

**Київський національний університет імені Тараса
Шевченка**

О. М. Андрійчук, Г. В. Коротєєва, О. В. Молчанець,
А. В. Харіна

**Вірусні інфекції людини та тварин:
*епідеміологія, патогенез,
особливості протівірусного імунітету, терапія та
профілактика***

Навчальний посібник

Київ-2012

ББК
В

Вірусні інфекції людини та тварин: епідеміологія, патогенез, особливості противірусного імунітету, терапія та профілактика. Навчальний посібник. Київ, 2012.- с. 484.

Автори посібника:

к.б.н., ас. О.М. Андрійчук, к.б.н. доц. Г. В. Коротєєва,
к.б.н. доц. О. В. Молчанець, к.б.н. ас. А.В. Харіна

Під редакцією:

д.б.н., проф. Поліщука В.П.

Рецензенти:

А.М. Щербінська, д.м.н., проф., провідний науковий співробітник Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України;

Л.П. Бучацький, д.б.н., проф., завідувач лабораторії біотехнології Інституту рибного господарства НААНУ академік АН ВШ України, академік РАЕН

С.Д. Загородня, к.б.н., ст.н.с. Інституту мікробіології та вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України.

Рекомендовано Міністерством освіти і науки України як навчальний посібник для студентів біологічних спеціальностей вищих навчальних закладів” №1/11-9605 від 06.06.2013

Умовні скорочення Список українських скорочень

АГ - антиген
АІЗ – аутоімунні захворювання
АЗКЦ - антитілозалежна клітинна цитотоксичність
АЗТ – азидотимідин
АлАТ - аланін-амінотрансфераза
АПК - антиген-презентуюча клітина
АсАТ - аспартат амінотрансфераза
АТ - антитіло
ВАП – вірус-асоційовані протеїни.
ВГА - вірус гепатиту А
ВГВ - вірус гепатиту В
ВГС - вірус гепатиту С
ВГЕ – вірус гепатиту Е
ВГГ - вірус гепатиту G
ВГЛ – вірус герпесу людини
ВЕБ – вірус Епштейна-Барр
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
ВООЗ – Всесвітня Організація Охорони Здоров'я
ВПГ – вірус простого герпесу
ВПЛ – вірус папіломи людини
ВРХ – велика рогата худоба
ГА, ГВ, ГС, ГD, GE, GG - гепатити А, В, С, D, Е, G
ГГ – генітальний герпес
ГКГС - головний комплекс гістосумістності
ГМ–КСФ - гранулоцитарно-макрофагальний
колонієстимулюючий фактор
ГРЗ - гострі респіраторні захворювання
ГРВІ - гострі респіраторні вірусні інфекції
ГЧУТ - гіперчутливість уповільненого типу
ГКІ – гострі кишкові інфекції
ГРВІ – гострі респіраторні вірусні інфекції

ДК - дендритні клітини
Ді-частки – Дефектні інтерферуючі частки
ЕР - ендоплазматичний ретикулум
ЕД₅₀ - 50 % ефективна доза антивірусного препарату
ІД₅₀ - інгібуюча доза, що зменшує кількість життєздатних клітин на 50 %
ІІ - інтерлейкін
ІК - імунний комплекс
ІФН - інтерферон
ІПВ – інактивована поліомієлітна вакцина
ІРЛ - інтерферонова реакція лейкоцитів
ІС - індекс селективності
ЛХМ – лімфоцитарний хоріоменінгіт
МІК - мінімальна інгібуюча концентрація
МКТВ – Міжнародний комітет з таксономії вірусів
ММС - моноцитарно–макрофагальної системи
МПК - максимальна переносима концентрація
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
МС - множинний склероз
НК - натуральний або природний кілер
НІЗТ - нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
ННІЗТ –ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
о. – нуклеотидні основи
2,5–ОАС – олігоаденілат синтетаза,
ОПВ – оральна поліомієлітна вакцина
п.о. – пари нуклеотидних основ
ПК - плазматична клітина
ПТГ - посттрансфузійний гепатит
РА - ревматоїдний артрит
РС – респіраторно-синцитіальний
СНІД – синдром набутого імунodefіциту
СЧВ - системний червоний вовчак
Т-х I - Т-хелпер I типу
ТЦД₅₀ – 50% тканинна цитопатогенна доза
ФНП - фактор некрозу пухлин

ХГС - хронічний гепатит С
ХТІ - хімікотерапевтичний індекс
ЦТЛ - цитотоксичний Т лімфоцит
ЦНС - центральна нервова системи
ЦМВ –цитомегаловірус
ЦПД - цитопатична дія
ШКТ - шлунково-кишковий тракт

Список англійських скорочень

CD – cluster of differentiation (designation)
ECHO – enteric cytopathic human orphans
Fc – fragment crystallizable
GFP - green fluorescent protein
HA - hemagglutinin
HBsAg – hepatitis B antigen
HLA - human leukocyte antigens
HTLV – human T- lymphotropic virus
IgE - immunoglobulins classes E
IRF - INF–regulated factor
ISGF - INF–stimulated gene factor
LTR – long terminal repeats
MHC – major histocompatibility complex
NA - neuraminidase
Nf-kB - nuclear factor kB
PKR - protein kinasa R
SV-40 – simian vacuolating virus 40
TAP - transporter associated with antigen processing
TcR - T-cell receptor
ts – temperature sensitive

Зміст

Передмова	9
Розділ 1 Загальна характеристика деяких родин вірусів людини та тварин (Коротєєва Г.В.)	11
Родина <i>Adenoviridae</i>	13
Родина <i>Arenaviridae</i>	17
Родина <i>Asfaviridae</i>	19
Родина <i>Bunyaviridae</i>	21
Родина <i>Caliciviridae</i>	24
Родина <i>Coronaviridae</i>	27
Рід <i>Deltavirus</i>	30
Родина <i>Filoviridae</i>	31
Родина <i>Flaviviridae</i>	35
Родина <i>Hepadnaviridae</i>	38
Родина <i>Hepeviridae</i>	41
Родина <i>Herpesviridae</i>	43
Родина <i>Iridoviridae</i>	47
Родина <i>Orthomyxoviridae</i>	49
Родина <i>Papillomaviridae</i>	53
Родина <i>Paramyxoviridae</i>	57
Родина <i>Parvoviridae</i>	60
Родина <i>Picornaviridae</i>	63
Родина <i>Polyomaviridae</i>	63
Родина <i>Poxviridae</i>	67
Родина <i>Reoviridae</i>	70
Родина <i>Retroviridae</i>	77
Родина <i>Rhabdoviridae</i>	79
Родина <i>Togaviridae</i>	84
Розділ 2 Епідеміологія вірусних інфекцій (Андрійчук О.М.)	87
2.1 Загальна характеристика епідемічного процесу	103
2.2 Механізми розвитку епідемічного процесу	130
2.3 Прояви епідемічного процесу	148

2.4 Епідеміологічна діагностика	164
2.5 Протиепідемічні заходи	170
2.6 Епідеміологічне обстеження	175
Узагальнення	183
Питання для самоконтролю	188

Розділ 3 Патогенез вірусних інфекцій

(Коротєєва Г.В.)	189
3.1 Класифікація інфекційних хвороб	192
3.2 Загальне уявлення про патогенез вірусних інфекцій	201
3.3 Взаємодія вірусів із клітинами	205
3.4 Класифікація та загальна характеристика вірусних інфекцій на рівні організму	218
3.5 Поширення вірусів у організмі	230
3.6 Тропізм вірусів	239
3.7 Шляхи виділення вірусів з організму	241
3.8 Збірні групи вірусів, що викликають масові інфекції	244
Узагальнення	286
Питання для самоконтролю	288

Розділ 4 Особливості противірусного імунітету

(Молчанець О.В.)	289
4.1 Роль факторів природної резистентності при вірусних інфекціях	289
4.2 Вірусна інфекція та інтерферон	295
4.3 Молекулярні основи дії ІНФ на клітину	303
4.4 Специфічний або набутий противірусний імунітет.	311
4.5 Гуморальна ланка імунітету	318
4.6 Клітинна ланка імунітету	333
4.7 Імунопатологія при вірусних інфекціях	339
4.8 Механізми уникнення вірусів від імунної відповіді	355
Узагальнення	361
Питання для самоконтролю	364

<i>Розділ 5. Профілактика і терапія</i>	
<i>вірусних інфекцій людини (Харіна А.В.)</i>	365
<i>5.1 Вакцинопрофілактика</i>	365
<i>5.2 Хіміотерапія вірусних інфекцій</i>	387
<i>5.3 Мішені дії антивірусних агентів</i>	403
<i>5.4 Класифікація антивірусних хіміопрепаратів</i>	412
<i>5.5 Імуностимулятори та імуномодулятори</i>	413
<i>5.6 Нові напрямки в створенні</i>	
<i>антивірусних препаратів</i>	425
<i>5.7 Хіміотерапія та профілактика</i>	
<i>окремих вірусних інфекцій</i>	428
<i>5.8 Резистентність до антивірусних</i>	
<i>препаратів</i>	445
<i>Узагальнення</i>	452
<i>Питання для самоконтролю</i>	454
 Додаток. Характеристика антивірусних препаратів	
(Харіна А.В.)	455
Словник термінів	484
Список рекомендованої літератури	490

ПЕРЕДМОВА

Значну шкоду здоров'ю населення та економіці країн наносить захворюваність на вірусні хвороби. Віруси є причиною гострих масових інфекцій, на їх частку припадає 90% усіх інфекційних захворювань. Тільки від гострих кишкових та респіраторних вірусних інфекцій, в світі гине від 10 до 14 млн. людей. Крім того, віруси можуть бути причиною розвитку злоякісних захворювань та викликати загострення хронічних хвороб. Слід зазначити актуальність проблеми нових та знов виникаючих інфекцій, так званих *emerging-reemerging* інфекцій.

Нині відомо близько 2 тис. різноманітних хвороб людини, проте в кожній місцевості найбільш поширеними є лише 20-30 нозологічних форм.

Спектр інфекційних хвороб постійно поповнюється за рахунок раніш невідомих: вірусні гарячки Ласса, Ебола, Марбург, ВІЛ-інфекція, ряд вірусних кишкових хвороб, вірусні гепатити С, D, E, F та G, хантавірусний легеневий синдром, хвороби нервової системи, що викликані пріонами. Одночасно поповнення спектру вірусних хвороб відбувається за рахунок етіологічної розшифровки захворювань, що раніше вважалися неінфекційними (хронічні гепатити, лімфома Беркїтта, саркома Капоші, Т-клітинні лейкози та інші пухлини).

До рубрики інфекційних хвороб перейшли деякі вірусні варіанти онкопатології, в онкології виділено близько 250 «персональних» вірусів. Етіологічно з вірусами гепатиту В та С пов'язаний первинний рак печінки, з вірусом людської папіломи – рак шийки матки, з герпесвірусом людини 8-го типу – саркома Капоші, з вірусом Епштейна-Барр – лімфома Беркїтта та ін.

Здавна обговорюється питання про інфекційну природу деяких психічних хвороб. Сьогодні доведено, що в структурі причин самогубств певне місце займає інфекційний фактор – вірус Борна. Так, серед людей, хворих на шизофренію та маніакально-депресивний психоз, виявлений високий відсоток

осіб, серопозитивних до вірусу Борна. Як виявилось, цим вірусом заражені близько 30% здорових і майже 100% людей, схильних до хвороб типу депресії або неврозу.

Не менш 300 відомих вірусів, що відносяться до 51 роду та 30 родин, здатні викликати пандемії (грип А, віспа, ВІЛ-інфекція, поліомієліт), епідемії (гарячка денге, жовта гарячка, Західного Нілу), епідемічні спалахи (гепатит Е, вірус Ніпах та ін.) та спорадичні захворювання. У залежності від шляху зараження та патогенезу віруси здатні уражати різні органи і викликати системне захворювання. Таксономічно різні віруси часто уражують одні й ті ж самі органи, викликаючи подібні клінічні симптоми, що визначає необхідність диференціальної діагностики із застосування комплексу лабораторних методів.

Сьогодні вже доведена вірусна природа багатьох аутоімунних (розсіяний склероз, цукровий діабет I типу) та алергічних (сінна гарячка) хвороб людини і тварин. В медичній практиці встановлено, що віруси часто є причиною внутрішньоутробної патології людини.

Завдання посібника – допомогти студентам оволодіти сучасними знанням в галузі вірусології, розглянути етапи формування та поширення вірусних інфекцій. Крім того, викладено теоретичні та експериментальні основи досліджень противірусного імунітету та хіміотерапії, профілактики вірусних інфекцій. Представлені матеріали можуть бути використані для вивчення теоретичного курсу з вірусології.

РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОДИН ВІРУСІВ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН

Однією з найактуальніших проблем сучасності є висока захворюваність і смертність від вірусних інфекцій, які дуже поширені в людській популяції, здатні уражувати практично всі органи й системи організму хазяїна. Представники родин міксовірусів, параміксовірусів, аденовірусів, риновірусів, ентеровірусів, реовірусів, герпесвірусів і ретровірусів є причиною грипу та інших численних респіраторних інфекцій, герпесу, гепатиту тощо.

За останні 40 років відкрито близько 20 нових невідомих вірусів, деякі з яких викликають смертельні захворювання: віруси Марбург, Ебола, Західного Ніла, імунodefіциту людини (ВІЛ), гепатитів С, D, E, G. Номенклатура вірусів оновлюється кожні п'ять років за рішенням Міжнародного комітету з номенклатури вірусів (МКТВ). Цей комітет пропонує класифікувати всі відомі віруси (остання класифікація була запропонована у 2009 р.). Класифікація включає чотири ієрархічні рівні: вид, рід, родина (іноді підродина) і порядок. Нині реєстр класифікованих вірусів і віроїдів включає 2284 види, що входять до складу 349 родів, 19 підродин, 87 родин і 6 порядків. Серед них відомо близько 33 родин вірусів, що уражують хребетних: 11 ДНК-геномні та 22 – РНК-геномні. Віруси безхребетних входять до складу 24 родин, 9 з яких ДНК-геномні, а 15 – РНК-геномні (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Віруси тварин

ДНК-геномні	хребетні	безхребетні	РНК-геномні	хребетні	безхребетні
<i>Adenoviridae</i>	+		<i>Arenaviridae</i>	+	
<i>Ascoviridae</i>		+	<i>Arteriviridae</i>	+	
<i>Alloherpesviridae</i>	+		<i>Astroviridae</i>	+	
<i>Anelloviridae</i>		+	<i>Birnaviridae</i>	+	+
<i>Asfarviridae</i>	+	+	<i>Bornaviridae</i>	+	
<i>Baculoviridae</i>		+	<i>Bunyaviridae</i>	+	+
<i>Circoviridae</i>	+		<i>Caliciviridae</i>	+	
<i>Iridoviridae</i>	+	+	<i>Coronaviridae</i>	+	
<i>Hepadnaviridae</i>	+		<i>Dicistroviridae</i>		+
<i>Herpesviridae</i>	+		<i>Filoviridae</i>	+	
<i>Malacoherpesviridae</i>		+	<i>Flaviviridae</i>	+	+
<i>Nimaviridae</i>		+	<i>Hepeviridae</i>	+	
<i>Papillomaviridae</i>	+		<i>Iflaviviridae</i>		+
<i>Parvoviridae</i>	+	+	<i>Metaviridae</i>		+
<i>Polydnaviridae</i>		+	<i>Nodaviridae</i>	+	+
<i>Polyomaviridae</i>	+		<i>Orthomyxoviridae</i>	+	+
<i>Poxviridae</i>	+	+	<i>Paramyxoviridae</i>	+	
			<i>Picornaviridae</i>	+	+
			<i>Picobirnaviridae</i>	+	
			<i>Pseudoviridae</i>		+
			<i>Reoviridae</i>	+	+
			<i>Roniviridae</i>		+
			<i>Retroviridae</i>	+	
			<i>Rhabdoviridae</i>	+	+

<i>Tetraviridae</i>		+
<i>Togaviridae</i>	+	+
<i>Tymoviridae</i>		+
<i>Deltavirus</i>	+	
<i>Tenuivirus</i>		+

Наведемо коротку характеристику деяких родин вірусів людини та тварин.

Родина *Adenoviridae*

Родина *Adenoviridae* складається з п'яти родів: *Aviadenovirus*, *Atadenovirus*, *Ichadenovirus*, *Mastadenovirus* та *Siadenovirus*.

Аденовіруси птахів об'єднані в рід *Aviadenovirus*. Він включає до 20 серологічних типів: аденовіруси курей, індичок і гусей, фазанів, качок. Типовий представник – вірус CELO. До роду *Atadenovirus* (назва пов'язана з тим, що геном представників цього роду збагачений А-Т парами) відносять віруси, що уражують велику рогату худобу (BPX), оленів, кіз, а до роду *Siadenovirus* (геном представників цього роду містить ген сіалідази) – аденовіруси жаб (аденовірус леопардової жаби) та індиків. До роду *Ichadenovirus* належать аденовіруси риб, зокрема осетра. Рід *Mastadenovirus* об'єднує аденовіруси ссавців. До нього відносять віруси людини, мавп, великої рогатої худоби, свиней, овець, собак і мишей, кіз і коней.

Аденовіруси людини об'єднано в сім груп:

1) група А – аденовіруси людини (Human adenovirus, HAdV) типів 12, 18, 31;

2) група В – HAdV, типи 3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50; аденовірус мавп типу 21;

3) група С – HAdV типів 1, 2, 5, 6, 57;

4) група D – HAdV типів 8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 51, 53, 54, 56;

5) група Е – HAdV типу 4, аденовіруси мавп типів 22, 23, 24, 25; аденовірус мавп 19 типу;

6) група Н – HAdV типів 40, 41;

7) група G – HAdV типу 52.

Аденовіруси – прості ДНК-вмісні віруси. У масі віріону ДНК становить 12–13,5 %, білки – 86,5–88 %. Віріони мають форму ікосаедра (двадцятигранника) діаметром 70–90 нм, кубічного типу симетрії без зовнішньої оболонки (рис. 1.1). Капсид складається з 252 білкових капсомерів, 240 з них – гексони, вони формують 20 трикутних граней ікосаедра. Кожний гексон оточений шістьма однаковими капсомерами. На 12 верхівках ікосаедра розташовані 12 капсомерів, пентонів, кожний з них оточений 5 капсомерами (звідки назви "гексон" і "пентон"). Верхівковий пентон має основу, яка вбудовується в капсид і паличкоподібний відросток з булавоподібним потовщенням на вільному кінці.

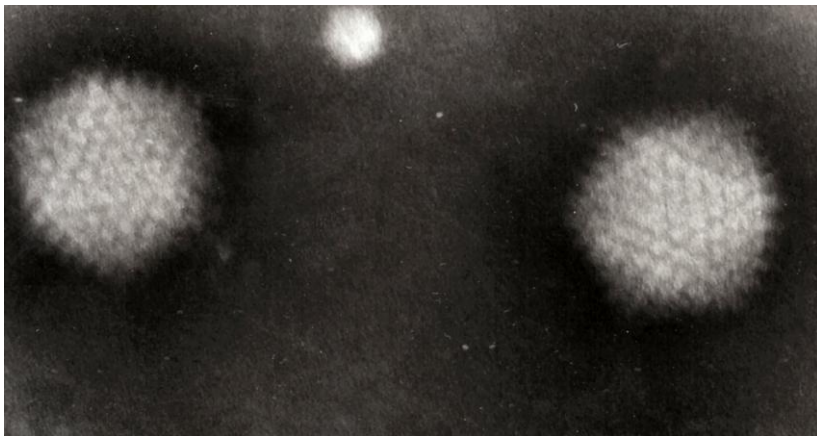


Рис. 1.1. Морфологія віріонів аденовірусів: електронно-мікроскопічне зображення віріонів (фотографія із сайту <http://en.wikipedia.org>)

Геном представлений молекулою дволанцюгової лінійної інфекційної (у комплексі зі внутрішнім білком) ДНК. У

структурі ДНК виявлені інвертовані кінцеві повтори. Розмір геному від 26 до 45 тис. п.о., що теоретично дозволяє містити від 22 до 40 генів.

Вірусні гени впорядковані в консервативний ряд згрупованих транскрипційних одиниць. Транскрипційні одиниці можуть бути розділені на три класи, залежно від періоду "використання" під час інфекційного циклу. Виділяють ранні (E1A, E1B, E2 (E2A, E2B), E3 та E4, від англ. *early*), середні (IX та IVa2) і пізні транскрипційні одиниці (L, від англ. *late*). Відома лише одна пізня транскрипційна одиниця з єдиним промотором і п'ятьма різними сайтами поліаденілювання. Це призводить до формування п'яти пізніх мРНК (L1–L5). Більшість вірусних мРНК синтезуються за допомогою клітинної РНК-полімерази II, проте транскрипція VA (*virus-associated*) генів відбувається за рахунок клітинної РНК-полімерази III.

В інфікованій клітині виявляється близько 40 вірусних білків. Структурні білки аденовірусів – це білки капсиду та внутрішні (табл. 1.2). Останні взаємодіють із ДНК, утворюючи серцевину віріону (білки V, VII, X). Білок капсиду, що є основою пентону, має активність ферменту ендонуклеази (білок III).

Таблиця 1.2

Білок	Локалізація	Функції
II	Мономер гексону	Структурний
III	Основа пентону	Проникнення
IIIa	Асоційований з основою пентону	Проникнення
IV	Фібрили	Зв'язування рецепторами, агрегація
V	Серцевина: зв'язування з ДНК та основою пентону	Подібний до гістонів білок, оболонка упаковки?

VI	Міnorний білок гексону	Стабілізація/збірка часток?
VII	Серцевина	Подібний до гістонів білок
VIII	Міnorний білок гексону	Стабілізація/збірка часток?
IX	Міnorний білок гексону	Стабілізація/збірка часток?
TP	Зв'язаний з геномом термінальний білок	Реплікація геному

До неструктурних належать білки, що впливають на транскрипційні процеси в клітині й переводять її у S-фазу клітинного циклу (продукти гена E1A); білки, що модулюють апоптоз (продукти генів E1B та E4); білки, залучені до реплікації ДНК (продукти гена E2: термінальний білок (TP, від англ. *terminal polypeptide* – TP, 55 кДа), ДНК-полімераза й білок, зв'язаний із ДНК (DBP, від англ. *DNA binding protein*)); білки, що регулюють відповідь організму на інфекцію (продукти гена E3). Термінальний білок асоційований із 5'-кінцями кожного ланцюга ДНК, виконує функцію ініціатора затравки при реплікації.

До складу аденовірусів уходять як групоспецифічні, так і типоспецифічні (гемаглютинуючі) антигени.

