оболонки (gp41, gp120, gp160), ферменти (p31, p51b p66). Тест Western Blot є більш чутливим і специфічним, ніж ІФА, але в разі невизначеного результату, аналіз із цією кров'ю пацієнта повторюють ще через 2 тижні.

Необхідно зауважити, що стадії гострого захворювання передують сероконверсія, саме тому в цей період результати ІФА можуть бути негативними. Якщо на стадії гострого

захворювання результати продовжують бути невизначеними / сумнівними, рекомендовано проводити дослідження впродовж наступних 6 місяців. Ще одним підтверджувальним тестом є ПЛР. У разі, якщо результат залишається таким самим через 6 місяців, імовірно, пацієнт не інфекційний.

Лікування

Для лікування ВІЛ-інфекції застосовують антиретровірусну терапію (АРТ), метою якої є запобігання розвитку опортуністичних інфекцій і прогресії ВІЛ, зниження смертності й поліпшення якості життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів, профілактика інфікування ВІЛ інших осіб. АРТ спрямована на зменшення вірусного навантаження до рівня, який не визначається під час тестування за допомогою ПЛР (тобто <50 копій РНК ВІЛ/мкл плазми), на максимально тривалий період і збільшенні кількості CD4-лімфоцитів щонайменше на 50 клітин/мкл за рік до того рівня, коли цей показник значно перевищує 200 клітин/мкл. Для вибору схеми АРТ проводять генотипування вірусу.

Специфічна профілактика ВІЛ-інфекції відсутня.

Таблиця 4.2 – Мікробіологія ВІЛ-інфекції в питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
У ВІЛ-інфікованого пацієнта спостерігається пригнічення активності імунної системи. Ураження яких клітин найбільшою мірою обумовлює стан імунodefіциту в цього пацієнта? A. В-лімфоцитів. B. Макрофагів. C. Т-хелперів. D. Т-супресорів. E. Т-кілерів	Т-хелперів Основними клітинами-мішенями для ВІЛ є різні CD4+-клітини, що мають диференційовані рецептори CD4 (<i>Cell differentiation antigen</i>), насамперед це Т-хелпери. Інфікована CD4-клітина, у якій відбувається цикл активної реплікації вірусу, зазнає прямого цитолізу або цитолізу, зумовленого реакцією імунної системи організму хворого. Ураховуючи те, що Т-хелпери є основними регуляторами та активаторами процесів, пов'язаних із реалізацією клітинної та гуморальної відповіді на тлі руйнування та порушення функцій цих клітин у пацієнта формується імунodefіцитний стан
Установлено ураження ВІЛ Т-лімфоцитів. Водночас фермент вірусу зворотна транскриптаза (РНК-залежна ДНК-полімераза) каталізує синтез: A. ДНК на матриці вірусної і-РНК. B. Вірусної і-РНК на матриці ДНК. C. ДНК на вірусній р-РНК. D. Вірусної РНК на матриці ДНК. E. І-РНК на матриці вірусного білку	ДНК на матриці вірусної і-РНК На первинних етапах взаємодії ВІЛ із клітинами, які мають CD4-рецептор відбувається адсорбція вірусу на даних клітинах шляхом його приєднання його за допомогою поверхневих глікопротеїдів вірусу gp120 до цих рецепторів (за участі gp41, який сприяє проникненню вірусу в клітину). Після потрапляння вірусу в клітину шляхом ендцитозу або злиття вірусної та клітинної мембран серцевина вірусу депротейнізується, вивільняється й починає функціонувати як геномна РНК вірусу. На