Порівняно з іншими вірусами людини аденовіруси достатньо стійкі до фізико-хімічних факторів зовнішнього середовища, можуть упродовж багатьох місяців зберігатися в довкіллі. При нагріванні до 56 °C інактивуються протягом 10–30 хв. При ліофільному висушуванні й у замороженому стані зберігають інфекційну активність роками. Найбільш стабільні аденовіруси в ізотонічних розчинах при pH 6–9. Інактивуються хлоровмісними сполуками, але стійкі до дії органічних розчинників.

Для аденовірусів типовим є зв'язок з одним хазяїном або вузьким колом хазяїв. Деякі аденовіруси здатні викликати

пухлини в новонароджених особин гетерологічних видів. Аденовіруси викликають близько восьми клінічно виражених вірусних інфекцій людини. Найтипівішим є субклінічний та інтапаратний перебіг аденовірусної інфекції, пов'язаний з ураженням респіраторної, окулярної, гастроінтестинальної систем. Різні типи/серотипи аденовірусів людини асоційовані з різними патологічними станами: респіраторні захворювання (групи В та С), кон'юнктивіти (В та D), гастроентерити (групи F та G).

Родина *Arenaviridae*

Назва родини (від лат. *arenosus* – піщаний) відображує наявність дрібних часток (рибосом), що нагадують піщини, усередині віріонів. Родина *Arenaviridae* містить один рід *Arenavirus*. До роду належать аренавіруси Старого (віруси Іппай, Ласса, лімфоцитарного хоріомеїнігіту (ЛХМ), Мобала, Мопейя) і Нового світу (Гуантаріто, Латино, Мачупо, Парана, Пічинде, Таміамі, Такарібе, Хунін та ін., об'єднані в три групи).

Таксономічно аренавіруси близькі до вірусів лейкозу птахів і мишей. Усі вони імунологічно зв'язані один з одним, а їхнім прототипом є вірус ЛХМ.

Віріони округлі чи плеїоморфні, діаметром 50–300 нм (середній діаметр 110–130 нм) (рис. 1.2). Вони складаються з нуклеокапсиду спіральної симетрії й ліпопротеїдної оболонки, на поверхні якої є булавовидні виступи завдовжки 10 нм. Нуклеокапсид представлений спіральними циркулярними нитками завдовжки 450–1300 нм. У складі віріонів виявлені електроннощільні частки діаметром 20–25 нм, що є рибосомами.

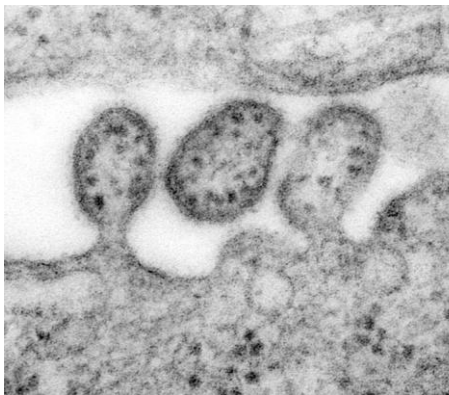


Рис. 1.2. Електронно-мікроскопічне зображення віріонів вірусу Ласса, що розташовані поряд із фрагментами клітини (фотографія із сайту <http://phil.cdc.gov>)

Геном аренавірусів складається з двох сегментів спіральної неінфекційної РНК: *L* (2,2–2,8 МД) і *S* (1,1 МД). У геномі заковано п'ять білків. *L*-РНК містить 7102–7220 нуклеотидів і кодує великий білок *L* (компонент транскриптази) і малий білок *S*, що має цинковзв'язуючий домен. *S*-РНК складається з 3375–3432 нуклеотидів і кодує білок нуклеокапсиду та глікопротеїни. У міжгенній області РНК виявлена послідовність нуклеотидів, що діє як термінатор транскрипції. У віріонах виявлені також 3 види клітинних РНК: 28S, 18S, H4-6S.

Ліпіди становлять 20 % від сухої маси віріону та є подібними до ліпідів цитоплазматичної мембрани клітини-хазяїна.

Вуглеводи у формі складних гліканів (GP1, GP2) становлять близько 8 % від сухої маси віріонів.

Плаваюча густина віріонів у CsCl становить 1,19–1,2 г/см³, у сахарозі – 1,17–1,18 г/см³. Константа седиментації $S_{w20}=325\text{--}500\text{ S}$. Віруси швидко інактивуються при 56 °C та при ультрафіолетовому й гамма-опроміненні, дії ліпідних розчинників, при рН нижче 5,5 і вище 8,5. Віріони не чутливі до заморожування та ліофілізації.

Резервуаром аренавірусів є гризуни (*Rodentia*). Більшість аренавірусів викликає персистуючу, часто безсимптомну інфекцію в гризунів, яка супроводжується хронічною вірусемією. У людей (які заражаються при контакті з гризунами, а також повітряно-краплинним шляхом) розвиваються тяжкі захворювання з ураженням ЦНС і розвитком геморагічного синдрому (аргентинська, болівійська, бразильська, венесуельська геморагічна гарячка).

Родина *Asfaviridae*

Вірус африканської чуми свиней (АЧС), описаний Монтгомері в 1921 р., тривалий час відносили до родини *Iridoviridae*. Проте згодом він був виділений в окремий рід *Asfavirus* родини *Asfaviridae*.

Віріони АЧС сферичні, діаметром 175–215 нм, складаються зі щільного нуклеоїду (містить ДНК і білок), двошарового ікосаедричного капсиду з 1892–2172 капсомерів і зовнішньої ліпопротеїдної оболонки. Між зовнішньою оболонкою й капсидом є електронно-прозорий шар (рис. 1.3).

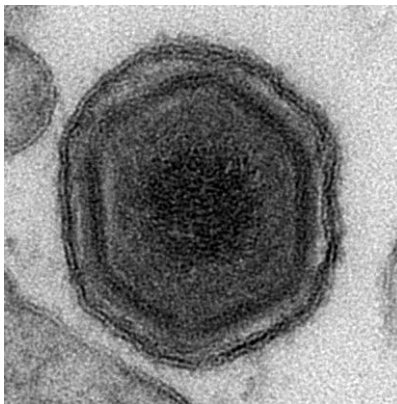


Рис. 1.3. Електронно-мікроскопічне зображення віріону вірусу африканської чуми свиней (фотографія із сайту <http://en.wikipedia.org>)

Вірусна ДНК дволанцюгова, розміром 170–190 тис. п.о. У геномі виявлено 151 відкриту рамку зчитування. Кінці ДНК ковалентно зв'язані й містять інвертовані повтори (завдовжки 2,7 тис. о.), подібні до таких у ДНК поксвірусів. Депротейнізована ДНК не інфекційна.

В інфікованих клітинах виявлено 106 вірусоспецифічних білків, з яких 35 синтезуються до початку реплікації вірусної ДНК (ранні білки) і 71 – після реплікації (пізні білки). За іншими даними зареєстровано 100 структурних і 162 неструктурних вірусоспецифічних білків.

У складі віріону виявлено більш ніж 50 білків, включаючи численні ферменти й фактори, необхідні для ранньої транскрипції мРНК і процесингу. Ферменти, що входять до складу капсиду, включають РНК-полімеразу, полі(А)-полімеразу, гуанілтрансферазу, протеїнкіназу тощо. ДНК-залежна РНК-полімераза розташована на периферії капсиду, а

АТФ-гідролаза – між капсидом і нуклеоїдом. Капсид утворюють переважно поліпептиди з молекулярними масами 72 та 37 кДа.

Ліпіди віріонів мають клітинне походження, а вуглеводи входять до складу вірусних глікопротеїдів.

Плавуча густина в CsCl становить $1,19\text{--}1,24\text{ г/см}^3$, коефіцієнт седиментації – 1800–8000 S. Інфекційність вірусу зберігається при 5 °С упродовж 5–7 років, при кімнатній температурі – 18 місяців, при 37 °С – 10–30 діб. Віріони стабільні при рН 3–10, чутливі до органічних розчинників, інактивуються при 56 °С протягом 30 хв.

Антитіла до вірусних білків р72, р12, р30 та р54 нейтралізують вірусну активність. Білки р150, р14 та р12 відрізняються в різних ізолятів вірусу АЧС.

Африканська чума свиней – контагіозна хвороба, що характеризується гарячкою, запальними й некротичними змінами паренхіматозних тканин. У природних умовах хворіють свійські та дикі свині.

Родина *Bunyaviridae*

До складу родини *Bunyaviridae* входять п'ять родів.

1. Рід *Orthobunyavirus* – вірус Акара, Анофелес А, Анофелес В, Акабане (Яба 7), Бакау, Бвамба, Буньямвера, Бушбуш, Гуама, Гуайара, вірус каліфорнійського енцефаліту, Карапару, мадрідський вірус, Орібоко, Сімбута тощо.

2. Рід *Hantavirus* – Хантаан, Хабаровськ, Ріо-Сегундо, Таїланд, Пумала, Сеул, Тула, Нью-Йорк та ін.

3. Рід *Nairovirus* – Дубге, вірус кримсько-конгольозної конголезької геморагічної гарячки, вірус хвороби овець Найробі, Сахалін та ін.

4. Рід *Phlebovirus* – вірус гарячки Ріфт Валлі, Буяру, Чандіру, флеботомної гарячки, неаполітанської москітної гарячки, Укуніємі та ін.

5. Рід *Tospovirus* – об'єднує віруси рослин, вірус плямистого в'янення томатів тощо.

Морфологічні властивості представників родини відрізняються для кожного роду, хоча віріони звичайно мають сферичну чи плейоморфну форму, діаметром 80–120 нм (рис. 1.4). На поверхні віріонів є глікопротеїнові виступи діаметром 5–10 нм, занурені в біліпідний шар завтовшки 5 нм. Оболонка віріонів зазвичай походить із мембран апарату Гольджі чи (рідше) з клітинної цитоплазматичної мембрани. Вірусний рибонуклеокапсид спіральної симетрії, діаметром 2–2,5 нм і завдовжки 200–300 нм.

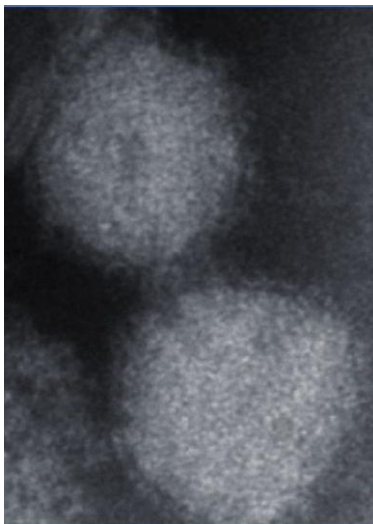


Рис. 1.4. Електронно-мікроскопічне зображення вірусу кримсько-конголезької конголезької геморагічної гарячки фото др. К-О Хедлунд, Шведський інститут контролю за інфекційними хворобами, Швеція) [47]

Вірусний геном складається з трьох молекул негативної чи "амбісент" одноланцюгової РНК, а саме з великого (*L*), середнього (*M*) і малого (*S*) сегментів, загальним розміром 11 тис. о. Кінцеві нуклеотиди кожного сегмента РНК комплементарні й нековалентно замкнені та утворюють

циркулярні молекули. Ці послідовності є консервативними в представників кожного роду й відрізняються в представників різних родів. Геномні РНК не модифіковані на 5'-кінці. Маса геномних сегментів від 4,8 до 8×10^6 Да. Геном становить приблизно 1–2 % від загальної сухої маси віріону. Вірусні мРНК неполіаденільовані та є коротшими на 3'-кінці. мРНК мають на 5'-кінці кеп-структуру (від англ. *cap* - шапочка) -та 10–18 нуклеотидів, які походять від клітинних мРНК.

Для всіх представників родини *L*-, *M*- та *S*-сегменти кодують мРНК, комплементарні геномній РНК. На цих мРНК відбувається трансляція з утворенням вірусних білків: полімерази (L-білок), білків оболонки (G1 та G2), білки нуклеокапсиду (N) і неструктурного білка (NSs).

Усі віруси мають чотири структурні білки: два зовнішні глікопротеїни (G1 та G2), білок нуклеокапсиду (N), великий білок транскриптазу (L). Функція неструктурних білків невідома, вони експресуються із *S*-сегмента в буньявірусів, флебовірусів і тосповірусів, і з *M*-сегмента в буньявірусів, найровірусів, тосповірусів і деяких флебовірусів. Хантавіруси не кодують неструктурні білки.

До складу віріонів входять 20–30 % ліпідів у перерахунку на суху масу. Ліпіди походять із мембран клітини й утворюються при брунькуванні. Вони містять фосфоліпіди, стероли, жирні кислоти та гліколіпіди.

Віріони містять 2–7 % вуглеводів. Для вірусів хребетних аспаргіноподібні сахари білків G1 та G2 характеризуються високим умістом манози.

Один чи два глікопротеїни оболонки є гемаглютинуючими й нейтралізуючими антигенними детермінатами. Комплементозв'язуючі властивості асоціюють із білком нуклеокапсиду.

Маса віріону $300\text{--}400 \times 10^6$ Да. $S_{20w}=300\text{--}500$ S. Плавуча густина в градієнті сахарози та хлориді цезію дорівнює 1,16–1,18 та 1,20–1,21 г/см³, відповідно. Віріони чутливі до підвищеної температури, детергентів і формальдегіду.

Хантавіруси є етіологічними агентами тяжких вірусних інфекцій – геморагічної гарячки з нирковим синдромом (ГГНС) і кардіопульмонарного синдрому. Серед представників роду *Nairovirus* найбільше ветеринарне значення має вірус хвороби Найробі, а медичне – кримсько-конголезька геморагічна гарячка. Найбільше медичне значення у Європі серед буньявірусів мають віруси Батаї, серокомплексу каліфорнійського енцефаліту, а серед флебовірусів – вірус сицилійської й неаполітанської москитних гарячок.

Родина *Caliciviridae*

Представники родини *Caliciviridae* (назва походить від латин. *calix* – чаша) є патогенними для тварин, часто виявляються у фекаліях хворих на гастроентерит людей, а також свиней і телят.

До складу родини входять чотири роди.

1. Рід *Lagovirus* – віруси геморагічної хвороби кролів, синдрому зайця-русака.

2. Рід *Nebovirus* – каліцивірус ВРХ CV23-ОН, вірус Ньюбарі 1 UK-1976 (каліцивірус ентериту ВРХ).

3. Рід *Norovirus* – норовіруси людини (Норфолк, віруси Гавайї, Таунтон, Саутгемптон, Сноумаунтин та ін.), норовіруси тварин (віруси ВРХ, гризунів, свиней тощо).

4. Рід *Sapovirus* – віруси Саппоро, Кауден (саповірус ентериту свиней) тощо.

5. Рід *Vesivirus* – вірус везикулярної екзантеми свиней, каліцивірус котів, вірус Сан-Мігель (уражує морських левів), каліцивіруси приматів (шимпанзе), рептилій, корів, скуснів тощо.

Віріони сферичні, 30–38 нм у діаметрі, з 32 чашеподібними заглибленнями. Ікосаедричний тип симетрії (рис. 1.5). Капсид сформований зі 180 молекул білка, що складаються попарно в димери й формують 90 капсомерів.

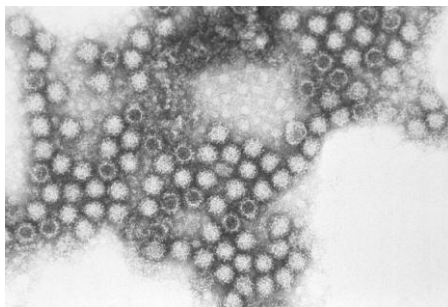


Рис. 1.5. Електронно-мікроскопічне зображення віріонів каліцивірусу котів (фотографія із сайту <http://www.redorbit.com>)

Віріони містять єдину молекулу лінійної одноланцюгової РНК позитивної полярності, розміром 7,4–7,7 тис. о. Маса РНК 2,6–2,8 $\times 10^6$ Да. Білок VPg (1–15 кДа) ковалентно приєднаний до 5'-кінця РНК більшості вірусів (рис. 1.5). Субгеномні РНК (2,2–2,5 тис. о.), що синтезуються всередині клітини, також можуть бути інкапсидовані (вірус геморагічної хвороби кролів). У складі геному виявлено дві (*Lagovirus*, *Vesivirus*) або три (*Norovirus*, *Sapovirus*) відкриті рамки зчитування.

Біля 5'-кінця вірусного геному зосереджені гени неструктурних білків, а біля 3'-кінця – структурних. У геномі каліцивірусу котів гени структурних і неструктурних білків розташовані в різних рамках зчитування й розділені термінальним кодоном.

Неструктурні білки трансклюються з геномної РНК у вигляді поліпротеїну. Імовірні функції? неструктурних білків каліцивірусів (за аналогією з пікорнавірусами): 2С-хеліказа, 3С-цистеїнова протеаза, 3D-РНК-залежна РНК-полімераза (закодована біля карбоксильного кінця ORF1).

Віріони складаються переважно з мажорного білка (59–71 кДа), N-кінець якого зазвичай блокований. Мінорний

розчинний білок (28–30 кДа) виявлений для вірусу Норфолк, вірусів хронічної амліодної карликовості та ентериту свиней. Ліпідів і вуглеводів у структурі віріону не виявлено.

Існує значна кількість серотипів вірусу везикулярної екзантеми свиней і вірусу Сан-Мігель. Не виявлено чіткої перехресної реактивації між вірусом Сан-Мігель і каліцивірусом котів. Навпаки, каліцивірус собак, вірус Норфолк і вірус геморагічної хвороби кролів антигенно віддалені.

Маса віріонів 15×10^3 кДа. Плавучі густини CsCl і градієнта гліцерин-тартрату калію становлять 1,33–1,4 та 1,29 г/см³, відповідно. Коефіцієнт седиментації 170–187 S. Другий пік (160–170 S) відповідає седиментації дефектних інтерферуючих часток. Віріони не чутливі до обробки ефіром, хлороформом і помірними детергентами. Інактивація відбувається в межах рН від 3 до 5. Температурна інактивація підсилюється наявністю в розчині катіонів Mg^{2+} у високій концентрації. Деякі каліцивіруси інактивуються трипсином, однак реплікація інших, навпаки, підсилюється трипсином. Деякі віруси руйнуються в процесі заморожування та відтаювання.

Каліцивіруси уражують широкий спектр видів хребетних, включаючи людину. Зазвичай кожний вид каліцивірусів пов'язаний з одним або групою близьких видів комах, проте вірус везикулярної екзантеми свиней здатний реплікуватися в тканинах різних таксономічних груп хребетних – від рептилій до приматів. Зараження каліцивірусами відбувається фекально-оральним або контактним шляхом. Наприклад, норовіруси викликають близько 85 % небактеріальних ентеритів людей у Європі. У свиней норовіруси викликають захворювання, подібне до ящура. Лаговіруси здатні викликати в кролів генералізовану інфекцію з вірусемією, некрозом печінки й загибеллю. Везівіруси можуть стати причиною енцефаліту, міокардиту, абортів у тварин.

Родина *Coronaviridae*

Родина *Coronaviridae* разом з родинами *Arteriviridae* та *Roniviridae* належить до порядку *Nidoverales*. Термін "коронавіруси" відтворює морфологію віріону, оскільки при електронній мікроскопії за методом негативного контрастування зображення він нагадує сонячну корону.

Родина *Coronaviridae* була створена у 1968 р. До її складу входять дві підродини: *Coronavirinae* та *Torovirinae*. До складу підродини *Coronavirinae* входять три роди.

1. Рід *Alphacoronavirus* – альфакоронавірус першого типу, коронавірус собак першого й другого типів, коронавірус котів першого й другого (вірус інфекційного перитоніту котів) типів, коронавірус інфекційного гастроентериту свиней, вірус інфекційного трахеобронхіту свиней ISU-1, людські коронавіруси 229 E та NL 63, коронавіруси кажанів *Scotophilus* 512 тощо.

2. Рід *Betacoronavirus* – коронавіруси людини (OC43 та HKU1), корів (Мебус), коней (NC99), мишей (вірус гепатиту мишей), гемаглютинуючий вірус енцефаломієліту свиней, SARS-подібні віруси, коронавірус пацюків, коронавіруси кажанів *Pipistrellus* HKU5, *Rousettus* HKU9 тощо.

3. Рід *Gammacoronavirus* – коронавіруси птахів (вірус інфекційного бронхіту курей, коронавірус індиків), коронавірус кита-білухи.

Підродина *Torovirinae* містить роди *Torovirus* та *Bifinivirus*.

1. Рід *Torovirus*: коронавірус коней, вірус Берне, вірус Бреда (BPX), торовірус людини, торовірус свиней.

2. Рід *Bifinivirus* – вірус білого яляча.

Віріони сферичні, оточені ліпидовмісною оболонкою. Для віріонів характерний помірний поліморфізм. У представників підродини *Coronavirinae* віріони сферичні, нуклеотид спірального типу симетрії; для представників підродини *Torovirinae* характерна наявність сферичних і схожих за формою на боби віріонів діаметром (35–) 120–140 нм і завдовжки 170 нм, тип симетрії нуклеокапсиду – спіральна (або тубулярна).

Віріони діаметром 120–160 (60–200) нм містять ікосаедричну серцевинну оболонку (діаметр серцевини 64 нм), що оточує спіральний нуклеокапсид (рис. 1.6). На поверхні віріону розташована велика кількість пепломерів грушеподібної та стеблеподібної форми. Пепломери (тримери (зубець шип)-*spike protein*) завдовжки 12–24 нм. У деяких коронавірусів (корів) і вірусу гепатиту мишей другий шар пепломерів формує гемаглютинінастеразу (HE). Під час очистки вірусів, при тривалому зберіганні при 4 °С а також у разі повторного розморожування й заморожування вони легко відламуються й поверхня віріонів стає гладенькою. При очищенні серцевини за допомогою детергентів звільняється спіральний нуклеокапсид, що містить N-білок.

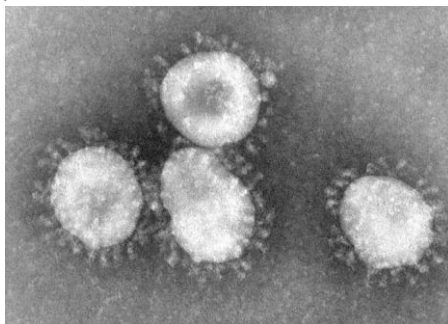


Рис. 1.6. Електронно-мікроскопічне зображення віріонів коронавірусів (фотографія із сайту <http://en.wikipedia.org>)

Віріони містять єдину молекулу лінійної одноланцюгової РНК позитивної полярності. Розмір РНК – 27,6–31 тис.о. У коронавірусів РНК найбільша серед усіх РНК-вмісних вірусів. На 5'-кінці є метильована *ken*-структура, а на 3'-кінці – *полі* (А). За *sar*-структурою міститься лідуєча основна головна послідовність, що лідирує, з 65–98 нуклеотидів і нетранслюєча ділянка з 200–400 нуклеотидів. На 3'-кінці *полі*(А) передує некодуючий регіон із 200–500 нуклеотидів. Порядок розташування генів у геномі: 5'-*polymerase*-(*HE*)-*S-E-M-N*-3'.

Функціонує як мРНК, тобто депротейнізована РНК є інфекційною. Геном містить 7–10 генів, 4–5 з яких кодують структурні білки.

У структурі віріону є значна кількість глікопротеїнів: S (приєднання до рецепторів, злиття оболонок, гемаглютинація, індукція нейтралізуючих антитіл); М (брунькування й формування оболонки віріону); Е (асоційований з оболонкою білок); НЕ (гемаглютиніністераза, присутня не в усіх вірусах); N (асоційований з геномом основний фосфопротейн, задіяний у реплікації геному). Неструктурні гени: *pol* кодується двома відкритими рамками зчитування – 1a та 1b, які перекриваються в кількох нуклеотидах. У гені *pol* закодована інформація про 3С-подібну протеазу, багатий на цистеїн фактор росту, РНК-залежна РНК-полімераза, нуклекапсид трифосфат (НТФ), приєднувальний/хеліказний домен і домен приєднання до НК.

Віріони містять ліпидовмісну оболонку, що походить з оболонки клітини-хазяїна. S-білок віріонів ацильований (вірус гепатиту мишей, коронавірус корів). У вірусі гепатиту мишей білок Е теж ацильований.

Білки НЕ та S містять N-лінковані глікани, до того ж S-білок частково глікозильований. М-білок коронавірусів містить малу кількість N- чи О-лінкованих гліканів, залежно від штаму.

Маса віріонів становить 400×10^3 кДа. Плавуча густина в градієнті щільності сахарози 1,15–1,2 г/см³, а у CsCl – 1,23–1,24 г/см³. Константа седиментації 300–500 S. Віріони чутливі до підвищеної температури, органічних розчинників, неіонних детергентів, формальдегіду, окисників (кілька хвилин) і ультрафіолетового опромінення (10–15 хв). Пряме сонячне опромінення спричиняє повільну інактивацію вірусів за 3 год при 37–38 °С. При інкубації 2 год 37 °С спостерігається десятикратне чи більше зниження інфекційності. Іони магнію (1 М) приводять до зменшення негативного впливу підвищеної температура. Деякі представники двох родів стійкі при рН 3. Оптимальний рівень рН становить 7–7,5. Віріони зберігають інфекційність у ліофілізованому стані при 4 °С упродовж років,

у замороженому – при температурі -70°C . Коронавіруси зберігають інфекційну активність у повітрі у вигляді аерозоля протягом 8–10 год, у питній воді – до 9 діб, при температурі $0-18^{\circ}\text{C}$ поза приміщенням – до 4–10 діб, нижче за 0°C – до 33–44 діб.

Представники цієї родини спричиняють різноманітні захворювання в різних біологічних видів. Це віруси інфекційного бронхіту курей, гепатиту мишей і низка штамів, виділених від людей, хворих на гострі респіраторні захворювання (штам 229 E). У 2003 р. людство стикнулося з новим представником цієї родини, що викликав так звану "атипову пневмонію" – вірусом SARS (скорочення від *Severe Acute Respiratory Syndrom*).

Під *Deltavirus*

Рід *Deltavirus* належить до групи одноланцюгових РНК-сателітних вірусів, яка включає сателіти з одноланцюговим РНК-геном, що не кодуєть капсидний білок. Єдиним описаним представником цього роду є вірус гепатиту дельта (ВГД). Відомо щонайменш чотири генотипи ВГД.

Вірус гепатиту дельта дефектний і потребує чітко визначеного помічника для виконання функції реплікації. Ці функції можуть бути виконані вірусом гепатиту В (ВГВ) і вірусом гепатиту качок.

Віріони сферичні, близько 34 нм у діаметрі. Оболонка, що надається вірусом-помічником (HBsAg у випадку ВГВ), оточує сферичну серцевину діаметром 18 нм. Серцевина сформована з єдиного структурного білка – HDAg.

Геном складається з єдиної циркулярної молекули, негативної одноланцюгової РНК розміром близько 1700 нуклеотидів. Геном є нерозгалуженою, паличкоподібною жорсткою структурою, сформованою за рахунок внутрішньомолекулярних зв'язків.

Антиген вірусу гепатиту дельта (HDAg) – білок, що має молекулярну масу 22–27 кДа. Цей білок існує у двох формах, що

відрізняються за 19 амінокислотними залишками С-кінця. Менша форма необхідна для реплікації геному, а більша – для збірки віріонів.

Плавуча густина віріонів у градієнті щільності CsCl – 1,24–1,25 г/см³. Вірус відносно стійкий до впливу фізико-хімічних чинників. Наприклад, він стійкий до дії кислот, нуклеаз, сечовини, нагрівання й руйнується під дією лугів і протеаз. За стійкістю до впливу фізико-хімічних чинників вірус гепатиту дельта близький до вірусу гепатиту В.

Вірус гепатиту дельта не культивується на клітинних культурах, проте, за деякими даними, можливе його культивування в клітинах гепатоми людини й клітинах нирок мавп після трансфекції РНК ВГД. Вірус можна культивувати на людиноподібних мавпах – носіях HBsAg і лісних бабаках – носіях вірусного гепатиту бабаків.

ВГД-інфекція дуже поширена. Інтенсивність циркуляції ВГД у різних регіонах світу значно коливається, але в цілому повторює ситуацію при ВГВ. При гострих гепатитах антитіла до ВГД виділяються в різних регіонах у 2–7 %, а при хронічних – у 9–50 % хворих. Дельта-інфекція розвивається у вигляді коінфекції або суперінфекції. При коінфекції відбувається одночасне зараження ВГВ + ВГД осіб, що раніше не хворіли на гепатит В, а при суперінфекції ВГД інфекція нашаровується на вже існуючу ВГВ-інфекцію в здорових носіїв HBsAg, у реконвалісцентів основного ВГВ, у хворих на хронічний гепатит В.

Родина *Filoviridae*

До складу родини входять два роди: *Marburgvirus* та *Ebolavirus*.

До роду *Marburgvirus* належить марбургвірус озера Вікторія (раніше – вірус Марбург). Нині відомо шість штамів цього вірусу: Музоке (Кенія, 1980), Ратажак (Західна Німеччина, 1967), Попп (Західна Німеччина, 1967), Воеже (Югославія, Єс

1967), Озолін (Зімбабве, 1975) і штам Марбург Равн (Кенія, 1987).

Рід *Ebolavirus* містить еболавіруси Берегу Слонової Кістки (раніше – вірус Ебола Кот-д'Івуар) – штам Кот-д'Івуар (Ліс Тай, 1994), чотири штами еболавірусу Рестон (раніше – вірус Ебола Рестон): Рестон (1989), Філіппіни (1989), Сієна (1992), Техас (1996), два штами еболавірусу Судан – Боніфац (1976) і Малео (1979), шість штамів вірусу Заїр (раніше – вірус Ебола Заїр): Іаїнга (Заїр, 1976), Заїр (Заїр, 1976), Екрон (Заїр, 1976), Тандала (Заїр, 1977), Кіквіт (Заїр, 1995), Габон (Заїр, 1994–1997) і вірус Бундібугіо (Уганда, 2007).

Віріони мають вигляд довгих ниткоподібних часток, що іноді галузяться, а іноді мають U-подібну форму, нагадують цифру "6" або кільце (рис. 1.7). Діаметр віріонів – 80 нм, а довжина сильно варіює (може досягати 14000 нм). Довжина однієї інфекційної частки після виділення становить від 790 (марбургвіруси) до 970 нм (еболавіруси). Віріони мають ліпидовмісну зовнішню облонку з поверхневими виступами, що оточує досить жорсткий спіральний нуклеокапсид. Пепломери, занурені в ліпідний бішар, складаються з єдиного глікопротеїду. Вони вкривають поверхню вірусної частки й мають довжину 10 нм. До складу віріону входить полімеразний комплекс і білки матриксу. Діаметр нуклеокапсиду 50 нм. Центральний канал чітко виражений, діаметром 20 нм. Крок спіралі становить 5 нм.

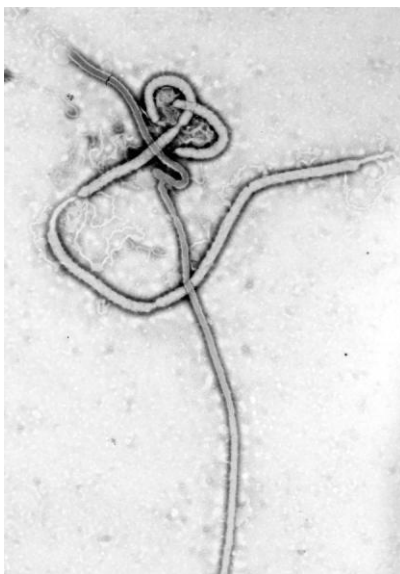


Рис. 1.7. Електронно-мікроскопічне зображення віріонів вірусу Ебола (фотографія із сайту <http://en.wikipedia.org>)

Геном представлений єдиною молекулою одноланцюгової РНК негативної полярності з молекулярною масою $4,2 \times 10^6$ Да. Відсотковий уміст РНК – 1,1 % сухої маси частки. Довжина повного геному 18,9–19 тис. о. Нуклеотидні послідовності на 3'-кінці комплементарні подібним регіонам на 5'-кінці. На 5'-кінці негативного ланцюга відсутній ковалентно приєднаний термінальний білок, геном не містить кеп-структуру. На 3'-кінці є консервативні послідовності. На 3-кінці відсутня послідовність *поли(А)*. Вірусний геном уміщує інформацію про структурні й неструктурні білки.

Відомо п'ять головних поліпептидів, що входять до складу віріону: поверхневий глікопротеїн (GP, зосереджений в оболонці), нуклеокапсидний (NP), полімеразний комплекс

(транскриптазо-полімеразний компонент і РНК-залежна РНК-полімераза) і матриксний білок комплекс?.

Ліпіди, що входять до ліпідної оболонки, їх такі само склад такий самий відповіде складу ліпідів у оболонці клітини-хазяїна.

Депротейнізована РНК неінфекційна. Реплікація відбувається в цитоплазмі, а збірка включає етап відбруньковування преформованого нуклеокапсиду від клітинної мембрани.

Маса віріонів 382×10^3 кДа. Плавуча густина в градієнті щільності CsCl становить 1,32, а в калій-тартачному градієнті – 1,14 г/см³. Коефіцієнт седиментації 1,4 S_{20w}. Точка температурної інактивації 60°C (упродовж 30 хв). В умовах *in vitro* віріони відносно стійкі під час зберігання при температурі 15–20 °C. Віріони чутливі до органічних розчинників, фенолу (фенольних дезинфектантів), формальдегіду та β-пропіолактону. Ультрафіолетове та радіаційне опромінювання призводить до інактивації віріонів. Відносно стійкі в межах рН від 5 до 8.

Марбургвіруси та еболавіруси викликають розвиток геморагічних гарячок. Марбургвірус отримав назву від міста Марбург, де спостерігався спалах захворювання в працівників лікарні, які заразилися від мавп, імпортованих з Африки. Назва вірусу Ебола походить від назви річки в Демократичній республіці Конго (Заїр). Переважно ці віруси виділяють від хворих з Африки (субтипи Судан, Заїр, Кот-д'Івуар і Бундібугіо), проте штам Рестон був виділений від макак із Філіппін (перший випадок в Азії). Природний хазяїн для цих захворювань невідомий. Смертність під час спалахів захворювань становить 23–33 % для марбургвірусів та 53–88 % – для еболавірусів. Ці віруси належать до першої групи патогенних мікроорганізмів (четверта група особливо небезпечних патогенів за класифікацією ВООЗ). З ними можна працювати лише в лабораторіях особливого утримання з дотриманням найсуворіших правил техніки безпеки.

Родина *Flaviviridae*

Назва родини й родів походить від слів *flavus* – жовтий, *pestis* – бляшка, *hepatos* – печінка. Родина об'єднує три роди.

1. Рід *Flavivirus* – віруси антигенного комплексу жовтої гарячки, комплексу кліщового енцефаліту (європейський, сибірський і східно-сибірський, хвороби лісу Кісанур, Омської геморагічної гарячки (ОГГ) та ін.), комплекси вірусів Ріо-Браво і вірусів японського енцефаліту (вірус долини Муррея, енцефаліт Сент-Луїс, вірус західного Нілу та ін.), віруси комплексів Тюленій, Нтайа, Денге, Модок тощо.

2. Рід *Pestivirus* – вірус класичної чуми свиней (ВКЧС), вірус діареї корів першого, другого типів, вірус хвороби Бордер (вівці).

3. Рід *Hepacivirus* – віруси гепатитів С та G.

Віріони сферичні (рис. 1.8), діаметром 40–60 нм, мають ліпопротеїнову оболонку, на поверхні якої є пепломери. Серцевина віріону ікосаедрична, діаметром 39 нм. У флавівірусів флавовірусів ліпідна оболонка оточена щільним шаром завтовшки 6 нм, що складається з 2 білків: Е та преМ (у випадку вірусних часток, асоційованих із клітинами) і Е та М (у випадку позаклітинних віріонів).

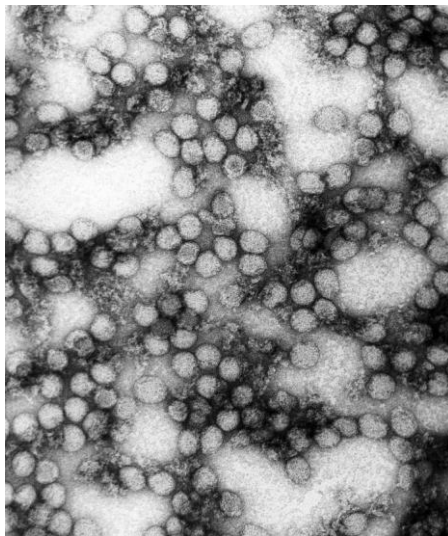


Рис. 1.8. Електронно-мікроскопічне зображення вірусу жовтої гарячки (фотографія із сайту <http://en.wikipedia.org>)

Віріони містять одну молекулу лінійної одноланцюгової РНК позитивної полярності. Розміри геномів флавівірусів, пестивірусів і ВГС дорівнюють 10,7; 12,5 та 9,5 тис. о., відповідно. 5'-кінець вірусної РНК не охарактеризований для всіх представників. У деяких флавівірусів, зокрема вірусу кліщового енцефаліту, геномна РНК не містить *полі(А)* на 3'-кінці.

Вірусна РНК є інформаційною. Єдина відкрита рамка зчитування кодує білок, який розщеплюється в процесі дозрівання на всі вірусні білки. Структурні білки розташовані біля 5'-кінця; неструктурні, що включають протеази, хелікази, полімерази, заковані біля 3'-кінця.

У вірусу гепатиту С на 5'- і 3'-кінцях розташовані некодуючі зони з 332 та 54 нуклеотидів. 54-некодуюча зона містить у рамці зчитування кілька термінуючих кодонів. Послідовність

некодуєчих зон має низку прямих та інвертованих повторів, які можуть брати участь у реплікації геному.

До складу віріонів входять два – три білки, асоційовані з ліпідною мембраною, та один білок капсиду (13,5 кДа). Е-мембранний білок (50 кДа) завжди глікозильований. Він містить 12 залишків цистеїну, що формують 6 дисульфідних містків. М-мембранний білок (8 кДа) слабо глікозильований і містить 6 дисульфідних містків. С-капсидний білок (13 кДа) багатий на аргінін і залишки лізину.

Неструктурні білки, які в геномі закодовані за Е-білком, включають: NS1 (виявляється на клітинній поверхні), NS2A (інтегральний мембранний білок), NS2B (інтегральний білок, пов'язаний із NS3), NS3 (на N-кінці – активність серинової протеази та на С-кінці – хелікази), NS4A (інтегральний мембранний білок), NS4B (інтегральний мембранний білок), NS5 (периферійний мембранний білок, компонент РНК-залежна РНК-полімераза); NS3 та NS5 є компонентами РНК-полімерази.

У пестивірусів до складу віріонів входять чотири структурні білки: нуклеокапсидний білок р14, три оболонкових глікопротеїни: gp48, gp25 та gp53. У ВГС три структурні й п'ять неструктурних білків.

Ліпіди мають клітинне походження.

Віріони містять гліколіпіди та глікопротеїни. Деякі з віріонів не містять глікозильованих білків оболонки. Співвідношення та структура вуглеводів залежать від клітини-хазяїна.

Представники кожного роду близькоспоріднені між собою, проте не з представниками інших родів.

РНК становить 8 %, ліпіди – 25 % від сухої маси віріону, усе інше – білки. Молекулярна маса віріону 60×10^6 Да. Щільність у градієнті сахарози 1,1–1,23, у CsCl – 1,31–1,34 г/см³. S_{20w} = 140–200. Віріони чутливі до нагрівання (втрачають інфекційність при нагрівання при 56–60°C протягом 10–30 хв), низьких рН, органічних розчинників і детергентів.

Флавівіруси здатні викликати епідемії (жовта гарячка, гарячка Денге), епідемічні спалахи (японський енцефаліт, Вент-

Луї, Росію, долини Муррея, кліщового енцефаліту, ОГГ). Більша частина флавівірусів передається комарами, деякі – кліщами. Віруси поширені на всіх континентах, більша частина – у країнах з екваторіальним і тропічним кліматом (ті, що передаються комарами), менша – в умовах помірного кліматичного поясу (передаються кліщами). Пестивіруси мають велике ветеринарне значення, інфікують свійських і диких копитних тварин. У патології печінки небезпеки набувають велику роль відіграють віруси гепатити С та G, що передаються парентерально.

Родина *Hepadnaviridae*

Родина *Hepadnaviridae* включає два роди:

1) рід *Orthohepadnavirus* містить віруси, що уражують ссавців; віруси гепатиту В (ВГВ), гепатиту бабаків, червоної й земляної білки;

2) рід *Avihepadnavirus* – вірус гепатиту В качок (ВГВК), чапель.

Віріони сферичні (рис. 1.9), рідше поліморфні, діаметром 40–48 нм. Ліпидовмісна оболонка тонка (7 нм), містить поверхневий антиген (HBsAg). Серцевина – ікосаедричний нуклеокапсид діаметром 27–35 нм. Він складається зі 180 капсомерів. Серцевина складається з мажорного білка, корового антигену, вірусного геному (ДНК) та асоційованих міnorних білків. У середині деяких ниткоподібних і сферичних віріонів, 22 та 16–25 нм у діаметрі, відповідно, серцевина відсутня.

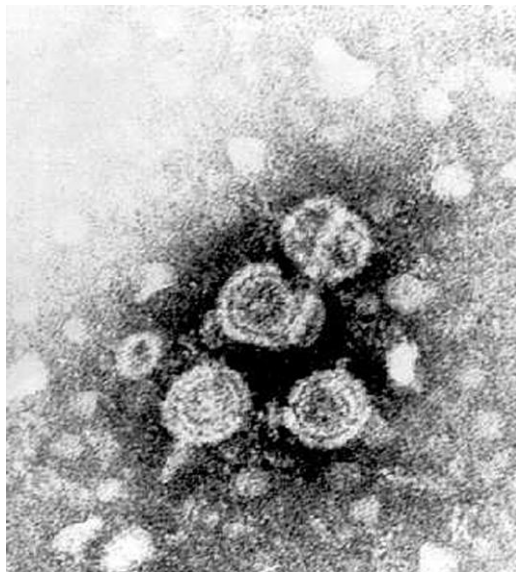


Рис. 1.9. Електронно-мікроскопічне зображення часток вірусу гепатиту В (фотографія із сайту <http://en.wikipedia.org>)

Геном представлений однією молекулою кільцевої ДНК; один ланцюг (негативної полярності) повний, складається з 3200 нуклеотидів, інший (позитивної полярності) – неповний, становить 50–80 % від першого ланцюга (відсутність? у положенні від 242 нуклеотидів до 5'-кінця першого ланцюга в Orthohepadnavirus; в Avihepadnavirus відсутня ділянка 50 нт біля 5'-кінця). Кільцева форма підтримується завдяки з'єднанню комплементарних основ двох ланцюгів на одному кінці – перекриваються 240 нуклеотидів. До 5'-кінця ланцюга, що має негативну полярність, приєднаний термінальний білок. До 5'-кінця ланцюга, що має позитивну полярність, ковалентно приєднана послідовність із 19 нуклеотидів – 5'-кепований олігорибонуклеїновий праймер. Співвідношення G+C дорівнює

48 %. У послідовності ДНК ВГВ містяться енхансер (ENH), два прямі повтори з одинадцяти основ (DR1, DR2), U5-подібна послідовність (сигнал поліаденілювання TATAAA) і чутливий до глікокортикоїдів елемент (GRE). 5'-кінець негативного ланцюга розташований у середині ділянки DR1, 5'-кінець позитивного ланцюга приєднаний до 3'-кінця ділянки DR2.

Геном ВГВ складається з чотирьох генів (чотири відкриті рамки зчитування), що перекриваються: S, C, P, X. Усі гени орієнтовані в одному напрямку. Для ВГВК ідентифіковано три гени (S, C, P). S-ген кодує поверхневий антиген. Складається з 892 о. У представників роду *Orthohepadnavirus* білки оболонки (поверхневий антиген) складаються з трьох антигенних білкових груп: S-білків (p24, GP27), М-білків (p33, GP36), L-білків (p39, GP42). Ген С кодує мажорний білок капсиду (для ВГВ, HВсAg) та HВеAg. Ген Р найбільший, у нього входять частини майже всіх інших генів (перекриває 80 % геному). Він кодує ферменти (зворотну транскриптазу й геномний білок), що беруть участь у реплікації вірусу. Ген Х присутній лише в ДНК представників роду *Orthohepadnavirus*. Ген Х кодує білок, що складається зі 154 АК і має молекулярну масу 16 кДа. Цьому білку властива транс-активуюча дія, тобто він активує діяльність усіх вірусних генів, а також деяких клітинних промоторів.

До складу капсиду входять ферменти протеїнкінази та зворотна транскриптаза з активностями РНК- та ДНК-залежної НК-полімерази та РНК-ази Н (продукт гена Р). До інших білків належить кінцевий білок, що приєднується до 5'-кінця повнорозмірного ДНК-ланцюга. Кінцевий білок (90 кДа) – продукт гена Р.