	матриці геномної +РНК за допомогою вірусної зворотної транскриптази (РНК-залежної ДНК-полімерази) синтезується комплементарна нитка ДНК. Надалі вірусна +РНК руйнується рибонуклеозою, а на її місце вбудовується другий ланцюг ДНК, утворюючи дволанцюгову молекулу ДНК
Молодий чоловік одержав позитивну відповідь на наявність у нього антитіл до ВІЛ (на підставі результатів ІФА). Пацієнт вимагає додаткового дослідження, яке б підтвердило наявність у нього антитіл до цього збудника. Яке дослідження підтвердить наявність антитіл до ВІЛ-інфекції? А. Імуноблотинг. В. РПГА. С. РІФ. D. РГГА. Е. ПЛР	Імуноблотинг Скринінговим тестом для визначення антитіл проти структурних білків та антигенів ВІЛ є ІФА. Більш чутливим ніж ІФА та остаточним підтверджувальним тестом є імуноблотинг (Western Blot) та більш чутливим ніж принцип якого полягає у визначенні специфічних протеїнів ВІЛ, а саме внутрішніх білків (p17, p24, p55), білків оболонки (gp41, gp120, gp160), ферментів (p31, p51b p66)

Тема 5 Вірус сказу

Сказ (*rabies, lyssa, hydrophobia* – водобоязнь) – гостре особливо небезпечне вірусне захворювання, що передається через слину від хворих теплокровних тварин людині та характеризується ураженням ЦНС із летальним кінцем. Збудником цього захворювання є вірус сказу (*Rabies virus*), який належить до родини *Rhabdoviridae*, роду *Lyssavirus*.

Розрізняють два типи вірусу сказу: дикий (вуличний) вірус, що циркулює серед тварин, патогенний для людини; фіксований вірус сказу, одержаний Л. Пастер шляхом багаторазового пасування дикого вірусу через мозок кроликів. Фіксований вірус утратив вірулентність інших видів тварин і людини, не утворює тілець включень і виділяється зі слиною від хворих тварин. У зв'язку зі втратою даним вірусом вірулентності для людини Л. Пастер використовував його як антирабічну вакцину.

Віріони мають кулеподібну форму (рис. 5.1), один кінець яких заокруглений, інший – плоский, діаметр – 75–80 нм, довжина – 180 нм. Геном вірусу сказу представлений одноланцюговою молекулою РНК, оточеною білковою оболонкою (капсид). Нуклеокапсид має спіральний тип симетрії, зверху знаходиться двошарова ліпідна мембрана (суперкапсид) із виступаючими глікопротеїдними шипами.

Антигенна структура. У складі вірусу сказу нуклеопротеїдні (серцеві) та поверхневі (суперкапсидні) антигени. Поверхневий антиген має виражені імуногенні властивості, здатний індукувати утворення віруснейтралізуючих антитіл і захищати від інфікування. Нуклеопротеїдні не володіють інфекційними властивостями, але індукують синтез комплементзв'язувальних та преципітуючих антитіл, що не мають віруснейтралізуючої

активності.

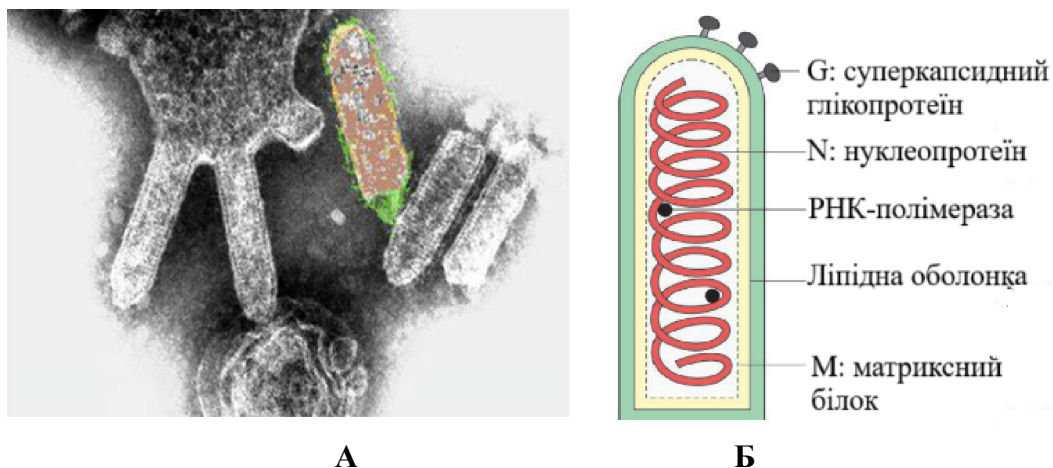


Рисунок 5.1 – Вірус сказу: А – електронна мікроскопія, Б – схематичне зображення будови

Резистентність вірусу сказу

Вірус сказу малостійкий у навколишньому середовищі: швидко гине під дією сонячних та УФ-променів, дезінфікувальних засобів (фенол, хлорамін, формалін, жиророзчинники). Вірус чутливий до лужних розчинів, що має важливе практичне значення, оскільки промивання рани покусаного слабким розчином лугу або мильним розчином сприяє інактивації вірусу. У трупах тварин, особливо за температури 4 °С зберігається до чотирьох місяців.