Ліпіди є компонентами зовнішньої оболонки повноцінних віріонів та інших часток і походять із цитоплазматичної мембрани клітини-хазяїна. Ліпіди включають фосфоліпіди, стероли й жирні кислоти.

Вуглеводи входять до складу часток і повноцінних віріонів як N-кінцеві глікани комплексу й містять значну кількість манози.

У гепаднавірусів виявлено три основні антигени: HBsAg, HBcAg та HBeAg. Кожен з антигенів викликає гуморальну імунну відповідь, що виявляється синтезом відповідних антитіл (анти-HBs, анти-HBc, анти-HBe). Анти-HBs є протективними. Виявлена перехресна реакція між HBsAg вірусів гепатиту лісних бабаків і земляних білок. Не виявлено перехресної реакції між HBsAg вірусів гепатитів качок і чапель.

Плавуча густина в CsCl становить $1,25 \text{ г/см}^3$, для дефектних віріонів (без серцевини) – близько $1,18 \text{ г/см}^3$. $S_{20W}=280 \text{ S}$. Віріони чутливі до дії детергентів, нестабільні при кислих рН. Зазвичай віруси залишаються інфекційними протягом шести місяців при $30\text{--}32^\circ\text{C}$ і нейтральному рН. Чутливі до ефіру й детергентів. Незвичайною ознакою вірусів є стійкість до високої температури (витримують нагрівання до 100°C упродовж 1–2 хв; якщо вони перебувають у сироватці крові, то стійкість до температури збільшується). Після 10-хвилинного кип'ятіння інфекційність вірусів втрачається, але антигенність зберігається.

ВГВ є причиною розвитку гострого та хронічного гепатиту, який може призводити до карциноми печінки.

Родина *Hepeviridae*

Рід *Hepevirus*

Єдиним представником роду є вірус гепатиту Е (ВГЕ). ВГЕ раніш відносили до групи вірусних гепатитів "ні А, ні В" з фекально-оральним механізмом передавання.

Віріони ікосаедричні, без оболонки (рис. 1.10). Діаметр частки близько 27–34 нм.

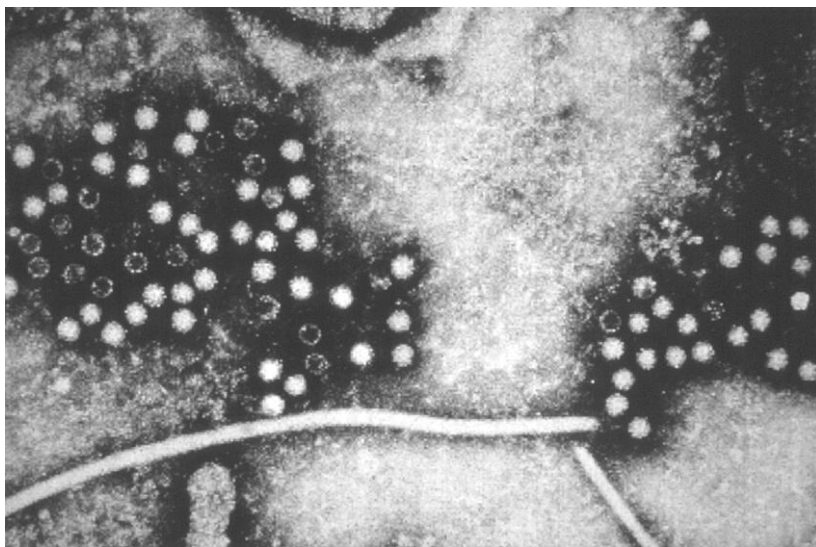


Рис. 1.10. Електронно-мікроскопічне зображення часток вірусу гепатиту Е (фотографія із сайту <http://en.wikipedia.org>)

Геном є одноланцюгової РНК позитивної полярності, розміром приблизно 7,2 тис. о., характеризується наявністю *полі(А)* на 3'-кінці. РНК кепова. У геномі ВГЕ гени структурних і неструктурних білків розмежовані. Вони розташовані в різних рамках зчитування й розділені термінальним кодоном. У складі геному ВГЕ виявлено три відкриті рамки зчитування. Неструктурні білки закодовані в ділянках біля 5'-кінця, а структурні – біля 3'-кінця. *ORF1* кодує неструктурні білки (MTR, PRO, X, Hel, POL), *ORF2* – головний капсидний білок (CP). *ORF3*, що перекриває *ORF1* та *ORF2*, кодує малий білок (123 амінокислотні залишки) з невідомою функцією. У ВГЕ структурні білки синтезуються із субгеномних РНК (*ORF2*).

Віріони сформовані з головного капсидного білка (СР) молекулярною масою 71 кДа. Також у складі віріонів виявлено малий імунореактивний білок (1,5 кДа) з невідомою функцією. Неструктурні білки представлені метилтрансферазою, РНК – геліказою, папаїноподібною цистеїновою протеазою та РНК-залежною РНК-полімеразою.

Ліпіди у складі віріонів не виявлені, проте існують підтвердження глікозилювання головного структурного білка.

Усі циркулюючі штами об'єднано в єдиний серотип.

Плавуча густина віріонів у CsCl становить $1,35 \text{ г/см}^3$, а в гліцерол-калій-тетратному градієнті – $1,29 \text{ г/см}^3$. $S_{20W}=183 \text{ S}$.

ВГЕ поширюється фекально-оральним шляхом. Інфекція, спричинена цим вірусом, зазвичай має безсимптомний перебіг. Епідемічні спалахи гепатиту Е виникають у країнах із тропічним і субтропічним кліматом. В інших регіонах світу мають місце спорадичні спалахи, переважно пов'язані із занесенням з ендемічних регіонів. Серйозну загрозу ВГЕ має для вагітних жінок, в яких інфекція перебігає вкрай важко (особливо в другому й третьому триместрах вагітності), з високою смертністю матері та плода (до 20 %).

Родина *Herpesviridae*

Родина *Herpesviridae* включає патогенні для людини та тварин віруси. Згідно із сучасною класифікацією родина належить до порядку *Herpesvirales* і підрозділяється на три підродини.

Підродина *Alfaherpesvirinae*.

1. Рід *Iltovirus* – герпесвіруси: курей першого типу (вірус інфекційного ларинготрахеїту), папуг першого типу (хвороба Пачеко).

2. Рід *Mardivirus* – герпесвіруси: курей другого (вірус хвороби Марека) і третього типів, качок першого типу (вірусний ентерит і чума качок), північноамериканських яструбів *Accipiter cooperii* першого типу, індиків першого типу.

3. Рід *Simplexvirus* – герпесвіруси: людини першого та другого типів (вірус простого герпесу людини першого й другого типів, ВПГ 1 та 2), макак першого типу (вірус В), корів другого типу (вірус маміліту ВРХ) тощо.

4. Рід *Varicellovirus* – герпесвіруси: людини третього типу (вірус вітряної віспи/оперізуючого лишая); корів першого типу (вірус ринотрахеїту ВРХ); антилоп першого типу; коней першого (абортивний герпесвірус коней), третього, четвертого (вірус ринопневмонії коней), восьмого, дев'ятого типів; котів першого типу тощо; вірус псевдосказу (хвороби Ауески, *Suid herpesvirus 1*).

Підродина *Bethaherpesvirinae*

1. Рід *Cytomegalovirus* – герпесвірус людини п'ятого типу (цитомегаловірус).

2. Рід *Muromeglovirus* – цитомегаловірус мишей першого типу.

3. Рід *Proboscivirus* – герпесвірус слонів першого типу (ендотеліотропний вірус слонів).

4. Рід *Roseolovirus* – герпесвіруси людини шостого й сьомого типів.

Підродина *Gammaherpesvirinae*

1. Рід *Lymphocryptovirus* – герпесвіруси: людини четвертого типу (вірус Епштейна – Барр); церкопитеків I другого типу (герпесвірус павіанів); церкопитеків I четвертого типу (подібний до людського герпесвірус африканської зеленої мавпи); шимпанзе першого типу (вірус пухирчастого лишая шимпанзе) тощо (8).

2. Рід *Macavirus* – герпесвірус бубала (коров'яча антилопа) першого типу тощо.

3. Рід *Percavirus* – герпесвіруси: коней другого типу (цитомегаловірус коней), коней п'ятого типу; борсука першого типу.

4. Рід *Rhadinovirus* – герпесвіруси: саймірі другого типу (біляча мавпа), ателес другого (мавпи-пауки) і третього типу;

людини восьмого типу (герпесвірус асоційований із саркомою Капоші); корів четвертого типу; макак п'ятого типу тощо.

Віріони мають сферичну форму (рис. 1.11). Розмір віріонів – 120–200 нм. Тип симетрії нуклеокапсиду ікосаедричний (162 каспомери: 150 гексамерів і 15 пентамерів), діаметр нуклеокапсиду 100–110 нм. Нуклеокапсид оточений ліпидовмісною оболонкою. На поверхні віріонів присутні як глікозильовані, так і неглікозильовані білки, кількість яких варіює залежно від роду вірусу. ВПГ-1 містить одинадцять глікозильованих і щонайменше два неглікозильовані білки. Загальною властивістю білків оболонки є спорідненість до специфічних *Fc*-рецепторів клітини. Між ікосаедром і зовнішньою ліпидовмісною оболонкою розташований тегумент – шар, що складається з аморфного білкового матеріалу.

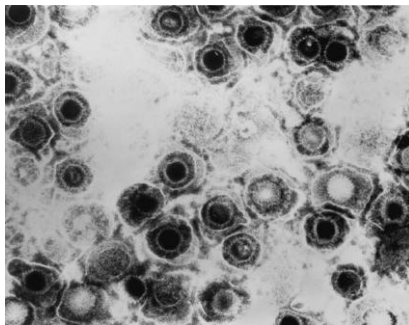


Рис. 1.11. Електронно-мікроскопічне зображення часток вірусу герпесу людини першого типу (фотографія із сайту <http://en.wikipedia.org>)

Геном представлений лінійною дволанцюговою ДНК. Розмір 124–235 тис. п.о. Залежно від роду вірусів на кінцях або і в середині центрі геному є повторювальні послідовності. Співвідношення G+C-пар становить 32–75 %. Кількість відкритих рамок зчитування (*ORF*) варіює від 70 до 200. Серед специфічних білків герпесвірусів є ДНК-полімерази, білки,

поєднані з ДНК, і протеази. ВПГ має власні ферменти – хелікази-праймази. Додаткові ферменти виявлені в кількох герпесвірусів – тимідинкіназа, тимідилат синтетаза, вірусна УТФаза, урацилглікозилаза, рибонуклеотидредуктаза, дигідрофолатредуктаза, лужна ДНКаза та ін. Не виявлено жодної вірусної РНК-полімерази.

Ліпіди розташовані на поверхні зовнішньої ліпидовмісної оболонки і, імовірно, є компонентами клітинної оболонки. Вуглеводи асоційовані з білками оболонки вірусу.

Вірусні глікопротеїни (gB, gC, gD) є основними імуногенами, вони індукують вірусонейтралізуючі антитіла та клітинну імунну відповідь організму.

Маса віріону – 13.3×10^{16} г. Співвідношення маси віріону, повного капсиду, пустого капсиду й серцевини становить відповідно 8,1 : 4,6 : 1,25 : 1. Плавуча густина в CsCl – 1,2–1,29 г/см³. Віріони чутливі до детергентів та інших органічних розчинників, нестабільні при pH < 7.

Коло хазяїв герпесвірусів дуже широке. Усі хребетні тварини можуть бути інфіковані відповідними герпесвірусами. Герпесвіруси зазвичай довго персистують в організмі природних хазяїв, підтримуючи хронічну або латентну інфекцію. Для людини патогенними є віруси простого герпесу першого (ВГЛ1) і другого (ВГЛ2) типів, вірус вітряної віспи/оперізуючого лишая (ВГЛ3), цитомегаловірус (ВГЛ5), вірус Епштейна – Барр (ВГЛ4), герпесвіруси людини типів 6, 7 та 8 (асоційований із саркомою Капоші) і вірус В.

Герпесвіруси добре адаптовані до своїх хазяїв, клінічно важкі форми захворювання спостерігаються в дуже ранньому віці, при інфікуванні плоду, імуносупресії або інфікуванні альтернативного хазяїна (наприклад, інфікуванні людей вірусом герпесу мавп). У більшості інфікованих герпесвірусами діагностують системне захворювання, а асоційована з клітинами віремія спостерігається лише під час первинної інфекції. Незважаючи на обмежуючу імунну реакцію, герпесвіруси здатні призводити до латентної інфекції. Наприклад, у представників

підродини *Alfaherpesvirinae* латентна інфекція локалізується в нейронах, підродини *Bethaherpesvirinae* – у моноцитах, у *Gammaherpesvirinae* – у лімфоцитах.

Родина *Iridoviridae*

Назва родини походить від імені давньогрецької богині веселки Іриди, оскільки тканини комах, уражених іридовірусами, і осад, що утворюється при з виділеннях вірусів, мають веселкове забарвлення – флуоресціюють.

Родина *Iridoviridae* налічує п'ять родів.

1. Рід *Iridovirus* – дрібні іридісцентні віруси комах: іридісцентні віруси безхребетних 1, 2, 6, 9, 10, 16–18, 21–24, 28–32, іридісцентний вірус Chilo (IV6), іридовірус личинки *Costelytra zaelandica* та ін.

2. Рід *Chloriridovirus* – великі іридісцентні віруси комах: іридісцентний вірус безхребетних третього типу, іридовірус москітів.

3. Рід *Lymphocystivirus* – віруси лімфоцитарної хвороби (лімфоцитозу) риб (ВЛХР) 1, 2.

4. Рід *Ranavirus* – віруси: жаби третього типу; епізоотичного некрозу гемопоетичних клітин; європейського сома; леопардової жаби; тигрової амбістоми; трітона Люке першого типу; середньоазійських черепах та ін.

5. Рід *Megalocystivirus* – віруси інфекційного некрозу селезінки й нирок риб, ляща Червоного моря; іридовіруси сонної хвороби морського окуня, тайванського морського окуня та ін.

Віріони ікосаедричні, розміром 165–350 нм, складаються з трьох концентричних структур: зовнішнього білкового капсиду, середнього ліпідного шару, асоційованого з поліпептидами, і центральної серцевини, що містить ДНК-білковий комплекс (рис. 1.12). Нуклеокапсид діаметром 125–300 нм побудований із 72 капсомерів. Деякі іридовіруси (не всі) набувають зовнішню ліпидовмісну оболонку в результаті брунькування через клітинну мембрану. Також на поверхні віріонів виявлені фібрилярні структури (ВЛХР-1).

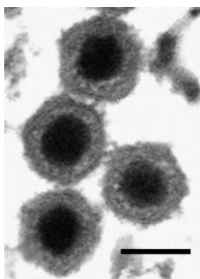


Рис. 1.12. Електронно-мікроскопічне зображення часток іридовірусів [49]

Геном – 2-л ДНК розміром від 150–280 тис. п.о. Займає 12–30 % від сухої маси віріону. Співвідношення G+C становить 20–58 %. Через наявність термінальних повторів і циклічних перестановок геном іридовірусів є унікальним серед геномів еукаріотичних вірусів. Термінальні повтори є результатом утворення конкатамерів при реплікації ДНК. Кінці кожної упакованої ДНК відрізняються один від одного між собою унікальні мають характерні індивідуальні особливості від іншої упакованої. Повтори можуть займати 25 % розміру геному вірусу жаб третього типу, проте в іридисцентного вірусу Chilo та ВЛХР-1 вони повністю перекривають геном. У віріоні іридовірусу довгоніжок присутні два геномні фрагменти: нормальної довжини й малий – 11 тис. о. з невідомою функцією. У деяких іридовірусів геномна ДНК може утворювати циркулярні форми.

У структурі віріону виявляють від 25 до 75 структурних білків, які мають молекулярну масу від 12 до 15 кДа. Загальною властивістю для всіх іридовірусів є наявність мажорного білка масою 50 кДа, що становить до 45 % загальної маси білка.

Ліпіди входять до складу внутрішнього шару. Їх уміст становить від 3 до 14 % маси віріону. Структура та склад ліпідів віріону й клітинних мембран відрізняються. Отже, ліпіди не є дериватами клітинних мембран, включеними у віріони.

Віруси дуже стабільні до умов зовнішнього середовища поза організмом хазяїна. Стабільні в широкому діапазоні рН (4–12), перебівають зиму на дні озер. Інактивуються органічними розчинниками.

Родина *Orthomyxoviridae*

Назва родини походить від грец. *orthos* – "правильний" і *myxo* – "слиз" і була запропонована у зв'язку зі спорідненістю її представників до муцину. Раніше до міксовірусів були віднесені також віруси кору, паротиту, парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, які пізніше були виділені в окрему родину параміксовірусів.

Нині представники родини ортоміксовірусів класифікуються на чотири роди: *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C*, *Isavirus* та *Thogotovirus*.(5)

Представники родів *Influenzavirus A*, *B*, *C* є вірусами грипу, антиген рибонуклеопротеїд (РНП) яких не дає перехресних міжтипових серологічних реакцій.

Рід *Isavirus* має єдиного представника – вірус інфекційної анемії лосося, що є етіологічним агентом інфекційної анемії атлантичного лосося (*Salmo salar*).

Представники роду *Thogotovirus* – віруси Дорі (*Dhori*) і Тогото (*Thogoto*) – передаються за допомогою кліщів і уражують хребетних (зрідка людей). Можуть реплікуватися в організмі переносників і хребетних-хазяїв. Раніше ці віруси були віднесені до родини *Bunyaviridae*.

За рекомендацією ВООЗ система номенклатури вірусів грипу складається з двох частин: визначення штамів і опис антигенів гемаглютиніну (*HA*) та нейрамінідази (*NA*). Позначення штамів включає: тип (*A*, *B*, *C*); хазяїн, якщо це не людина; географічне походження, порядковий номер і рік виділення штаму. Опис

антигенів НА та NA для вірусу грипу типу А (ВГрА) іде за позначенням штаму й поміщається в круглі дужки, наприклад: А/Вісконсин/67/05(Н3N2).

Віріони сферичної форми чи плейоморфні, діаметром 80–

120 нм (рис. 1.13). Також спостерігають паличкоподібні

форми завдовжки кілька мікрометрів. Оболонка віріонів

походить із клітинної ліпідної мембрани, в яку вбудовані

кілька вірусних глікопротеїнів (1–3) і неглікозильованих

білків (1–2). Поверхневі глікопротеїнові виступи мають

довжину 10–14 нм і діаметр 4–6 нм. Вірусний нуклеокапсид

сегментований, має спіральний тип симетрії, довжину 130 нм

і петлю на одному кінці.

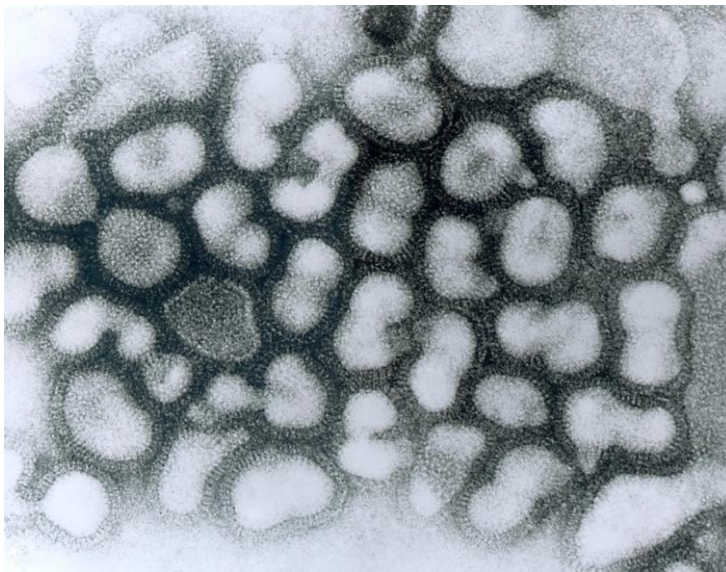


Рис. 1.13. Електронно-мікроскопічне зображення часток вірусу грипу типу А (фотографія із сайту <http://en.wikipedia.org>)

У віріоні вірусу грипу типу А в ліпідну мембрану вбудовані тример НА й тетрамер NA. Кількість молекул НА у структурі віріону переважає. Оболонка також містить невелику кількість білка М2, чому степінь? що формує іонні канали. Внутрішніми компонентами є М1-матриксний білок і вірусний рибонуклеопротейн, що складається із сегментів РНК, асоційованих із білком нуклеокапсиду NP і полімеразними білками – PA, PB1, PB2.

Залежно від роду, віріони містять різну кількість сегментів лінійної ол РНК негативної полярності: Influenzavirus А та Influenzavirus В – 8 сегментів, Influenzavirus С та вірус Дхорі – 7 сегментів, вірус Тогото – 6 сегментів. Довжина сегментів коливається від 900 до 2350 нуклеотидів. Розмір геному від 10,0 до 14,6 тис.о. Сегменти консервативні та мають частково

комплементарні 5'- та 3'-кінці з промоторною активністю. Крім того, спостерігаються коротші, зазвичай химерні вірусні РНК.

Геном кодує 10 білків (14–96 кДа). 5 найбільших сегментів геному кодує по 1 білку, в той час як менші сегменти (7,8) кодують додаткові білки за рахунок сплайсингу чи біцистронних мРНК. Звичайно 3 найбільших РНК кодують Р білки, 4 та 5 – вірусний НА та NP білки. Залежно від вірусу менші РНК кодують NA білки (у ВГрА та ВГрВ – NA, NB – 6 РНК), мембранні білки (у ВГрА – M1, M2 та у ВГрВ M1, BM2 – 7 сегмент; ВГрС – M1, CM2 та у вірусу Тогото M1 – 6) та NS білки (у ВГрА та ВГрВ – NS1, NS2 – 8 сегмент РНК; у ВГрС – NS1, NS2 – 7 сегмент, у вірусу Тогото – ймовірно 7-ий сегмент РНК кодує невідомий білок). При змішаній інфекції, що включає в себе віруси з одного роду, спостерігається реасортація генів, проте не при змішаній інфекції вірусами з різних родів.