Життєвий цикл вірусу сказу має декілька етапів. Інфекція починається з прикріплення глікопротеїну вірусу до рецепторів чутливої клітини. Цей процес, відомий як абсорбція, передбачає взаємодію глікопротеїнових шипиків (основного фактора нейропагогенності вірусу) із поверхневими рецепторами клітини організму господаря. Є кілька механізмів проникнення вірусу в клітину. На основі результатів експериментальних досліджень відомо, що реплікація вірусу сказу в місці проникнення в організм не є обов'язковим етапом ураження ЦНС. Якщо вірус сказу потрапляє в нейрон, глікопротеїн разом із неідентифікованими клітинними та вірусними білками забезпечує ретроградне транспортування вірусу по аксону в тіло нейрона, де відбувається депротейнізація вірусу внаслідок локальної зміни рН. Транскрипція та реплікація здійснюються в нейроні.

До складу рибонуклеокапсиду входять усі компоненти, які забезпечують транскрипцію вірусу. Вірусна РНК-полімераза здатна до транскрипції та реплікації РНК вірусу, поки остання перебуває в складі рибонуклеопротеїну серцевини. Транскрипцію та процесинг (кепування, метилювання та поліаденілування) забезпечують ферменти, які входять до складу вірусу. Транскрипція починається після приєднання полімеразного комплексу до промотора на 3'-кінці генома. Транскриптазний комплекс продукує окремі транскрипти кожного гена з транскрипційним градієнтом, що збільшується внаслідок дисоціації полімерази з РНК-матрицею в межах генів. Як результат – гени, розміщені ближче до 3'-кінця, експресуються сильніше. Наступна трансляція мРНК відбувається за рахунок клітинних механізмів. Щільні частини клітини, названі тільцями Негрі (рис. 5.2) – включення, де відбуваються транскрипція та реплікація вірусу.

Зі збільшенням кількості вірусних білків склад полімеразного комплексу змінюється, що зумовлює переключення транскрипції на реплікацію та забезпечує те, що полімеразний комплекс починає продукувати повнорозмірну антигенну (з позитивною полярністю) РНК, ігноруючи транскрипційні сигнали між генами. Антигеном із позитивною полярністю є матрицею для синтезу негативної РНК, що буде включена до складу нових вірусних частинок.

Геномна РНК з негативною полярністю, «огорнута» нуклеопротейном, формує серцевину вірусу. Вважають, що взаємодія нуклеопротейну з М-білком дає можливість перемістити рибонуклеопротейни (РНП) до частини плазматичної мембрани, у яку інтегровані вірусні глікопротеїни. Після взаємодії глікопротеїну з комплексом М-РНП зрілий віріон відбруньковується від клітини-хазяїна.

Епідеміологія та патогенез

Сказ – це типова зоонозна інфекція, поширена на всій земній кулі. Усі теплокровні тварини можуть хворіти на сказ. Розрізняють природні осередки сказу, що формуються дикими тваринами (лисці, вовки, єнотоподібні собаки, борсуки, миші, їжаки, шакали) та антропоургічні, які підтримуються домашніми тваринами (собаки, кішки, сільськогосподарські тварини). Передавання збудника інфекції може відбутися в разі, якщо інфекційний матеріал (зазвичай слина) вступає в безпосередній контакт зі слизовими оболонками або свіжими ранами на шкірі людини. Передача збудника інфекції від людини до людини під час укусу теоретично можлива, але ще ніколи не підтверджувалася. Також зареєстровано, що інфікування вірусом сказу можливе під час вдихання аерозолів, що містять вірус, наприклад у печерах кажанів, або під час трансплантації інфікованих органів, що відбувається дуже рідко. Випадки інфікування людей на сказ після вживання в їжу сирого м'яса або інших тканин тварин ніколи не підтверджувалися.