Структурні білки – загальні для представників усіх родів та включає в себе:

РА (кислий), PB1 та PB2 (основні) – білки полімерази, тісно пов'язані із геномом; NP – групоспецифічний білок, який фосфорильований та асоційований з кожним сегментом РНК у рибонуклеокапсиді, типоспецифічний антиген, загальний для усіх вірусів грипу; НА (HEF, GP) – гемаглютинін – інтегральний, мембранний глікопротеїн типу 1, який приймає участь у прикріпленні до клітини, злитті мембран та нейтралізації; НА вірусу грипу типу С має естеразну активність. M1 чи М – неглікозильований чи матриксний білок. Він є медіатором при збірці вірусу, стабілізуючим фактор (стабілізує віріон), типоспецифічний антиген, загальний для всіх вірусів грипу; NA – нейрамінідаза, мембранний глікопротеїн типу 2, це фермент, що каталізує відщеплення сілової кислоти від субстрату, M2 чи NB, NS2 – мембранний протеїн типу 3, який може бути глікозильований та функціонувати як іонний канал.

На додачу до структурних білків геном вірусу кодує 2 неструктурні білки NS1 та NS2. Ферменти включають в себе транскриптазу (PB1 у вірусу грипу типу А, В, С та

тогатовірусів), ендонуклеазу (PB2 у вірусів грипу типу А, В, С) та руйнуючий рецептори фермент (NA для вірусу грипу А та В чи 9-О-ацетилнейрамінілестеразу – NEF у випадку вірусу грипу типу С).

Ліпіди у ліпідній оболонці віріону складають близько 18–37 % маси віріону. Вони походять з плазматичної мембрани клітини-хазяїна.

Вуглеводи у складі глікопротеїнів та гліколіпідів складають 5 % маси віріону. Вони представлені N-глікозильованими частинами ланцюгу глікопротеїнів, гліколіпідами та мукополісахаридами. Їх склад залежить від клітини-хазяїна та вірусу.

Гемаглютинін є основним специфічним антигеном вірусу, який разом з нейрамінідазою визначає підтип вірусу та викликає утворення протективних антитіл.

Маса віріону 250×10^3 кДа. Плавуча густина у грідиєнті сахарози $1,19 \text{ г/см}^3$. $S_{20w} = 700\text{--}800\text{S}$. Віріони дуже чутливі до підвищеної температури, неіонних детергентів, формальдегіду, опромінення та окисників. При температурі 56–60°C інфекційна активність втрачається через 30 хв, при 65 °C – через 4 хв. Вірус стійкий у межах рН 6,5–8,5. Оптимальна рН 7,0–7,5.

У 20 ст. три віруси грипу типу А – H_1N_1 („іспанка" 1918–1919 рр.), H_2N_2 („азійський" грип 1957–1958 рр.) та H_3N_2 („гонконгський" грип 1968–1969 рр.) – були причиною пандемії серед людей. H_1N_1 та H_3N_2 циркулюють і досих пір, викликаючи щорічні епідемії. Вірус грипу типу В широкопоширений в світі, викликає щорічну захворюваність, а кожні 3–5 років – епідемії. Вірус грипу типу С викликає захворюваність серед дітей у вигляді спалахів.

Родина *Papillomaviridae*

Представники родини *Papillomaviridae* викликають ураження покривного епітелію та слизових оболонок статевих органів людини та інших ссавців.

Відповідно до сучасної класифікації до родини *Papillomaviridae* входить 16 родів вірусів, які в минулому було об'єднані в єдиний рід *Papillomavirus*.

Рід *Alphapapillomavirus* – включає в себе віруси, що уражують слизові оболонки ротової порожнини та аногенітального тракту людей та приматів. Типовим представником роду є папіломавірус людини 32 (ВПЛ-32). До роду відносяться людські папіломавіруси 2, 3, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 66, 67, 69, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 77, 82, 83, 84, 94 та людські папіломавіруси, що викликають утворення кондилом (*Human papillomavirus cand*) – 62, 85, 86, 87, 89, 90 та 91 типу. Окрім папіломавірусів людини до цього роду належить папіломавірус макаки резус 1 серотип.

Рід *Betapapillomavirus* – представники роду, переважно, уражують шкіру людини. Перебіг інфекцій, спричинених даними вірусами, латентний, проте за умов імуносупресії відбувається активація вірусів.

Типовим представником роду є людський папіломавірус 5. Окрім нього даний рід вміщує папіломавіруси людини 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 36, 37, 38, 47, 49, 75, 76, 80 та людські папіломавіруси, що викликають утворення кондилом 92 та 96 серотипів.

До роду *Gammapapillomavirus* належать людські папіломавіруси, що викликають ураження шкіри, серотипів 4, 48, 50, 60 та 88. Типовим представником є людський папіломавірус 4 серотипу.

Рід *Deltapapillomavirus* включає в себе віруси – збудники фібропапілом. Типовим представником є папіломавірусів європейського лося.

Представники роду: папіломавірус європейського лося, папіломавірус північного оленя, папіломавірус оленя (вірус фіброми оленів), папіломавірус овець 1 та 2 серотипів, папіломавірус корів 1 серотипу,

Предстаник роду *Epsilonpapillomavirus* – папіломавірус корів 5, призводить до формування папілом у ВРХ.

До роду *Zetapapillomavirus* належить папіломавірус коней 1 типу, а до роду *Etapapillomavirus* – папіломавірус зябликів.

Рід *Thetapapillomavirus* вміщує папіломавірус папуг, а рід *Iotapapillomavirus* – папіломавірус багатососкового пацюка.

Рід *Kappapapillomavirus* містить 2 представника папіломавірус американського жорсткошорстного кроля та оральний папіломавірус кроля.

До роду *Lambdapapillomavirus* відносяться віруси, що уражують собак та кішок, оральний папіломавірус собак та папіломавірус котів.

Представники родів *Myrapapillomavirus* (людський папіломавірус 1 та 63 типів) та роду *Nurapapillomavirus* (людський папіломавірус 41) викликають ураження шкіри людини.

Рід *Xipapillomavirus* вміщує віруси, що уражують ВРХ – папіломавірус корів 3, 4 та 6 типів.

До роду *Omikronpapillomavirus* належить папіломавірус морської свині Бурмейстера (*Phocoena spinipinnis*), який викликає формування генітальних бородавок у китових.

Рід *Pirapapillomavirus* містить оральний папіломавірус хом'яка.

До некласифікованих представників родини відносять папіломавіруси лисоподібних посумів (кузу).

Віріони прості без зовнішньої ліпидовмісної оболонки. Для папіломавірусів характерний ікоседричний капсид, 55 нм у діаметрі, що складається із 72 капсомерів, які розташовані симетрично (рис.1.14). Також зустрічаються паличкоподібні та видовжені форми, вони є результатом порушеного дозрівання.

Віріон містить 1 молекулу циркулярної дволанцюгової ДНК. Розмір геному вар'ює між 6800 до 8400 п.о. (в середньому 7900 п.о.). ДНК займає приблизно 10–13 % загальної маси віріону. Співвідношення G+C дорівнює 40–60 %. У структурі зрілих

віріонів ДНК асоційована з білками гістонами клітини-хазяїна (H2a, H2b, H3, H4) у хроматиноподібний комплекс.

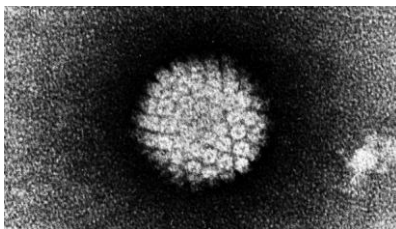


Рис.1.14 Електронно-мікроскопічне зображення віріону папіломавірусу (фотографія з сайту <http://en.wikipedia.org>)

Для більшості папіломавірусів, геноми яких було секвенсовано, показана наявність 8–10 відкритих рамок зчитування, які позначаються як *L1* та *L2* (*L* – *late*, пізні), *E1-E8* (*E* – *early*, ранні). Білки, що закодують у *E* регіонах, окрім можливо *E4*, є неструктурними білками, які задіяно у процесах транскрипції, реплікації ДНК та трансформації, а ті, що закодують у регіонах *L* – є структурними білками. Білки *E1* та *E2* приймають участь у реплікації папіломавірусів та регуляції інтеграції (*E2*). *E5*, *E6* та *E7* стимулюють реплікацію клітинної ДНК. *E4* проявляє свою активність на пізніх стадіях та приєднується до структур клітинного цитоскелету. Не показано синтезу білка для відкритих рамок зчитування *E3* та *E8*.

Ліпіди та вуглеводи у складі віріонів не виявлені.

Маса віріонів $M_r 47 \times 10^3$ кДа. Щільність у градієнті сахарози та CsCl 1,2 та 1,34–1,35 г/см³, відповідно. $S_{w20} = 300S$. Стійкі до ефіру, кислот та нагрівання (1 год при 50°C).

Відомо, що білок L1 містить типоспецифічні домени, а L2 білок містить групоспецифічні епітопи.

Папіломавіруси людини широко поширені в світі. Часто папіломатоз призводить до малігнізації та виникнення злоякісних пухлин анальної області, шийки матки та зовнішніх статевих органів, гортані та шкіри.

Родина *Paramyxoviridae*

Нині до родини Paramyxoviridae відносять 2 підродини:

1. п/родина *Paramyxovirinae*

1. Рід *Avulavirus* – параміксовіруси птахів 1-9-го типів.
2. Рід *Henipavirus* – австралійський вірус Хендра (коні, люди), малайзійський вірус Ніпах;
3. Рід *Morbilivirus* – вірус корів, вірус чуми собак, вірус чуми дельфінів, вірус чуми ВРХ;
4. Рід *Respirovirus* – вірус парагрипу корів 3, вірус парагрипу людини 1, 3, вірус Сендай (мишачій парагрип), вірус парагрипу мавп 10;
5. Рід *Rubulavirus* – параміксовірус птахів 2–9, вірус парагрипу людини 2, 4а та 4б, вірус епідемічного паротиту, вірус хвороби Ньюкасла, вірус краснухи свиней, вірус парагрипу мавп 5 та 41.

2. п/родина *Pneumovirinae*

1. Рід *Metapneumovirus* – вірус ринотрахеїту індиків, метапневмовіруси людини.
2. Рід *Pneumovirus* – респіраторно-синцитіальний вірус людини, вірус пневмонії мишей;

Віріони плейоморфні, часто сферичної форми (рис.1.15), діаметром 120 нм. Також спостерігають видовжені та інші форми. Віріони містять ліпідну оболонку, яка походить з клітинної ліпідної мембрани, в яку вбудовано 2–3 (F та HN) вірусних глікопротеїнів. Вони присутні у вигляді гомодимерів і формують виступи, завдовжки 8–12 нм та діаметром 7–10 нм. Один чи два неглікозильованих мембранних білка, асоційовано з

внутрішньою поверхнею оболонки (М). Вірусний нуклеоксид спірального типу симетрії завдовжки до 1000 нм та діаметром 13–18 нм з кроком спіралі 5,5–7 нм (залежно від підродини). Він складається з несеgmentованої РНК та білка. Часто формуються мультипліодні віріони.

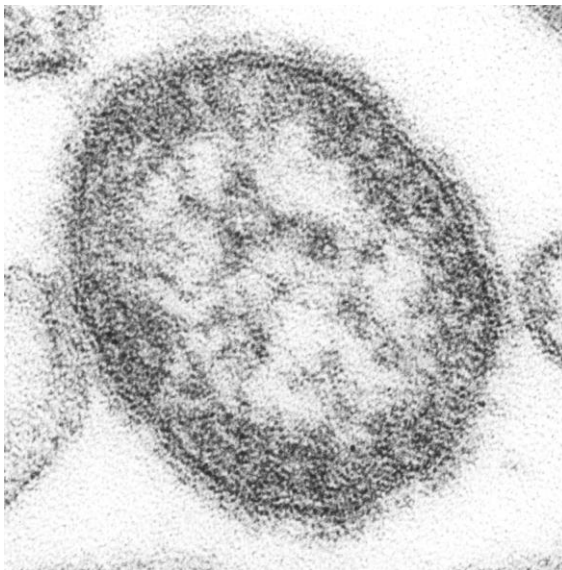


Рис.1.15 Електронно-мікроскопічне зображення часток вірусу кору (фотографія з сайту <http://en.wikipedia.org>)

Віріони містять одну лінійну молекулу РНК, негативної полярності. Вона неінфекційна. Розмір РНК – вірус хвороби Ньюкасла – 15,156 тис.о.; респіраторно-синцитіальний вірус – 15,222 тис.о., вірус Сендай – 15,285 тис.о., вірус епідемічного паротиту – 15,385 тис.о., вірус парагрипу людини 3 – 15,244 тис.о., вірус парагрипу людини 2 – 15,646 тис.о. та вірус кору –

15,892 тис.о. Іноді у віріонах містяться й ланцюги РНК позитивної полярності. Маса геному – $5-7 \times 10^6$ Да, це відповідає 0,5 % сухої маси віріону.

Геном вірусів містить від 6 до 10 генів. Представники підродини *Paramyxovirinae* утворюють 6–7 транскриптів, що кодують 10–12 білків ($M 5-250 \times 10^3$ Да), з яких 4–5 чи більше формуються за рахунок механізму перекривання відкритих рамок зчитування у локусі *P*. Представники підродини *Pneumovirinae* мають 10 відкритих рамок зчитування та кодують 10 білків з $M - 4,8-250$ кДа. Вірусні білки загальні для усіх родів та включають у себе: 3 білка асоційовані з нуклеокапсидом (РНК-зв'язаний білок – N/NP, фосфопротеїн – P та великий білок полімераза – L), 3 білка, асоційованих з мембраною (неглікозильований M білок та 2 глікозильованих білка – білок злиття – F та приєднувальний білок – G чи H чи NH). F білок синтезується всередині інфікованої клітини у вигляді попередника F0, який нарізається у клітині на білки F1 та F2, зв'язані дисульфідними містками. N –кінець білка F1, що утворюється при нарізанні білка-попередника F0, має послідовності з 10–15 незаряджених амінокислот. Ця гідрофобна послідовність обумовлює злиття вірусної та клітинної мембран при проникненні вірусу у клітину. F білок здатний викликати злиття мембран при нейтральному рН.

Варіабельні білки включають неструктурні білки (С, 1С чи NS1 та 1В чи NS2), багатий на цистеїн білок V, малий інтегральний білок (SH чи 1А) та другий внутрішній неглікозильований білок оболонки (M2 – 22 кДа). Ферментні активності неструктурних білків вірусу – транскриптазна, аденілова трансферазна, мРНК-, гуаніліл- та метілтрансферазна, білкова кіназна та нейрамінідазна.

Ліпіди у ліпідній оболонці віріону складають близько 20–25 % маси віріону. Вони походять з плазматичної мембрани клітини-хазяїна.

Вуглеводи у складі глікопротеїнів та гліколіпідів становлять 6 % маси віріону. Їх склад залежить від клітини-хазяїна. Вони

представлені N-глікозильованими частинами ланцюгу глікопротеїнів, гліколіпідами та мукополісахаридами. У представників підродини *Pneumovirinae* білок приєднання G глікозильовано. SH білок PC вірусу містить полілактозамін.

Білки прикріплення (HN, H чи G) та білок злиття F є важливими для індукції віруснейтралізуючих антитіл та утворенні імунітету. Окрім того, утворюються антитіла й до N білка.

Маса віріону 500×10^3 кДа та значно більше для тих віріонів, що мають мультиплісний геном. Плавуча густина у градієнті цукрози $1,18 - 1,2$ г/см³, у хлориді цезію – $1,24$ г/см³. S20w = 1000S. Віріони чутливі до підвищеної температури, нейонних детергентів, формальдегіду, окисників, до трипсину та фосфоліпазам. Так, при 36–37°C протягом 24–60 год вони мало не повністю втрачають інфекційну активність. При мінусових температурах зберігаються довше, наприклад при -60°C залишаються активними протягом 6 міс., а додавання 5 % курячої сироватки, 3 % бичачого альбуміну чи 30 % нейтрального гліцерину сприяє стабілізації інфекційності. Білки становлять 70 % від сухої маси, ліпіди – 20–25 %, вуглеводи – 6 %.

Параміксовіруси відомі як збудники хвороб хребетних, переважно, ссавців та птахів. Передача здійснюється горизонтально, переважно, через дихальні шляхи, де й починається інфекційний процес, і де він може закінчуватися (PC вірус та віруси парагрипу людини), або поширюватися на лімфоїдну та епітеліальні тканини (кір), слинні залози, ЦНС, ендотелій (паротит, хвороба Ньюкасла).

Родина *Parvoviridae*

Парвовіруси широко поширені в природі і є одними з найдрібніших вірусів еукаріот. Сама назва родини походить з лат. *parvum* – маленький. Родина сформована з двох підродин:

1. Підродина *Parvovirinae*

1. Під *Amdovirus* – вірус алеутської хвороби норок (BAHN);

2. Рід *Bocavirus* – парвовірус корів (ПБК), парвовірус собак, бокавіруси людини;

3. Рід *Dependovirus* – аденоасоційований вірус 1–5 (ААВ 1–5), аденоасоційовані віруси птахів, собак, биків, коней, овець, парвовірус качок, гусей та ін.;

4. Рід *Erythrovirus* – вірус В19, парвовірус макак-резус та ін.;

5. Рід *Parvovirus* – вірус панлейкопенії котів, парвовірус курей, парвовірус собак, парвовірус свиней, парвовірус Н-1 мишей, парвовірус норок (вірус ентериту норок);

2. Підродина *Densovirinae*:

1. Рід *Brevidensovirus* – денсовірус комара *Aedes aegypti* та ін.;

2. Рід *Densovirus* – денсовіруси лускокрилих: денсовірус метелика *Junonia coenia*, денсовірус вощиної огневки *Galleria mellonella*;

3. Рід *Iteravirus* – денсовірус травневого хруща (*Bombyx mori*);

4. Рід *Pefudensovirus* – денсовірус таргана *Periplaneta fuliginosa* та ін. Віріони ікосаедричні, діаметром 18–26 нм, без зовнішньої ліпидовмісної оболонки (рис.1.16). Віріон сформовано з 32 капсомерів, що складаються із 60 копій капсидного білка. Основний білок капсиду VP2 або VP3, рідше VP1.

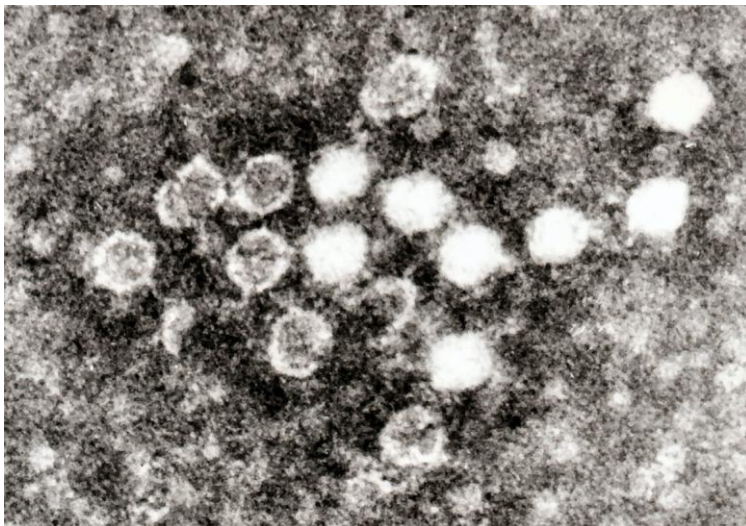


Рис.1.16 Електронно-мікроскопічне зображення вірінів вірусу В 19 (фотографія з сайту <http://en.wikipedia.org>)

Віріон містить єдину молекулу лінійної одноланцюгової ДНК, $M_r=1,5-2,0 \times 10^6$ Да. Співвідношення G+C дорівнює 41–53 %. У популяціях деяких представників інкапсидована ДНК негативної полярності (комплементарна вірусній мРНК), у інших інкапсидовані ДНК позитивної та негативної полярності в еквівалентних пропорціях (AAB) чи не в еквівалентних пропорціях (ПВК). Відсоток часток з позитивною полярністю може варіювати від 1 до 50 % та може збільшуватися у хазяйській клітині, де відбувається репродукція вірусу.

Парвовіруси містять 2 головних гени, *REP* (чи *NS*), продукти яких необхідні для транскрипції та реплікації ДНК, та *CAP* (чи *S*), що кодуєть капсидні білки. Обидва гени представлені на одному ланцюгу ДНК у парвовірусів хребетних та деяких денсовірусів (підродина *Densovirinae* рід *Iteravirus* та рід *Brevidensovirus*). У випадку денсовірусів білки *REP* та *CAP* заковані на комплементарних ланцюгах. У деяких вірусів

виявляється також інша мінорна рамка зчитування та продукти цих мінорних НК. Мутації у середині гена *REP (NS)* блокують вірусну реплікацію та експресію генів. У деяких вірусів неструктурні білки утворюються в результаті альтернативного сплайсингу. Паліндромні послідовності (на обох кінцях) необхідні для *cis*-реплікації ДНК.

Вірусний геном кодує від 2 до 4-х білків. Залежно від родів маса VP1 – 80–96 кДа, VP2 – 64–85 кДа, VP3 – 60–75 кДа, VP4 – 49–52 кДа. Ферменти не виявлені. VP3 утворюється у інтактному капсиді, у результаті протеолітичного розрізання VP2. VP1 та VP2 – ідентичні, за винятком аміно кінців. VP1 через його місцезнаходження у структурі капсиду може підсилювати приєднання ДНК. У структурі деяких вірусних часток ідентифіковано спермідин, спермін чи путресцин.

Ліпіди і вуглеводи у структурі віріонів не виявлені.

У більшості представників можуть мати спільні антигенні епітопи у структурі NS білків.

Маса віронів $5,5\text{--}6,2 \times 10^6$. Щільність у градієнті CsCl $1,39\text{--}1,42 \text{ г/см}^3$. $S_{w20} = 110\text{--}122\text{S}$. Інфекційні частки складаються з 80 % білка та 20 % ДНК. Інфекційні частки з щільністю у градієнті CsCl $1,45 \text{ г/см}^3$ можуть представляти собою інші конформаційні форми. Дефектні частки з делеціями у геномі характеризуються більш низькими показниками щільності. Віріони стійки до органічних розчинників та рН 3–9 та нагрівання (1 год при 50°C). Вірусні частки інактивуються у присутності формаліна, β -пропіолактону, гідроксиламіну та окисників.

Нині до родини *Parvoviridae* входить близько 50 вірусів, патогенних для ссавців, птахів та комах. Медичне значення мають віруси B19 та бокавіруси людини. Найбільше ветеринарне значення має вірус алеутської хвороби норок.

Родина *Picornaviridae*

До складу родини *Picornaviridae* входить 12 родів:

1. рід *Aphtovirus* – вірус ящура (штам А, ASIA 1, С, О, SAT1 –3);

2. рід *Avihepatovirus* – вірус гепатиту А качок першого , другого, третього типів;

3. рід *Cardiovirus* – віруси Тейлора, вірус енцефаломіокардиту мишей (2 серотипи);

4. рід *Enterovirus* – включає 10 видів: ентеровіруси ВРХ (ентеровіруси ВРХ 1, 2), ентеровіруси людини групи А (віруси Коксакі А2–А8, А10, А12, А14, А16, ентеровіруси людини 71, 76, 89–92, 114, віруси мавп 19, 43, 46, ентеровірус бабуїнів А13), ентеровіруси людини групи В (віруси Коксакі В1–В6, А9, ЕСНО (від англ. *enteric cytopathic human orphans*) 1–7, 9, 11–21, 24–27, 29–33, ентеровіруси людини 69, 73–75, 77–88, 93, 97, 98, 100, 101, 106, 107, 110, мавп'ячий агент 5), ентеровіруси людини групи С (поліовіруси 1, 2 та 3, віруси Коксакі А1, А11, А13, А17, А19–А22, А24, ентеровіруси людини 95, 96, 99, 102, 104, 105, 109, 113, 116), ентеровіруси людини групи D (ентеровіруси людини 68, 70, 94, 111), риновіруси людини групи А (риновіруси людини А1, 2, 7, 8–13, 15, 16, 18–25, 28–34, 36, 38–41, 43–47, 49–51, 53–68, 71, 73–78, 80–82, 85, 88–90, 94–96, 98, 100–103), риновіруси людини групи В (риновіруси людини В3–6, 14, 17, 26, 27, 35, 37, 42, 48, 52, 69, 70, 72, 79, 83, 84, 86, 91–93, 97, 99), риновіруси людини групи С (риновіруси людини С1–49), ентеровіруси свиней групи В (ентеровіруси свиней В9, В10), ентеровіруси мавп групи А (ентеровірус мавп А1),

5. рід *Erbovirus* – вірус інфекційного риніту коней (2 серотипи);

6. рід *Hepatovirus* – вірус гепатиту А людини (раніше ентеровірус людини типу 72), вірус гепатиту А мавп;

7. рід *Kobuvirus* – вірус Аїчі (*Aichi virus*) (викликає гастроентерити у людей) та кобувірус корів;

8. рід *Paraechovirus* – людські параеховіруси (4 серотипи);

9. рід *Sapelovirus* – ентеровірус свиней А ("*Porcine sapelovirus*"), SV2-подібні віруси ("*Simian sapelovirus*") та пікорнавірус качок TW90А ("*Avian sapelovirus*");

10. рід *Senecavirus* – вірус долини Сенека (свині);

11. рід *Teschovirus* – вірус хвороби Тешена;

12. рід *Tremovirus* – вірус енцефаломієліту птахів.

Віріони ікосаедричні, без оболонки (рис.1.17). Діаметр часток 22–30 нм. Серцевина складається з одноланцюгової РНК та малого білка – 3BVpg, що ковалентно приєднаний до її 5'-кінця. При лужному рН іноді формуються видовжені рибонуклопротейнові структури. Капсид складається з 60 білкових субодиниць (попередник – продукт гена P_1), кожен з яких складається з 4-х білків (три з масою від 32 до 41 кДа, VP2, VP3, VP1 та один із масою 5,5–13,5 кДа – VP4).

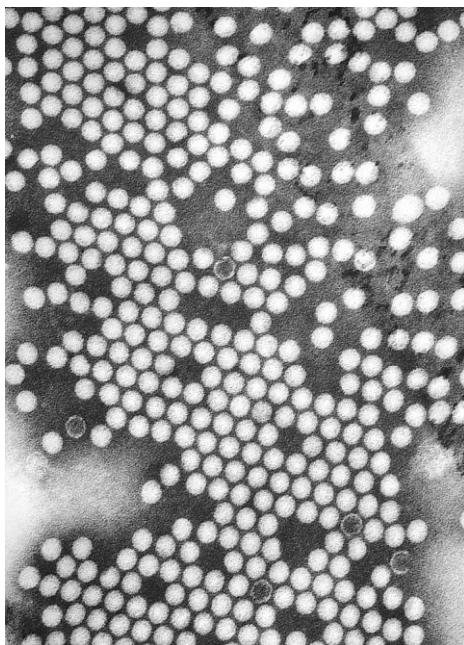


Рис.1.17 Електронно-мікроскопічне зображення часток вірусу поліомієліту (фотографія з сайту <http://en.wikipedia.org>)

Віріон містить 1 молекулу лінійної одноланцюгової РНК, позитивної полярності. Розмір 7,–8,5 тис.о. На 3'-кінці розміщений *poli(A)*, його довжина залежить від роду. Малий білок VPg (M=24 кДа), ковалентно приєднаний до 5'-кінця. Некодуюча ділянка 5'-кінця має визначену вторинну структуру, що є необхідною для синтезу “негативних” ланцюгів РНК, поліаденілювання, інфекційності, приймає участь у приєднанні *VpgUUU*. Окрім того, на 5'-кінці знаходиться *IRES*-структура (Internal Ribosome Entry Site). За некодуючою послідовністю на 5'-кінці розташована відкрита рамка зчитування білка-попередника (M 240–250 кДа) структурних білків (P1) та переважно неструктурні білки (P2, P3), за якими розташовано коротка некодуюча послідовність та *poli(A)*. У деяких вірусів послідовностям структурних білків передують лідуєча послідовність (L). Ідентичність послідовностей між вірусами різних родів становить 40 %.

Білок-попередник нарізається на функціональні білки протеазами. Один із двох неструктурних білків має протеолітичну активність (наприклад, в залежності від вірусу: Lpro, 2Argo, 3Cpro, у карідовірусів та афтавірусів, вважається, що 2Argo активний лише у цис-положенні), інші неструктурні білки включають полімеразу (3Dpol), АТФазу (2C) та білок невідомої функції (2B, 2A). Лідуєчий білок афтовірусів має протеолітичну активність (Lpro), хоча у карідовірусів такої активності немає. Проміжні форми при протеолітичному нарізанні можуть також проявляти певні функції (наприклад, протеолітична активність асоціюється з проміжним продуктом 3CD поліовірусів).

Білки віріонів включають 60 копій кожного з 4-х капсидних білків (продукти гена *P1*: 1A, 1B, 1C, 1D – у поліовірусів VP4, VP2, VP3, VP1 – та одну копію білка, зв'язаного з геномом 3BVpg). Крім того, попередник білків VP4 та VP2 – VP0, також може бути представлений у структурі капсиду.

Для віріонів не характерна наявність ліпідів. Проте у деяких штамів поліовірусів у структурі віріонів можуть бути пристуні

до 60 сфингозин-подібних молекул. Поліпептид 1A (VP4), що знаходиться у внутрішній поверхні капсиду, має молекулу муристичної кислоти, яка ковалентно приєднана до аміно кінця гліцину.

Вірусні білки не глікозильовані.

Нативні віріони мають подібні типоспецифічні антигени (N чи D), які після легкого нагрівання перетворюються на групоспецифічні антигени (H чи C). Серотипи вірусів класифікуються на основі реакції перехресної нейтралізації інфекційності, зв'язування комплементу, специфічного імуноферментного аналізу та в реакції імунодифузії.

Маса віріонів 8–9 x 10⁶. Щільність у градієнті CsCl 1,33–1,45 г/см³. SW20=140–165S. Деякі частки нестабільні при pH<7; більшість представників менш стабільні при високій іонній силі ніж при високій. Віріони не чутливі до ефіру, хлороформу та неіонних детергентів. Віріони інактивуються при інсоляції та в присутності фотодинамічних барвників, таких як нейтральний червоний та профалін. Віріони стабілізуються в присутності двовалентних катіонів. Чутливість до температури варіює в межах роду.

Більшість пікорнавірусів специфічні до одного чи невеликої кількості видів хазяїв, за винятком вірусів ящура та енцефаломіокардиту. Передача відбувається горизонтальними шляхами, переважно фекально-оральним шляхом, а також респіраторно, а у деяких вірусів (віруси Сітхоте-Алінь та гарячки долини Сирдар'ї) – трансмісивно. Серед ентеровірусів найбільше медичне значення мають вірус поліомієліту, Коксаки та ЕCHO-віруси, а серед гепатовірусів – вірус гепатиту А.

Родина *Polyomaviridae*

Родина *Polyomaviridae* вміщує єдиний рід *Polyomavirus*. Типовим представником роду є вірус SV 40 (Simian virus 40; мав'ячий вірус 40). Окрім цього вірусу до роду *Polyomavirus* відносять поліомавірус зеленої мартини, ВК поліомавірус, поліомавірус хом'яка, JC поліомавірус, поліомавірус KI,

поліомавірус WU, вірус клітин Меркеля, вакуолізуючий вірус кролів, пневмотропний вірус мишей, поліомавірус хвороби молодняка хвилястих папуг, позатимусний поліовірус пацюків та ін.

Віріони прості, без зовнішньої ліпидовмісної оболонки, діаметром 40 нм (рис. 1.18). Капсид – ікосаедричний, що складається із 72 капсомерів, які асиметрично розташовані.

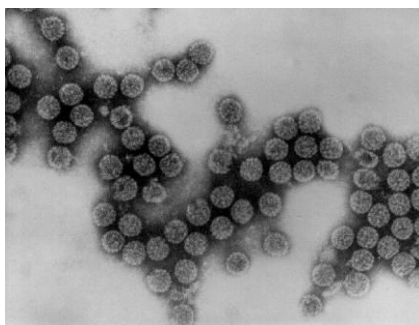


Рис.1.18 Електронно-мікроскопічне зображення віріонів поліомавірусу SV 40 (фотографія др. Е. Палмер, з сайту <http://pathmicro.med.sc.edu>)

Віріон містить 1 молекулу циркулярної 2-л ДНК. Розмір геному приблизно однаковий для усіх представників родини, і дорівнює близько 5 тис. п.о. (SV 40 – штам 776 – 5243 тис. п.о., ВК – 5153 тис. п.о.). ДНК займає приблизно 12–13 % загальної маси віріону. Співвідношення G+C дорівнює 40–50 %. У

структурі зрілих віріонів ДНК асоційована у хроматиноподібний комплекс з білками гістонами клітини-хазяїна Н2а, Н2b, Н3, Н4.

Вірусний геном може бути розділений на 3 регіони. Один з яких кодує два функціональні білки: великий та малий Т-антигени, другий кодує три структурних білки, а третій, некодуючий, контролює транскрипцію вірусних генів. В середньому геном папіломавірусів кодує близько 5–9 білків з молекулярною масою від 7 до 88 кДа.

Після проникнення вірусної ДНК у ядро клітини-мішені спочатку відбувається транскрипція ранніх мРНК (лише з одного ланцюга кільцевої ДНК віруса), а потім – пізніх мРНК (з другого ланцюга кільцевої ДНК), для мРНК поліомавірусів характерний сплайсинг. Ранні вірусні білки є неструктурними і виконують регуляторні функції, зокрема стимулюють синтез ДНК. До неструктурних білків відносять Т-антигени (від англ. *tumor* – пухлина): великий (Т), та малий (t). Крім того, у деяких представників родини поліомавірусів, зокрема у поліомавірусів миші та хом'яка виявляють ще один (третій) Т-антиген – середній (mT). Великий Т-антиген модулює експресію клітинного білка р53 і активність клітинних полімераз, що може призвести до злоякісної трансформації зараженої клітини. Пізні вірусні мРНК синтезуються після реплікації вірусної ДНК і кодують структурні білки. Три структурних білки: VP1, VP2, VP3 формують вірусний капсид, причому VP1 є головним компонентом, що формує гексони, а VP2, VP3 – пентони. Пізній регіон також кодує малий основний білок агнопротеїн (LP1). Білок LP1 може посилювати збірку капсиду поліомавірусу, він не є структурним компонентом зрілого віріону. Також для деяких вірусів показана наявність додаткових альтернативних білків та існування ймовірних відкритих рамок зчитування (*ELP*, *VP4*).

Ліпіди та вуглеводи у складі віріону не виявлені.

Для поліомавірусів характерно наявність загальноспецифічних антигенних детермінант.

Маса віріонів 25×10^3 кДа. Щільність у градієнті сахарози та CsCl 1,2 та 1,34–1,35 г/см³, відповідно. $S_{w20} = 240S$. Стійки до

ефіру та нагрівання (1 год при 50°C), хоча віріони нестабільні до нагрівання (1 год при 50°C) у присутності 1 М MgCl₂.

Коло хазяїв поліомавірусів вузькоспецифічне. Віруси цієї родини поширені повсюди і передаються завдяки реактивації персистуючої інфекції у матері в період вагітності, окрім того, має місце контактний та респіраторний шляхи передачі. Більшість поліомавірусів володіє онкогенними потенціями по відношенню до гризунів. Інфекція у людини, зазвичай асоціюється з будь-якими патологічними змінами у сечовій системі. Вірус JC може інфікувати та руйнувати олігодендроцити ЦНС, призводячи до смертельної діємілізаційної хвороби – прогресуючої мультифокусної лейкоенцефалопатії. Вірус SV40 здатний викликати подібне захворювання у макак-резус. У 2008р. був описаний поліомавірус клітин Меркеля, що викликає рак шкіри Меркеля, а у 2010р. – поліомавірус, що призводить до тиходисплазії (Trichodysplasia spinulosa virus, TSV), рідкісного захворювання шкіри, що виникає під час імуносупресивної терапії у пацієнтів з трансплантаціями.

Родина Poxviridae

Родина Poxviridae вміщує велику кількість найбільших за розмірами вірусів людини, хребетних та безхребетних тварин. Вона підрозділяється на 2 підродини: *Chordopoxvirinae* та *Entomopoxvirinae*. У першу підродину входять наступні роди:

1. рід *Avipoxvirus* представники цього роду уражують лише птахів, типовим представником є вірус віспи курей. Також до роду відносяться віруси віспи голубів, індиків, канарок, горобців, шпаків, перепелів, ворон та ін.

2. рід *Capripoxvirus* – типовий вірус віспи овець. У цей рід входять збудники захворювань тварин: віруси віспи кіз, овець, лімфатичної шкіряної хвороби корів (вірус хвороби рябої шкіри ВРХ), модулярного дерматиту великої рогатої худоби.

3. рід *Cervidpoxvirus*. До роду належить вірус віспи оленя-мула.

4. рід *Millusciopoxvirus* включає вірус контагіозного моллюску людини.

5. рід *Leporipoxvirus* з типовим представником вірусом міксоми кролів. До роду відносять віруси – збудники захворювань тварин: вірус міксоми кролів, фіброми кролів, ерітроми зайців, білок, вірус каліфорнійської міксоми.

6. рід *Orthopoxvirus*, типовий представник якого вірус вісповакцини. До нього входять віруси натуральної (або чорної) та білої віспи, вісповакцини, віспи мавп, корів, буйволів, верблюдів, свиней, кролів, коней, мишей (ектромелії).

7. рід *Parapoxvirus* із типовим вірусом Орф. Він містить збудників захворювань людини (вірус псевдовіспи корів, паравакцини та Орф) та збудників захворювань тварин (віруси паравакцини, бичачого папульозного стоматиту, псевдовіспи корів, Орф, ектами антилоп, пустульозного стоматиту великої рогатої худоби).

8. рід *Suipoxvirus*. До роду належить вірус віспи свиней.

9. рід *Yatapoxvirus*, до якого входять вірус Яба (хазяїн-людина та мавпи), вірус людини Тана та поксвіруси м'ясоїдних, слонів, морських левів.

До підродини *Entomopoxvirinae* відносяться поксвіруси комах, які формують 3 роди:

1 рід *Alphaentomopoxvirus* – типовий представник ентомопоксвірусу травневого хруща *Melolontha melolontha*.

2 рід *Betaentomopoxvirus* – входять віруси лускокрилих та саранових. Типовий представник – ентомопоксвірус метелика *Amsacta moorei*.

3 рід *Gammaentomopoxvirus* – містить віруси двокрилих. Типовий представник – ентомопоксвірус комара дергуна *Chironomus luridus*.

Віріони поксвірусів великі, розміром 300–450 x 170–260 нм (рис.1.20). Мають форму паралелепіпеду, кулі або цегли, іноді

віріони нагадують ягоду шовковиці або овоїдну. Віріони мають 3 чітко відмінні структури – двошарову зовнішню оболонку з пепломерами ліпопротеїдної та фосфоліпідної природи, латеральні (бічні) тіла одне чи два та щільну центральну структуру, так звану "серцевину" або нуклеоїд, оточений двошаровою оболонкою. Розмір нуклеоїду 100 x 200 нм. Він складається з білкових структур і ниткоподібного матеріалу, який іноді має вигляд S – подібної спіралі (S-структури), утвореної із трьох кільцеподібних структур. У складі нуклеоїда розташований геном вірусу (ниткоподібний матеріал).

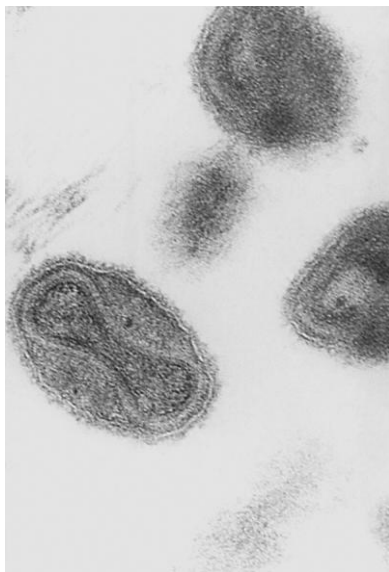


Рис.1.19 Електронно-мікроскопічне зображення віріонів поксвірусів: вірус натуральної віспи (фотографія з сайту сайту <http://en.wikipedia.org>)

Геном представлений однією молекулою лінійної двониткової ДНК із молекулярною масою $(85\text{--}250) \times 10^6$ Да. На

кінцях ДНК знаходяться ковалентні зшивки – за рахунок інвертованих повторів. Розмір геному 130–375 тис.п.о. Співвідношення G+C пар становить 35–64 % (для підродини *Chordomorphovirinae*), чи 20 % (для підродини *Entomorphovirinae*).

До складу віріонів вірусу вісповакцини входить близько 89 % білків, 3–7,5 % ДНК. Вірусний геном кодує близько 200 білків. Особливістю поксвірусів є те, що до складу віріонів входять і ранні, й пізні білки. Ліпіди входять до складу оболонки. На їх долю припадає 4 % від загальної маси віріону. Склад вірусних ліпідів та ліпідів у складі клітинних мембран – подібний. Ліпіди вірусів мають як клітинне походження, так і синтезуються *de novo* (під час ранньої фази реплікації). Гліколіпіди є компонентами вірусних мембран.

Усі антигени можна розділити на: структурні (NP антиген – загальноспецифічний), розчинні (L – термолабільний та С – термостабільний), гемаглютинін (ліпопротеїдний комплекс, що містить 3 глікопротеїда). Гемаглютинін викликає аглютинацію еритроцитів курчат. Окрім того, до оболонки вірусів вбудовуються антигени клітини: видоспецифічний гетерогенний антиген Форсмана та групові антигени А і В.

Реакція вірусів на фізичні та хімічні фактори – неоднозначна. Вони порівняно стійкі до низької температури (при +4 °С можуть зберігатися роками), але термолабільні до високої. При +100 °С у сухому середовищі інактивується за 10 хв, у вологому –1–5 хв. Ультрафіолетові промені та γ – опромінення інактивують віруси. Це ж стосується й таких хімічних сполук як азотне срібло, етиловий та метиловий спирти та ін. Незважаючи на наявність ліпідів у оболонці, вірус нечутливий до ефіру та інших органічних розчинників. Інактивується дезинфікуючими розчинами (KMnO₄, сулема, 50 % етиловий та метиловий спирти (за 1 годину), 5 % хлорамін, лізол, фенол (2 год.), хлороформ, хлорне вапно, 1 % азотне срібло). У 50 % розчині гліцерину вірус зберігає інфекційність при +4 °С протягом декількох років.

Коло хазяїв поксвірусів достатньо вузьке. Характерною особливістю багатьох поксвірусів хребетних є поява макуло-

папульозного та везикулярного висипу на фоні розвитку системного або локального захворювання. Усі відомі нині поксвіруси людини, за винятком контагіозного моллюску та натуральної віспи, відносять до збудників антропозоонозів.

Родина *Reoviridae*

Назва родини походить від початкових слів "*respiratory enteric orphan*", що в перекладі означає респіраторний енеральний сиротський вірус (Себін, 1959). Раніше реовіруси відносили до вірусів ЕСНО.

До складу родини нині входить 2 підродини: *Spinareovirinae* та *Sedoreovirinae*.

Підродина *Spinareovirinae* містить наступні роди: *Orthoreovirus*, *Aquareovirus*, *Oryzavirus*, *Fijivirus*, *Mycoreovirus*, *Cypovirus*, *Idnoreovirus*, *Dinovernavirus*, *Coltivirus*.

1. Рід *Aquareovirus* включає 6 антигенних груп (А-Г). Група А вміщує реовіруси американського омара 13p2V, атлантичної сельді, В – віруси сельді Ченук, віруси сельді, С – віруси золотавого синця; D – віруси сома, Е – віруси білокорового палтусу, F – реовіруси кети, кіжуча, G – вірус американського трав'яного коропа;

2. Рід *Coltivirus* – віруси колорадської кліщової гарячки, вірус Ейч, каліфорнійського зайця, вірус річки лосося.

3. Рід *Cypovirus* – містить 14 серотипів вірусів лускокрилих, зокрема тутового шовкопряда та ін.;

4. Рід *Orthoreovirus* – ортореовіруси ссавців, ортореовіруси птахів, ортореовіруси бабуїнів, рептилій;

5. Рід *Idnoreovirus* – віруси дрозодфіли, плодової мошки, тощо;

6. Рід *Dinovernavirus* – реовірус комара *Aedes pseudoscutellaris*.

Роди *Fijivirus*, та *Oryzavirus* містять віруси рослин, а рід *Mycoreovirus* – віруси грибів.

До складу підродини *Sedoreovirinae* входять роди

1. Рід *Orbivirus* – вірус синього язика овець, епізоотичної геморагічної хвороби оленів, африканської хвороби коней, Корріпарта, Чангінла, Орунго, Кемерово та ін.;

2. Рід *Rotavirus* – включає 5 антигенних груп (А-Е) та можливо ще дві групи (F та G). А група включає ротавіруси мавп, С, Е – ротавіруси свиней, D, F, G – ротавіруси курей;

3. Рід *Seadornavirus* – вірус Банна, Кадіпіро, Лаонінг,

4. Рід *Cardoreovirus* – реовірус китайського мохнаторукого краба *Eriocheir sinensis*;

Представники роду *Mimoreovirus* інфікують мікроводорості *Micromonas pusilla*, а роду *Phytoreovirus* – вищі рослини.