Після проникнення в організм віруси сказу уражають клітини ЦНС через синапси, де відбувається інтенсивна реплікація збудника: потім він поширюється відцентрово, уражаючи периферичну й автономну нервову систему, а відтак і всі органи, які іннервуються, зокрема слинні залози. У слині вірус сказу можна виявити як до появи клінічних симптомів, так і після цього, що полегшує передавання збудника іншим людям. У людини інкубаційний період становить від 2 до 8 тижнів, але може варіювати від кількох тижнів до (дуже рідко) кількох років. Так, у результаті проникнення вірусу в м'язову та сполучні тканини відбувається первинна його реплікація в місці інокуляції (переважно клітини посмугованих м'язів), що зазвичай асоціюється з латенцією, оскільки цей процес може тривати декілька місяців. Короткий інкубаційний період зазвичай спостерігають у разі глибоких укусів максимально іннервованих ділянок тіла, наприклад, голови, обличчя, пальців рук, геніталій. Під час ураження ділянок, що мають слабку іннервацію, інкубаційний період може значно подовжуватися (1 рік і більше) й завжди призводить до фатальних наслідків цього захворювання, саме тому сказ відносять також до так званих повільних інфекцій.

Дуже важливим аспектом у патогенезі сказу є те, що в інкубаційному періоді імунні механізми організму не спрацьовують, а в місці проникнення та первинного розмноження вірусу розвиваються дегенеративні зміни нервових рецепторів, що супроводжується гістоплазією в ділянці рани. Вірус сказу є нейротропним, саме тому збудник спочатку проникає в периневральну порожнину аферентних нервів, а потім по їх аксонах просувається зі швидкістю 12–24 мм за добу до моменту потрапляння в спинний ганглії. Його розмноження в ганглії супроводжується появою болю та парастезії в місці інокуляції – це є першими клінічними симптомами, на які хворі зазвичай не звертають особливої уваги. Із

ганглія вірус сказу поширюється зі швидкістю 200–400 мм за добу в ЦНС доцентрово, де спричинює утворення вогнища запалення – енцефаліту, який швидко прогресує. Потрібно зазначити, що послідовність амінокислот глікопротеїну вірусу сказу аналогічна нейротоксину зміїної отрути, яка вибірково зв'язується з ацетилхоліновими рецепторами. Надалі в організмі господаря розвиваються автоімунні реакції та 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 й синоптичні вузли).

Ураження нейронів відповідних структур призводить до підвищення рефлекторної збудливості, а відтак – до розвитку паралічів. Ураження ядер блукаючого язиково-глоткового та під'язикового нервів спричиняє дуже характерні для сказу судоми дихальних м'язів, м'язів горла та гортані, що формує вкрай болючі некоординовані скорочення м'язів під час намагання ковтнути слину чи воду, що призводить до швидкого формування умовного рефлексу – будь-яке нагадування про воду асоціюється із сильним болем (класичний клінічний симптом на тлі сказу – гідрофобія). Підвищена збудливість вегетативних центрів згодом зумовлює виникнення параксизмальних скорочень м'язів горла на будь-які зовнішні подразники. До типової для сказу гідрофобії нерідко приєднується ще й аеро-, фото- та акустофобія. Подразнення симпатичної частини нервової системи спричиняє гіперсалівацію, підвищення пітливості та слезотечі. Порушення діяльності серцево-судинної системи пов'язано з ураженням блукаючого нерва.

Із ЦНС вірус по еферентних волокнах периферичних нервів поширюється в різні органи і тканини, насамперед накопичуючись у слинних, слюзових залозах і рогівці. Крім того, збудник потрапляє також у легені, надниркові залози, нирки, скелетні м'язи, підшлункову залозу, молочні залози (виділяються з молоком). Гіперсалівація та неможливість ковтання слини призводить до того, що хвора людина її спльовує та в період збудження під час нападів розбризкує її, що може за певних умов, призвести до гіпотетичного зараження людей навколо.

Імунітет. Питання щодо постінфекційного імунітету при сказі не з'ясовано, оскільки випадків одужання людей від цього захворювання не зареєстровано. Крім того, не з'ясовано остаточну роль імунних механізмів упродовж тривалого інкубаційного періоду на тлі зазначеного захворювання.

Вірусологічна діагностика сказу ґрунтується на виявленні в тканинах мозку підозрюваних на сказ тварин і померлих хворих (постмортальна діагностика): 1) тілець Негрі (рис. 5.2); 2) специфічного антигена за допомогою РІФ; 3) інфекційного вірусу методом біологічної проби на мишах або на культурі клітин мишачої нейробластоми; 4) у розвинених країнах проводять ПЛР зі слиною хворого.

Прижиттєва діагностика ґрунтується на визначенні вірусного антигена у відбитках рогівки, біоптатах шкіри за допомогою РІФ або ПЛР; виділення вірусу зі слини, спинно-мозкової та слізної рідини шляхом інтрацеребрального інфікування мишей-сисунів або культивування на культурі тканин нейробластоми мишей; проведення ПЛР для виявлення РНК вірусу в слині або лікворі (специфічність до 99 %); визначення специфічних антитіл у сироватці крові хворого за допомогою РЗК, РН, ІФА.

Лікування сказу здебільшого етіотропне. Крім того, для лікування застосовують антирабійний імуноглобулін та препарати рекомбінантного інтерферону. Прогноз під час розвитку захворювання на сказ несприятливий.

Специфічна профілактика полягає у вакцинації осіб із групи ризику, тобто тих осіб,

які під час своєї професійної діяльності можуть бути укушеними (наприклад, ветеринари, працівники лабораторії, які працюють із тваринами, єгері та ін.), активній і пасивній імунізації осіб, які зазнали нападу тварин. Відповідно до цього вакцинацію проти сказу ще розподіляють на передконтактну (до укусу тварин, осіб із груп ризику) та постконтактну (особи, укушені або обślinені тваринами). У зв'язку із циркуляцією вірусу серед диких тварин сказ і до сьогодні залишається однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я у світі.

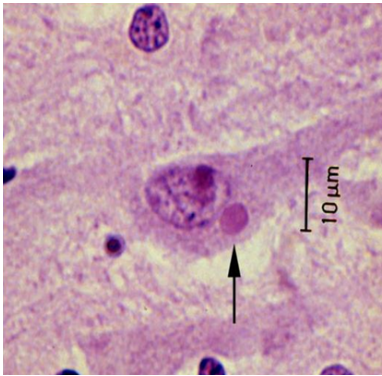
Чинними наказами МОЗ України та інструкціями з медичного застосування антирабічних вакцин *перша медична допомога особі, яка постраждала*, передбачає ретельне промивання рани, подряпини, садна, заслінних місць струменем води з милом. Оброблення країв рани 70 %-вим етиловим спиртом або 5 %-вим розчином йоду, накладання стерильної пов'язки на рану. Краї рани впродовж 3 діб не висікають і не залишають, за винятком ушкоджень, що потребують спеціальних хірургічних втручань за життєвими показниками. Нині в Україні зареєстровані такі антирабічні препарати: вакцина інактивована антирабічна ВЕРОРАБ, інактивована очищена антирабічна вакцина РАБІПУР, вакцина антирабічна, очищена інактивована, ліофілізована, виготовлена на культурі клітин Vero (клітини нирки африканських зелених мавп) ІНДІРАБ та антирабічний гомологічний та гетерологічний (із крові коня) імуноглобуліни.