Віріони діаметром 60–80 нм. Зовнішня ліпідна оболонка відсутня (рис.1.20). Віріон може складатися з 1, 2 чи трьох шарів капсомерів. Кожна капсидна оболонка має ікосаедричну симетрію. У випадку дворашового капсиду зовнішній капсид складається з 32 капсомерів з діаметром 18 нм. Він може бути видалений шляхом обробки хемотрипсином або детергентами. Серцевина має 12 п'ятикутних фасеток, що утворюються капсомерами внутрішнього капсиду, в центрі яких знаходяться відростки діаметром 10 нм з внутрішнім каналом, через який виходять назовні наново синтезовані молекули мРНК.

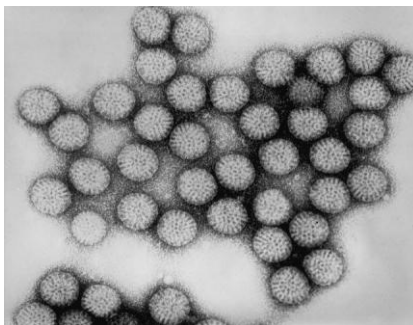


Рис.1.20 Електронно-мікроскопічне зображення віріонів ротавірусів (фотографія з сайту <http://en.wikipedia.org>)

Геном складається з 10–12 сегментів лінійної дволанцюгової РНК із загальною молекулярною масою $12\text{--}20 \times 10^6$ Да. Вміст РНК становить 14 % від сухої маси віріону. Кожний фрагмент РНК є окремим геном. Для виникнення інфекційного процесу необхідна наявність усіх фрагментів РНК.

Віріони містять від 6 до 10 поліпротеїнів, включаючи транскриптазу та інші ферменти (фосфогідролаза, гуанілінтрансфераза, метилтрансфераза – необхідні для синтезу кеп-структури). Вісім білків є структурними: $\lambda 1$, $\lambda 2$, $\lambda 3$, $\mu 1$, $\mu 2$, $\sigma 1$, $\sigma 2$, $\sigma 3$. Три поліпептида ($\mu 1C$, $\sigma 1$ та $\sigma 3$) входять до складу зовнішнього капсиду, а п'ять – до складу серцевини. Білок $\sigma 1$ забезпечує зв'язування з клітинними рецепторами, він також є вірусним гемаглютиніном. Це основний типоспецифічний антиген. Білок $\mu 1C$ забезпечує проникнення вірусу в клітину та його поширення в організмі. Він утворюється шляхом протеолітичного нарізання білка $\mu 1$.

Ліпіди у структурі віріонів не виявлені. Вуглеводи входять до складу глікопротеїдів зовнішнього капсиду.

Реплікація та збірка відбувається у цитоплазмі, часто в зв'язку з гранулярною чи фібрилярною віроплазмою.

$M=13025 \times 10^3$ кДа. Щільність у градієнті хлориду цезія 1,36–1,39 г/см³. Коефіцієнт седиментації 740S. Віруси стійкі до нагрівання при температурі 56 °C впродовж 2 годин, стабільні при рН 2,2–8, стійкі до ефіру та детергентів. Відносно стійкі до дії ряду хімічних речовин, у тому числі до 3 % розчину формаліну та 1 % розчину перекису водня.

Реовіруси мають широкий спектр хазяїв. Вони виділені від ВРХ, мавп, собак, курей, мишей, диких птахів, москитів, рослин. Антитіла до вірусів виявлені у багатьох видів тварин. Ротавіруси найчастіше є збудниками гастроентеритів у дітей та у молодих тварин. Рота- та реовіруси передаються прямим шляхом, а орбівіруси та вірус колорадської кліщової гарячки переносяться членистоногими. Орбівіруси передаються за допомогою кліщів, москитів та комарів і викликають хвороби з природною осередковістю.

Родина *Retroviridae*

Родина *Retroviridae* підрозділяється на дві підроднини: *Orthoretrovirinae* та *Sputovirinae*. До складу підроднини *Orthoretrovirinae* входять 6 родів, а саме:

1. рід *Alpharetrovirus* – вірус лейкозу птахів, вірус саркоми Рауса, вірус карциноми птахів Мілл-Хілл 2, вірус мієлобластозу птахів, вірус мієлобластозу птахів 29, вірус саркоми птахів СТ10, вірус саркоми UR2, вірус саркоми У73, вірус саркоми Фуджінами;

2. рід *Betaretrovirus* – вірус Лангур, вірус мавп Мезон-Пфайзера, вірус раку молочних залоз мишей, ретровіруси мавп, ретровірус овець Джагсікте та ін.;

3. рід *Gammaretrovirus* – віруси саркоми мишей, вірус лейкозу мишей, вірус лейкозу котів, онковірус мурчаків типу С, онковірус типу С свиней, вірус саркоми шорститих мав, вірус гадюк, синцитіальний вірус курей та ін.

4. рід *Deltaretrovirus* – вірус лейкемії ВРХ, Т-лімфотропний вірус приматів 1 (Human T-lymphotropic virus; HTLV-1), 2 (HTLV-2), Т-лімфотропний вірус мавп 1–3, L;

5. рід *Epsilonretrovirus* – вірус саркоми шкіри, вірус епідермальної гіперплазії Уллі 1,2, вірус гіперплазії окуней, ретровірус змій;

6. рід *Lentivirus* – вірус імунодефіциту людини 1 (ВІЛ1), 2 (ВІЛ2), вірус імунодефіциту мавп, вірус імунодефіциту ВРХ, вірус інфекційної анемії коней, лентівірус пум, вірус імунодефіциту котів, вірус артрити/енцефаліту овець, вірус вісна/меді,

Підродина *Sputovirinae* вміщує єдиний рід *Sputavirus* – віруси, не пов'язані з патологією у тварин, але утворюють „пінні” зміни в культурі клітин людини, мавп, биків.

Віріони сферичної форми, діаметром 100 – 120 нм (рис.1.21). На поверхні вірусних часток розміщені глікопротеїнові пепломери завдовжки 8 нм. Вірусний нуклеокапсид оточений білком серцевини. Сферичний нуклеокапсид розміщено

ексцентрично (у представників роду *Betaretrovirus*) та концентрично (у представників родів *Alpharetrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus* та *Spumavirus*). У представників роду *Lentivirus* нуклеокапсид паличкоподібний.

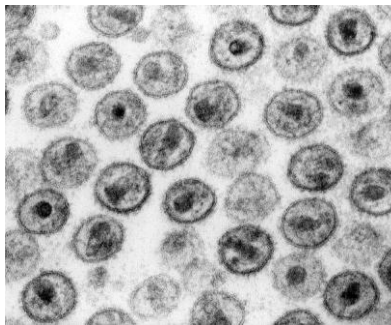


Рис.1.21 Електронно-мікроскопічне зображення часток ВІЛ
(фотографія др Е. П. Евінг, з сайту
<http://emedicine.medscape.com>)

Вірусний генوم складається з димеру лінійної одноланцюгової РНК, кожний мономер якої має розмір 7–11 тис.о. РНК становить 2 % від сухої маси віріону. Мономери РНК з'єднані водневими зв'язками. Кожний мономер поліаденільований на 3'-кінці та має *ken*-структуру на 5'-кінці. Очищені РНК не інфекційні.

Ретровірусна РНК має три основні рамки зчитування, і відповідно, кодує три головних групи структурних білків, що виявляються у складі віріону ретровірусів. Білки групи *gag* формують внутрішню структуру віріону та включають три основних поліпептиди: капсид (CA), матриксний білок (MA) та нуклеокапсидний білок (NC). Ферменти, що відповідають за різні етапи розмноження ретровірусів, входять до складу другої групи білків – *Pol*, включаючи протеазу (Pro), зворотною транскриптазу (Rt) та інтегразу (Int). Остання третя група

вірусних білків – Env, включає два глікопротеїда: поверхневий (SU) та трансмембранний (TM).

У геномі вірусу імунodefіциту людини виявлено 9 генів: структурні (*gag, pol, env*), регуляторні (*tat, rev, nef*), допоміжні (*vif, vpr, vpu*). Геном вірусу кодує 15 білків.

Структурні білки становлять приблизно 60 % від сухої маси віріону.

Вміст ліпідів – приблизно 35 % від сухої маси. Вони мають походження від плазматичної мембрани клітини-хазяїна.

Вуглеводи становлять близько 3 % від маси віріону. Цей рівень варіює залежно від виду вірусу. Щонайменше один, здебільшого два оболонкових білки глікозилізовані. У вірусній оболонці також виявлено клітинні гліколіпіди.

Плавуча густина віріонів у градієнті сахарози становить 1,16–1,18 г/см³. Коефіцієнт седиментації – приблизно 600 S. Віріони чутливі до нагрівання, детергентів та формальдегіду. Поверхневі глікопротеїди можуть бути частково зруйновані протеолітичними ферментами. Віріони відносно стійкі до ультрафіолетового опромінення.

Незважаючи на подібність морфології віріону та організацію геному, ретровіруси мають значні відмінності у патогенних властивостях – деякі віруси із цієї групи взагалі не патогенні для своїх хазяїв, в той час як ВІЛ є причиною пандемії СНІДу у світі.

Родина *Rhabdoviridae*

Рабдовіруси включають велику групу вірусів хребетних, членистоногих і рослин. До родини відносяться 6 родів:

1. Рід *Vesiculovirus* – вірус везикулярного стоматиту (ВВС; штами Індіана, Нью-Джерсі, Алагаос); вірус Чандіпура, вірус Мараба, вірус Кокал, вірус краснухи коропа та ін.;

2. Рід *Lyssavirus* – вірус сказу, європейський рабдовірус кажанів 1, 2, вірус австралійських кажанів, вірус кажанів Лагос, вірус Мокола та ін.

3. Під *Ephemerovirus* – вірус ефемерної гарячки ВРХ, вірус Аделаїд-Рівер (птахи), вірус Беррімак, Під *Novirhabdovirus* – вірус інфекційного гемопоетичного некрозу, вірус геморагічної септицемії (віруси райдужної форелі) та ін.

5,6. Роди *Cytorhabdovirus* та *Nucleorhabdovirus* об'єднують віруси рослин.

Деякі віруси реплікуються лише у організмі ссавців, риб, членистоногих чи інших безхребетних; багато вірусів можуть реплікуватися в організмі членистоногих та хребетних хазяях (арбовіруси). Хоча деякі види інфікують рослини та членистоногих, що харчуються на них. Широке коло клітин хребетних та безхребетних в умовах *in vitro* є чутливими до рабдовірусів хребетних. Сігма вірус був першим вірусом, для якого була показана статева передача у дрозоділі. Жоден рабдовірус хребетних та рослин не передається вертикально.

Віріони завдовжки 100–430 нм та діаметром 45–100 нм. Дефектні вірусні частки значно меншої довжини. Віруси, що уражують хребетних, зазвичай мають кулеподібну чи конусоподібну форму (рис.1.22), а віруси, що уражують рослини – бацилоподібну форму (у фіксованих препаратах) та кулеподібну чи плейоморфну форму (у нефіксованих препаратах). Зовнішня оболонка віріонів (за винятком тупого кінця кулеподібних віріонів) вкрита пепломерами завдовжки 5–10 нм та 3 нм у діаметрі. Вони є тримерами вірусного глікопротеїну G. До складу ліпідної оболонки входить G глікопротеїн, що взаємодіє за допомогою M білка з нуклеокапсидом. Нуклеокапсид діаметром 30–70 нм, має спіральну симетрію. На електроннограмах його можна побачити як посмугованість (відстань між смугами 4,5–5 нм). Нуклеокапсид складається із РНК та білка N у комплексі із L та Р білками. Нуклеокапсид проявляє транскриптазну активність та є інфекційним. Крім того, частина ферментів, що виявлені у його складі, може мати клітинне походження. При його

розкручуванні нуклеокапсид має довжину до 700 нм, та діаметр 20 нм.

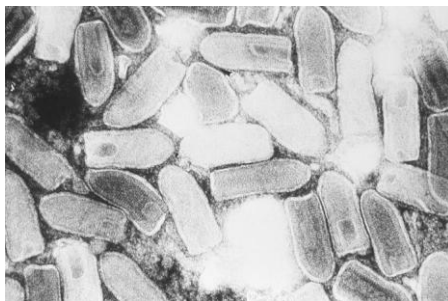


Рис.1.22 Електронно-мікроскопічне зображення часток вірусу везикулярного стоматиту (фотографія з сайту <http://en.wikipedia.org>)

Віріони містять одну молекулу лінійної РНК, негативної полярності. Маса РНК становить $4,2\text{--}4,6 \times 10^6$ Да, а розмір – 11–15 тис.нм. РНК становить 1–2 % сухої маси віріону. На 5'-кінці РНК знаходиться трифосфат, а на 3'-кінці відсутні полі(А)-послідовності. На кінцях РНК розташовані інвертовані комплементарні послідовності. Дефектні РНК звичайно представлені корошими ніж повноцінні РНК формами (їх розмір менший половини розміру РНК). Вони звичайно негативної полярності, крім того, в популяції виявляються шпилькоподібні форми. Дефектні форми реплікуються лише в присутності гомологічних чи зрідка певних гетерологічних віріонів-помічників. Вони повинні містити функціональні гени. У вірусній популяції до 5 % часток мають повнорозмірну РНК позитивної полярності.

Вірус містить щонайменш 5 відкритих рамок зчитування, які розміщені в наступному порядку: 3'-N-P-M-G-L-5' (напр. для

ВВСІ чи споріднених йому вірусів). У деяких вірусів в геномі також присутні додаткові гени.

Гени транскрибуються стадійно з 3'- до 5'-кінця матриці вірусної РНК. мРНК 5'-кеповані, 3' –поліаденільовані та звичайно моноцисторнні. Короткі некеповані, неполіаденільовані та нетрансльовані "лідуючі" РНК, що відповідають комплементарному 3' кінці вірусної РНК (передуючі *N* мРНК), також транскрибуються. Лідуюча РНК була ідентифікована у ядрі інфікованих клітин. мРНК мають однакові 5'-кінці [$m^7Gppp(m)AmA(m)CA$]. Внутрішні послідовності коротші проте можуть бути завдовжки до 50 нуклеотидів. У деяких випадках 5'-кінці мРНК перекриваються з 3' кінцем наступного гена. Некодуючий регіон, що знаходиться за *L* геном довше ніж послідовність, що передує *N* гену на іншому кінці геному.

Віруси як правило містять 5 структурних білків: *G* (поверхневий білок), формує поверхневі глікопротеїнові шипи (тримери), приймає участь у зв'язуванні з клітинним рецептором), *M* (матриксний білок, периферичний мембранний білок, що формує внутрішній шар вірусної облонки), *N* (нуклеокапсидний білок, білок, що вкриває вірусну РНК, захищаючи її від нуклеаз та утримує РНК у конформації, яка сприяє транскрипції), білки *L* та *NS* (неструктурний, окрім того відомий як *P* (phospho)) разом формують РНК-залежну РНК-полімеразу. Ген, що кодує *L* білок, займає 60 % геному. Структурні протеїни займають 65–75 % сухої маси віріону. Для певних вірусів застосовується інша номенклатура для назви *P* білка (*NS*, *M1* чи *M2*) та *M* білка (*M1* чи *M2*).

Ферменти, виявлені у структурі віріонів, включають в себе РНК транскриптазу (*L* та *P* білки), 5'-кепуєчий фермент, гуаніл- та метил-трансферазу, протеїнкіназу (вірусну чи можливо клітинного походження), нуклеозидтрифосфатазу та нуклеотиддифосфаткіназу. Ці активності можуть бути функціями *L* білка.

Віріони містять близько 15–25 % ліпідів, їх структура відповідає структурі ліпідів в цитоплазматичній мембрані клітини-хазяїна. Звичайно фосфоліпіди займають до 55–60 % з усіх ліпідів, стероли та гліколіпіди – 35–40 %. G білок ковалентно зв'язаний з ліпідною оболонкою залишком жирної кислоти.

Віріони містять до 3 % вуглеводів.

G білок лісавірусів є сильним імуногеном, він індукує формування віруснейтралізуючих антитіл та визначає серотип вірусу. N білок є перехресним та комплементзв'язуючм антигеном (CF). Специфічна профілактика включає в себе вакцинацію атенуйованими вірусами, вбитими вірусами, субодинами віріонів, що містять G білок чи G білок разом з рибонуклеопротейновим комплексом чи у спеціальних векторах (вірус вісповакцини) чи плазмідній ДНК, що синтезують G та N білки.

Маса віріону $300\text{--}1000 \times 10^6$ Да. $S_{20w} = 5501045$ S (у рослинних вірусів більше). Плаваюча густина у градієнті щільності сахарози $-1.117\text{--}1.19$, а у градієнті хлориду цезія $1.19\text{--}1.2$ г/см³. Інфекційність вірусів втрачається за 1 годину при 56°C (при 100°C – за 2 хв.), при УФ опроміненні чи рентгенівському опроміненні, а також під впливом органічних розчинників. Вірус сказу швидко інактивується 1 % розчином хлораміну, 1–2; розчином лізола, розчином сулеми, а також концентрованими розчинами кислот та лугів. У тканинах в присутності повітря при кімнатній температурі біологічна активність вірусу зберігається до 2 тижнів, а в замороженому стані – більше року.

Серед рабдовірусів найбільшого значення в патології людини та тварин мають лісавіруси, везиколовіруси та ефемеровіруси. Глобальний характер поширеності лісавірусів, висока патогенність для людини та інших ссавців, висока летальність та відсутність засобів лікування висувають лісавіруси на перше місце за їх значенням для здоров'я людини та тварин.

Родина *Togaviridae*

Назва родини походить від лат. *toga* – плащ, що підкреслює наявність у структурі віріону ліпідної оболонки з вбудованими в неї вірусними ліпопротеїдами у вигляді 5- та 6-мірних фасеток пепломерів.

Родина складається з двох родів:

1. Рід *Alphavirus*, до якого відносяться вірус Синдбіс, вірус лісу Семліки, вірус Венесуельського енцефаломієліту коней (ВВЕК), вірус Східного енцефаломієліту коней (ВСЕК), вірус Західного енцефаломієліту коней (ВЗЕК), вірус Карельської гарячки, вірус Чикунгун'я, вірус О'ньонг-ньонг, вірус Аура, вірус Бебару, вірус Маяру та ін.

2. Рід *Rubivirus* – вірус червоної висипки (німецький кір).

3. Віріони сферичні, діаметром 70 нм (рис.1.23). Капсид ікосаедричного типу симетрії ($T=4$), побудований з 80 капсомерів. Капсид (діаметром 40 нм) оточений ліпідною оболонкою, яка щільно прилягає до нього. До складу оболонки входять гетеродимерні глікопротеїнові виступи, що складаються із 2 вірусних глікопротеїнів (Е1 та Е2). Віріони вірусу червоної висипки – плейоморфні. У них відсутній тісний зв'язок між глікопротеїдами оболонки та білками нуклеокапсиду.

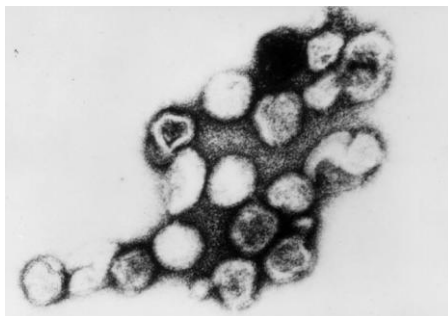


Рис.1.23 Електронно-мікроскопічне зображення часток вірусу червоної висипки (фотографія з сайту <http://en.wikipedia.org>)

Геном – єдина молекула лінійної РНК позитивної полярності. Розмір РНК від 9 до 11,8 тис. о. На 5'-кінці розташована *кеп*-структура, а на 3'-кінці – *полі(А)*. Два некодуючих регіона знаходяться біля кінців РНК. Інформація про структурні білки займає 1/3 геному, а про неструктурні – 2/3.

Неструктурні білки: NSP1 (метилування та кепування вірусної РНК), NSP2 (геліказа та протеаза), NSP3 (білок, що переключає репліказу на реплікацію ланцюгів РНК позитивної полярності), NSP4 (репліказа). Структурні білки включають: капсидний білок (С); білки, що формують пепломери оболонки (Е1, Е2, Е3), окрім того в структурі віріону виявлено малий трансмембранний білок.

Ліпіди займають близько 30 % від загальної маси віріонів. Вони походять з цитоплазматичної мембрани клітини (альфавірус) та плазматичної та внутрішньоклітинних мембран (вірус червоної висипки). Їх склад та структура залежить від клітини-хазіяна. Співвідношення фосфоліпідів та холестеролу в оболонках для альфавірусів становить 2:1, а для вірусу червоної висипки 4:1.

У складі глікопротеїнів оболонки виявлені високоманнозний та коомплекс N-зв'язаних гліканів. Окрім зазначених, до складу білка Е2 вірусу червоної висипки входить О-зв'язаний глікан.

Маса віріонів близько 52×10^6 Да. Плавуча густина віріонів альфавірусів у сахарозі – $1,22 \text{ г/см}^3$. $S_{20W} = 280S$. Плавуча густина віріонів вірус червоної висипки у сахарозі – $1,18\text{--}1,19 \text{ г/см}^3$. Коефіцієнт седиментації подібний до альфавірусів. Альфавіруси чутливі до дії фізико-хімічних факторів. Інактивуються протеазами, ліпазами, неіонними детергентами, прогріванням при температурі $56\text{--}60^\circ\text{C}$ впродовж 30 хв., високочутливі до УФ. Стабільні у широкому діапазоні рН: від 6,5 до 9,0. Віріони вірусу червоної висипки більш чутливі до підвищеної температури, ніж альфавіруси (напівперіод їх активності при 37°C 1–2 год., а при 58°C – від 5 до 20 хв).

Найбільше медичне значення мають ВСЕК, ВВЕК та ВЗЕК (Америка), гарячки Чикунгун'я (Азія), О'Ньонг-Ньонг (Африка), Росс-Рівер (Австралія), гарячки: Карельська (Феноскандія), Синдбіс (Африка, Європа, Азія, Австралія). Для вірусів Нового Світу характерні захворювання з важким перебігом, включаючи гарячку та енцефаліти (летальність 15–20 %). Деякі представники альфавірусів відносяться до вірусів другої групи патогенності і є етіологічною причиною ряду нових інфекцій та тих, що повертаються (*emerging-reimerging infections*).

Вірус червоної висипки широко поширений у світі й викликає гостре респіраторне захворювання у дітей, а також ураження плоду у вагітних.