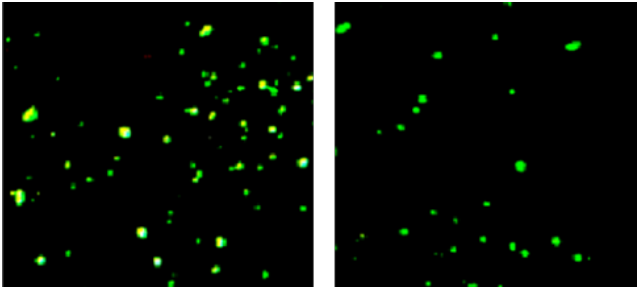
Курс антирабічних щеплень призначають у разі ймовірного або наявного інфікування людини відповідно до чинних інструкцій. Відтак, доцільно розрізняти щеплення за безумовними та умовними показаннями. Імунізацію за безумовними показаннями призначають при укусах завданих явно сказаними, дикими та невідомими тваринами, а також тоді, коли діагноз сказу у тварини залишився нез'ясованим. Під час визначення дози тривалості курсу щеплень ураховують низку факторів: характер контакту, ослинення, укуси різного ступеня тяжкості та місце рани, епідеміологічна ситуація в країні та регіоні.

Постконтактну профілактику (вакцина та імуноглобулін) потрібно розпочати якомога раніше, бажано впродовж 24 годин після інфікування, особливо в разі тяжких випадків, а також у разі небезпечної локалізації укусів (максимально іннервовані ділянки тіла – обличчя, голова, кисті та пучки пальців, промежина) вакцинацію комбінують з введенням антирабічного імуноглобуліну. Це пов'язано з можливістю скорочення інкубаційного періоду до 7 діб – менше, ніж час необхідного спостереження за підозрілою твариною та час формування поствакцинального імунітету.

Таблиця 5.1 – Мікробіологія сказу в питаннях і відповідях

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
У клітинах мозку лисиці, спійманої в межах міста, виявлені включення у вигляді тілець Бабеша – Негрі. Джерелом якого захворювання була тварина? A. Сказ. B. Інфекційний мононуклеоз. C. Грип. D. Кліщовий енцефаліт.	Сказ Виявлення тілець Бабеша – Негрі в мазках-відбитках, гістологічних зрізах мозку й тканини слинних залоз є також швидким методом діагностики сказу. Із мозку загиблої людини чи тварини стерильними ножицями нарізають у поперечному напрямку шматочки товщиною 3–4 мм із довгастого мозку, амонічного рогу та мозочка. Тілець Негрі (англ. <i>Negri's bodies</i>) патогномонічні еозинофільні включення

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
Е. Вітряна віспа	діаметром 2–10 мкм у цитоплазмі клітин. Вони складаються з рибонуклеопротеїнів, які виробляє вірус сказу. Ці тільця названі на честь італійського патолога Аделькі Негрі, який їх вперше виявив у 1902–1903 рр.  Рисунок 5.2 – Тільця Негрі Тільця Бабеша – Негрі мають різну величину, форму та внутрішню структуру. Вони оточені чітко окресленою оболонкою. Частіше круглі або овальні, 4–10 мкм. В одній клітині може бути одне або декілька тілець. Найчастіше вони розміщені біля ядра. Фарбують кислими барвниками, а їх зернисту структуру – основними. Потрібно зазначити, що метод виявлення включень Бабеша – Негрі є досить специфічним для сказу, але цей метод є менш чутливим, ніж метод флуоресціювальних антитіл. Так, у тканині мозку собак тільця знаходять у 90–95 % випадків, у людей, померлих від сказу – в 70 %. Отже, відсутність тілець Бабеша – Негрі не виключає діагнозу сказу. У таких випадках необхідно використати й інші методи дослідження
При прямій РІФ мікропрепарату, який приготували зі зрізу головного мозку собаки з підозрілою поведінкою, вірусолог у мікропрепараті спостерігав світіння. Що виявляють за допомогою цього дослідження? А. Тільця Бабеша – Негрі.	Антигени в комплексі з антитілами РІФ або МФА (метод флуоресціювальних антитіл) – метод використовують для виявлення антигена вірусу сказу за допомогою кон'югату – специфічних антитіл, поєднаних із флуорохромом – флуоресцеїнізотіоціанатом (ФІТЦ). За допомогою методу виявляють специфічне світіння комплексу «антиген-антитіло» при люмінесцентній мікроскопії

Ситуаційна задача / слово-індикатор	Правильна відповідь та пояснення
В. Віруси. С. Антитіла. D. Антигени у комплексі з антитілами. Е. Тільця Пашéна	мазків-відбитків головного мозку (рис. 5.3).  Рисунок 5.3 – Позитивні на сказ мазки-відбитки патологічного матеріалу (РІФ)

Список літератури

1. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія : підручник / В. П. Широбоков та ін. ; за ред. В. П. Широбокова. 3-тє вид. Вінниця : Нова Книга, 2021. 920 с.
2. Медична мікробіологія. Посібник із мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль : у 2-х т. Т. 2 / М. Р. Барер, В. Ірвінг, Е. Свонн, Н. Перера; наук. ред. пер. : С. Климнюк, В. Мінухін, С. Похил. пер. 19-го англ вид. Київ : Медицина, 2021. 386 с.
3. Мікробіологія з основами імунології : підручник / В. В. Данилейченко, Й. М. Федечко, О. П. Корнійчук, І. І. Солонинко; за ред. : В. В. Данилейченка, Й. М. Федечка. 2-ге вид., перероб. і допов. Київ : Медицина, 2019. 376 с.
4. Практична мікробіологія : посібник / С. І. Климнюк, І. О. Ситник, М. С. Творко, В. П. Широбоков. 2-ге вид., без змін. Тернопіль : ТНМУ, Укрмедкнига, 2020. 440 с.
5. Копча В. С. Екстрена профілактика сказу та її ускладнення // Інфекційні хвороби. 2023. 1(111). С. 57–65.
6. Лабораторна діагностика сказу у тварин : метод. рекомендації / О. В. Піщанський та ін. Київ : ДНДІЛДВСЕ, 2024. 58 с.
7. Інфекційні хвороби : підручник / О. А. Голубовська та ін. ; за ред. О. А. Голубовської. 4-те вид., переробл. і допов. Київ : Медицина, 2022. 464 с.
8. Оновлені узагальнені рекомендації з лікування герпесвірусних інфекцій людини / Д. В. Мальцев // Імунологія та алергологія: наука і практика, 2023. 3. С. 30–49.
9. Імунопрофілактика інфекційних хвороб : навчально-методичний посібник / Л. І. Чернишова та ін. ; за ред. Л. І. Чернишової, Ф. І. Лапія, А. П. Волохи. Київ, 2020. 304 с.
10. Мікробіологія : підруч. для студентів вищ. навч. закл. / Н. І. Філімонова та ін. ; за заг. ред. Н. І. Філімонової. 2-ге вид. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2019. 676 с.
11. Диференційна діагностика герпесвірусних інфекцій у дітей : метод. рекомендації для студентів 5–6-х курсів та лікарів-інтернів / С. В. Кузнецов та ін. Харків : ХНМУ, 2019. 51 с.
12. Кривко Ю. Я., Корнійчук О. П., Федорович У. М. Мікробіологія з основами імунології та технікою мікробіологічних досліджень : електронний посібник. Львів, 2021. 540 с.
13. Вірусологія : навчальний посібник для лабораторних занять / В. П. Поліщук та ін. Київ : ЦП «Компринт», 2017. 242 с.

Електронне навчальне видання

**Штайнбергер Раян Маркович,
Голубнича Вікторія Миколаївна,
Івахнюк Тетяна Василівна**

ІНТЕГРОВАНІЙ КУРС ФУНДАМЕНТАЛЬНИХ ДИСЦИПЛІН

РОЗДІЛ «СПЕЦІАЛЬНА ВІРУСОЛОГІЯ»

**Конспект лекцій
для здобувачів спеціальностей
*I2 Медицина, I1 Стоматологія, I9 Громадське здоров'я***

**Відповідальний за випуск В. А. Сміянов
Редакторка О. Ф. Дубровіна
Комп'ютерне верстання Р. М. Штайнбергера**

Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 5,81. Обл.-вид. арк. 6,94.

**Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Харківська, 116, м. Суми, 40007**
Свідцтво про внесення суб'єкта господарювання до Державного реєстру видавців,
виготовлювачів і розповсюджувачів видавничої продукції ДК № 8193 від 15.10.2024.