РОЗДІЛ 2. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Одним із важливих теоретичних питань розвитку епідеміології як науки, є проблеми інтеграції та диференціації. Сучасні епідеміологічні дослідження мають виражений інтеграційний характер. Тому, викладання курсу «Епідеміологія вірусних інфекцій», проводиться на основі міжпредметної інтеграції навчальних програм з такими спеціалізаціями, як біологія, вірусологія та мікробіологія, імунологія, екологія, організація охорони здоров'я та ін. (рис. 2.1).

Вони спираються на складні молекулярно-генетичні, статистичні, соціологічні дослідження. Досягнення природничих наук слугують джерелом ідей для побудови сучасної епідеміологічної теорії.

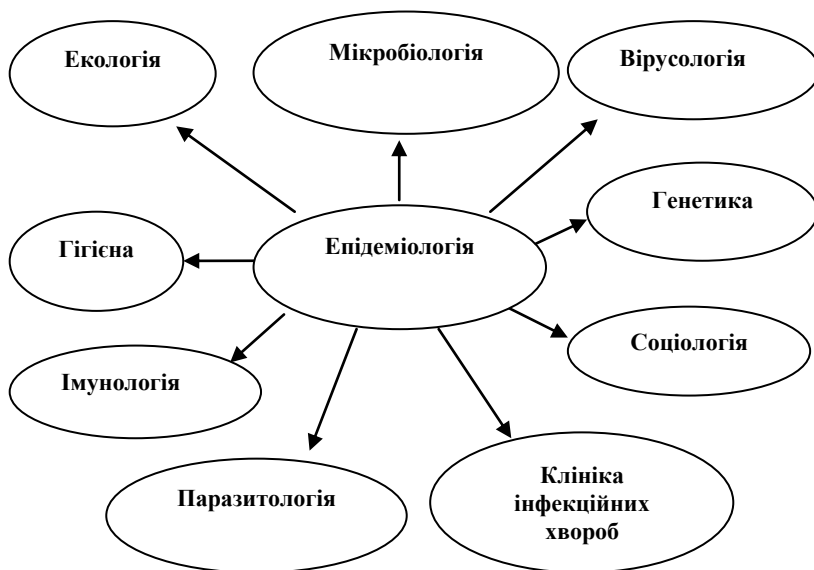


Рис. 2.1 Інтеграційний зв'язок епідеміології з іншими науками

Вивчення інфекційних хвороб, їх перебіг у суспільстві, як і вся земна цивілізація, пройшла багаторічний шлях еволюційного розвитку. Одним з його наслідків стало поширення епідеміології та окремих її методів серед широкого кола наукових дисциплін, у тому числі не пов'язаних з життєдіяльністю в організмі хворобоутворюючих агентів (пріонів, вірусів, бактерій тощо).

Це сприяло виникненню низки епідеміології неінфекційних хвороб (епідеміологія інфарктів, травм, токсичних речовин тощо) і призвело до відокремлення (у другій половині ХХ сторіччя) розділу загальної епідеміології — молекулярної епідеміології інфекційних хвороб. У подальшому ця невід'ємна складова частина загальної епідеміології розвивалася самостійно, базуючись у вивченні епідемічного процесу інфекцій на досягненнях фундаментальних наукових дисциплін — молекулярної біології, генетики, вірусології, екології, що стали основою подальшого вивчення паразитарних систем та епідемічного процесу на молекулярно – генетичному рівні. Вже перші кроки розвитку інтегративної наукової дисципліни виявилися виключно результативними. Досить згадати про визначення збудника відомої пандемії грипу ("іспанки") (1918–1920 рр.), відкриття механізмів утворення нових варіантів цього вірусу, адаптації їх до нових хазяїв та інші нерозшифровані явища і феномени функціонування паразитарних систем "людина — збудник".

Зокрема, у світлі нових даних молекулярної епідеміології та вірусології вирішується проблема щодо значення збудника у процесі виникнення та становлення епідемічного процесу, де він виконує роль активного фактора епідемічного процесу та паразитарної системи загалом. Цьому сприяє наявність у інфекційних агентів хімічних структур, які комплементарні аналогічним центрам чутливих клітин організму хазяїна. Саме це зумовлює перші етапи механізмів взаємодії збудника та хазяїна, які згодом набувають ознак інфекційного та епідемічного процесів. Саме ці факти підтверджують те

положення, що роль вірусу як провідної ланки у виникненні епідемічного процесу (не лише розвитку, а саме виникнення), розглядатися не може. Довгий час існувала протилежна точка зору, згідно з якою вважалося, що в епідемічному процесі провідну роль відіграє не збудник, а інфікований ним організм людини. Роль збудника серед механізмів епідемічного процесу, обґрунтування того, що не лише соціальний фактор (імунізація, водопостачання тощо) та механізм передачі є одними з найбільш активних компонентів епідемічного процесу, але й біологічний фактор, заслуговує на увагу. Визначення цього має не лише теоретичне, але й, виходячи з динамічного та різнобічного характеру взаємовідносин збудника і організму хазяїна, велике практичне значення. Особливого значення молекулярно-епідеміологічний моніторинг набуває на етапі зниження інтенсивності або припинення циркуляції збудника у регіоні, коли епідеміологічний нагляд базується на виявленні збудника та визначенні його молекулярно-генетичних характеристик з подальшим проведенням філогенетичного аналізу.

Епідеміологія – одна із областей науки, яка швидко розвивається. Постійно накопичуються фактичні дані, що формулюються на їх основі нові теоретичні положення про закономірності епідемічного процесу, сприяють розробці ефективних принципів і способів боротьби і профілактики інфекційних хвороб. У той же час, сучасна епідеміологічна наука розширює свої межі, залучаючи до сфери своїх інтересів всебічне вивчення різних проблем, що стосуються здоров'я населення. Розроблена вітчизняними вченими теорія епідеміології стала надійним методологічним фундаментом для реалізації широкомасштабних та ефективних профілактичних і протиепідемічних заходів, успішно здійснених в боротьбі з інфекційними та паразитарними хворобами. Терміном "епідемія" (від грец. Ері – на, в + demos – Народ) визначалося наростання або поява великої кількості захворювань, які раніше не зустрічалися на даній території. Протягом століть масові "повальні" хвороби, мори, епідемії, які супроводжували

людство, забирали величезне число життів. Розвиток мікробіології, вірусології, імунології розширило можливості вивчення різних хвороб і сприяло вдосконаленню заходів профілактики і боротьби з ними. Епідеміологічний метод – своєрідна сукупність різних методичних прийомів і способів, у тому числі сучасних комп'ютерних технологій при проведенні поточного і ретроспективного аналізу захворюваності, а також математичне моделювання, що дозволяють фахівцям – епідеміологам вивчати різноманіття проявів епідемічного процесу. Отримання достовірних вихідних даних базується на епідеміологічних дослідженнях, обстеженнях вогнищ інфекційних хвороб, аналізі багаторічної захворюваності та ін. Ці первинні матеріали – результат кропіткої праці, в основі якого лежить знання даної інфекційної хвороби, всього спектра клінічних форм і можливих способів її розповсюдження, виявлення причин виникнення в даних умовах. Підсумовані облікові і звітні дані складають основу для оперативного і ретроспективного аналізу та розробки прогнозу подальшого розвитку епідемічного процесу. Розгорнутий аналіз захворюваності інфекційними хворобами називають епідеміологічною діагностикою. Для вивчення епідеміології інфекційних хвороб, крім вичерпних статистичних матеріалів, широко використовують лабораторні дані: результати бактеріологічних, вірусологічних та біохімічних досліджень. Епідеміологи, які проводять аналіз захворюваності, повинні володіти достатнім обсягом порівняльних історичних даних з конкретних питань, що зробить їх заключення об'єктивним і достовірним. Експеримент в епідеміології дозволяє виявити певні особливості епідемічного процесу або оцінити якість та ефективність запропонованих і проведених профілактичних та протиепідемічних заходів. Сучасний підхід при вивченні епідемічного процесу виражається в цілісності сприйняття його як системи, акумулюючи у собі біологічну і соціальну сутність і, отже, здатної стосовно біологічної його частини, як будь-який

живій системі, зберігати, відновлювати початковий стан або самостійно обирати нове.

Предметною областю епідеміології з моменту її формування була захворюваність у період епідемій. Вже на перших етапах розвитку епідеміології широко використовувались так звані зіставлення часу і місця появи епідемій, а також характер їх проявів. Гіппократ, узагальнивши дані про розвиток епідемій в різних місцях і в різний час, ввів поняття епідемічної конституції місць і років. На їх основі були сформовані міазматична і контагіозна гіпотези, що пояснюють причини виникнення і механізми розвитку епідемій.

Епідеміологія інфекційних хвороб має специфічний чітко окреслений об'єкт дослідження, що і визначає її якісну своєрідність як самостійної наукової дисципліни.

Поняття про епідемію сформувалося в давні часи на основі вивчення епідемічних спалахів інфекційних хвороб. Постійно зустрічаючись з інфекціями, людство збагачувалося досвідом щодо їх локалізації та ліквідації. Формувався також епідеміологічний метод дослідження.

Величезний вклад у пізнання внутрішніх процесів розвитку та згасання епідемії вніс український радянський епідеміолог, розробник вчення про механізм передачі інфекції та класифікацію інфекційних хвороб, організатор системи санітарно-епідеміологічних станцій в СРСР Л.В. Громашевський (1887–1979). Його вчення про механізм передачі збудника, рушійні сили епідемічного процесу, глибоке усвідомлення важливості взаємодії в ньому соціальних, біологічних та екологічних чинників дозволили Л.В. Громашевському висловити прогностичну думку, що для кожної соціально-історичної формації властивий певний епідемічний процес.

Інтенсивне поширення багатьох інфекційних хвороб в роки першої світової війни і після неї поставило перед епідеміологами завдання вивчати закономірності виникнення епідемічного процесу і його розвитку за різних умов життя населення. Уже тоді формувалося уявлення про рушійні сили

цього складного природного явища. Так, Д.К. Заболотний (1866–1929), довів, що **епідеміологія, або наука про епідемії, займається вивченням причин виникнення та розвитку епідемій, умов, які сприяють їх поширенню, і накреслює засоби боротьби з ними, що ґрунтуються на даних науки і практики.**

Завдання епідеміології. Перед епідеміологією стоїть важливе завдання – шляхом максимального зниження інфекційної захворюваності, поступової ліквідації окремих хвороб звільнити людське суспільство від інфекційних хвороб.

За останні роки досягнуто різке зниження інфекційної захворюваності. Деякі інфекційні хвороби (віспа тощо) повністю ліквідовані. Захворюваність на поліомієліт в багатьох місцевостях зведена до поодиноких випадків.

Епідеміологія інфекційних хвороб – наука про об'єктивні закономірності епідемічного процесу (закономірності зараження людей та тварин) і способах попередження виникнення, поширення інфекційних хвороб серед людського населення і тваринного світу та боротьби з ними.

Мета інфекційної епідеміології полягає у виявленні закономірностей виникнення, поширення і припинення хвороб людини і розробці на цій основі заходів профілактики і боротьби з ними.

Завдання епідеміології зводяться до наступних:

- визначення медичного та соціально-економічного значення хвороби та її місця в структурі патології населення;
- вивчення поширення хвороби в часі (по роках, місяцях, тижнях, днях), за територією і серед різних груп населення (вікових, статевих, професійних, побутових, етнічних);
- встановлення причин і умов, що визначають характер поширення хвороби;
- розробка рекомендацій по профілактиці та боротьбі з даною хворобою;
- формування прогнозу розповсюдження досліджуваної хвороби.

Епідеміологія як наука про епідемічний процес вивчає *захворюваність*. Захворюваність – статистичний показник, що характеризує стан здоров'я населення; кількість зареєстрованих захворювань на 100, 1 тис., 10 тис. населення певної території за 1 рік. На відміну від захворюваності хвороба – це порушення нормальної життєдіяльності організму, обумовлене функціональними чи/та морфологічними змінами, які пов'язані з впливом на організм факторів зовнішнього (фізичних, хімічних, біологічних, соціальних) та внутрішнього середовища (генетичні дефекти) тощо.

На відміну від захворюваності, хвороба є предметом клінічної медицини. Метод дослідження, що застосовується в цій галузі – клінічний, який здійснюється з метою профілактики і лікування окремого індивідуума. На противагу клінічному методу, епідеміологічний метод є сукупністю методичних прийомів, заснованих на аналізі особливостей розповсюдження захворювань у просторі та часі, які призначені для виявлення проблем профілактики причин, умов (фактори ризику) та механізмів формування захворюваності з метою обґрунтування заходів з профілактики захворювань та оцінки їх ефективності (табл. 2.1). Застосування епідеміологічного методу в практиці охорони здоров'я називають епідеміологічною діагностикою.

Деякі методичні прийоми, що використовуються в епідеміології, розроблені епідеміологами, інші запозичені з статистики, соціології, географії, клінічної медицини, гігієни, мікробіології, вірусології та інших дисциплін. Інтегрує цю сукупність методичних прийомів мета дослідження.

Таблиця 2.1

Клінічний та епідеміологічний підходи до порушення здоров'я

Критерій	Підхід	
	Клінічний	Епідеміологічний
<i>Об'єкт вивчення</i>	Хворий	Хвороба
<i>Рівень вивчення</i>	Організменний	Популяційний

<i>Медичне вивчення порушення здоров'я</i>	Захворювання	Захворюваність
<i>Діагностична мета</i>	Вияснити причину захворювання	Виявити причинно-наслідкові зв'язки захворюваності
<i>Мета втручання органів охорони здоров'я</i>	Вилікування та реабілітація хворого	Контроль захворюваності, її викорінення
<i>Перевірка ефективності втручання</i>	Диспансеризація хворого, рівень реабілітації	Аналіз захворюваності – епідемічний нагляд
<i>Методологія діагностики</i>	Клініко-лабораторні методи	Ретроспективний та оперативний аналіз

Епідеміологічний метод. Метод – шлях пізнання, сукупність підходів і дій, спрямованих на встановлення певних закономірностей. Хвороба – предмет клінічної медицини. Метод дослідження – клінічний, який здійснюється з метою профілактики і лікування окремого індивідуума.

Ієрархія інфекційного процесу має багаторівневий характер, включаючи в себе ряд супідрядних рівнів:

* Організменний – власне інфекційний процес, взаємодіючими підсистемами якого є організмена субпопуляція паразиту і система біологічної рівноваги макроорганізму.

* Тканинно-органний – взаємодія локальної субпопуляції паразиту і специфічної організації окремих органів і тканин макроорганізму.

* Клітинний – система: особина паразиту – клітина організму хазяїна.

* Субклітинний або молекулярний – взаємодія генетичних апаратів і біологічних молекул паразиту і хазяїна (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Методи дослідження на різних рівнях взаємодії

Рівні взаємодії	Метод дослідження
1. Молекулярний 2. Клітинний 3. Тканинний та органний 4. Організменний	Клінічний
5. Популяційний	Епідеміологічний

За своєю структурою епідеміологічний метод дослідження об'єднує декілька методичних прийомів: дескриптивні, аналітичні, експериментальні та математичного моделювання (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Структура епідеміологічного методу дослідження

Методичні прийоми	Мета досліджень
Дескриптивні (описово-оціночні)	Визначення проблем медицини та профілактики за нозологічними формами хвороби, а у відношенні окремих хвороб – за територіями, групами населення та часу. Формування гіпотез про фактори ризику
Аналітичні	Оцінка гіпотез про фактори ризику; визначення напрямків профілактики відповідно до факторів ризику.
Експериментальні	Доведення гіпотез. Кількісна оцінка

	ефективності засобів та методів профілактики. Побудова та оцінка нових наукових гіпотез.
Математичне моделювання	Прогнозування

Епідеміологічне спостереження включає описово-оціночні та аналітичні методичні прийоми. Нерідко їх застосовують в комплексі.

Структура епідеміологічного методу (методичні прийоми):

— *deskриптивні прийоми (описово-оціночні, описова епідеміологія)* — мета: визначення пріоритетних проблем профілактики на основі аналізу структури захворюваності за групами інфекцій та за окремими нозологіями, а відносно окремих нозологій — за територіями, групами ризику і часом; формулювання гіпотез про чинники ризику;

— *аналітичні прийоми (аналітична епідеміологія)* — мета: оцінка гіпотез про чинники ризику; визначення напрямків профілактики відповідно до чинників ризику;

— *експериментальні прийоми (експериментальна епідеміологія)* — мета: доведення чи спростування гіпотез про чинники ризику захворювання; кількісне оцінювання ефективності засобів і методів профілактики; побудова й оцінювання нових наукових гіпотез;

— *математичне моделювання* — мета: прогнозування проявів епідемічного процесу (захворюваності та ін.).

Епідеміологічний метод включає як специфічні, властиві тільки епідеміології способи дослідження, наприклад, епідеміологічне обстеження (епідобстеження), епідеміологічний експеримент, так і розроблені в інших галузях знання (лабораторні, ентомологічні, епізоотологічні, історико-географічні, статистичні та ін.), які залучаються для епідеміологічних цілей і в зв'язку з цим набувають специфічну спрямованість. Органічними компонентами епідеміологічного методу є епідеміологічний аналіз і синтез даних.

Дескриптивна епідеміологія (описово-оціночна).

Описово-оціночні методичні прийоми дають характеристику епідеміологічної ситуації серед населення, яке спостерігається в цілому і в певних його групах в конкретних умовах місця і часу. Цей прийом спрямований на формування гіпотез про причини і умови виникнення та розвитку епідемічного процесу досліджуваної інфекції в конкретних умовах. Основними компонентами описово-оціночного методичного прийому є скринінг, епідобстеження епідеміологічного вогнища (метод одиничного спостереження) і статистичне спостереження (метод масового спостереження) з графічним (аналоговим) моделюванням. Скринінг – одномоментне обстеження всього або частини (контингенту, колективу) населення.

При описі і аналізі епідемічного спалаху неможливо обійтися без абсолютних чисел. Але вони мало придатні для порівняння їх один з одним. У зв'язку з цим використовують відносні величини, які називають показниками. Для цього абсолютні числа призводять до певної чисельності населення (1000, 10000, 100000).

Епідеміологічні показники ділять на дві основні групи: інтенсивні та екстенсивні. Інтенсивні – характеризують рівень (частоту) явища і обчислюють не певну кількість населення, а до числа інтенсивних відносять показники захворюваності, смертності, ураженості. Екстенсивні показники або показники структури – дозволяють охарактеризувати розподіл цілого на складові його частини. Обчислюються вони на 100, у відсотках.

Метою описово-оціночного епідеміологічного дослідження як було зазначено, є визначення пріоритетних проблем профілактики на основі аналізу структури захворюваності за групами інфекцій та за окремими нозологіями, а відносно окремих нозологій – за територіями (де хворіють), групами ризику (хто хворіє) і часом ризику (коли хворіють), а також формулювання на цій основі первинних гіпотез щодо причин та умов або чинників ризику захворюваності.

Території ризику — це території з високими показниками захворюваності. Визначаються наявністю дії (або більш вираженою дією) на певній території чинників формування епідемічного варіанта збудника і (або) чинниками його розповсюдження.

Групи ризику — соціальні, вікові, виробничі (професійні), побутові та інші групи населення з високими показниками захворюваності. Визначаються дією чинників формування епідемічного варіанта збудника і (або) чинниками його поширення.

Час ризику — період дії чинників, які визначають формування епідемічного варіанта збудника і наступний за ним період підвищених показників захворюваності, який обумовлений дією чинників поширення епідемічного варіанта збудника.

Чинники ризику:

1) елементи соціального та природного середовища, особливості поведінки людей та (або) стан внутрішніх систем організму, які збільшують ризик виникнення захворювань;

2) умови, які формують інфекційну захворюваність і включають:

- a) ризик становлення епідемічного варіанта збудника;
- b) ризик поширення епідемічного варіанта збудника;
- c) ризик зараження;
- d) ризик захворювання у випадку зараження.

Описово-оціночні епідеміологічні дослідження реалізуються через статистичні спостереження та вимірювання, скринінгові дослідження, епідеміологічне обстеження осередку.

Епідеміологічне обстеження осередку — це спосіб вивчення епідемічного осередку, що використовується для встановлення причин і умов його виникнення, виявлення джерела інфекції, шляхів і чинників його передачі, а також осіб, які мали ризик зараження. Епідеміологічне обстеження — один із найбільш суттєвих розділів діяльності епідеміолога.

Аналітична епідеміологія.

Аналітичні епідеміологічні методи – це оцінка гіпотез про фактори ризику та визначення напрямків профілактики. Виділяють два основних аналітичних епідеміологічних методи дослідження: 1) дослідження типу "випадок—контроль"; 2) когортне дослідження.

Методи: а) дослідження типу «випадок-контроль» – зіставлення інформації про схильність дії досліджуваного чинника хворих і не хворих даною хворобою. Але правильність дослідження залежить від підбору груп порівняння, рівноцінності їх по всіх принципах, крім досліджуваного (вік, професія і т.д.). б) Когортне дослідження. В епідеміологічних дослідженнях когорти – це група осіб з епідеміологічною ознакою. У когортному дослідженні визначають інтенсивні показники захворюваності в когортах, які наражаються та не наражаються на дію чинника ризику. Одне й те ж саме епідеміологічне дослідження, наприклад вивчення епідемії, може містити елементи когортного дослідження і дослідження типу "випадок—контроль". Вони доповнюють одне одного як у науковій, так і в практичній роботі.

Мета аналітичних епідеміологічних досліджень в охороні здоров'я полягає в оцінюванні гіпотез про умови (чинники ризику), які висуваються в ході описово-оціночного дослідження, і визначенні напрямів профілактики відповідно не тільки до територій, груп і часу ризику, а й можливих (гіпотетичних) чинників ризику. Аналітичні епідеміологічні дослідження спрямовані на обґрунтування й перевірку нових наукових гіпотез про причини й умови виникнення та поширення окремих захворювань, а також обґрунтування й перевірку нових напрямів профілактики.

Гіпотези (наукові, практичні) формуються не тільки на основі даних дескриптивної епідеміології, а й у процесі теоретичних і клінічних досліджень. Характер гіпотез визначається рівнем знань і світоглядом як суспільства в цілому, так і конкретного дослідника або наукового колективу. Не завжди вдається чітко розмежувати етапи формулювання й перевірки

гіпотез. У ході перевірки вихідних гіпотез формуються нові гіпотези, що також підлягають перевірці.

Експериментальна епідеміологія.

Крім цього, в епідеміології застосовують експериментальні дослідження.

Епідеміологічний експеримент – це втручання в природний хід епідпроцесу. Розрізняють такі методи експериментальних досліджень:

- природний експеримент;
- неконтрольований експеримент;
- контрольований експеримент;
- фізичне і біологічне моделювання епідпроцесу;
- епізоотологічний експеримент.

Контрольований експеримент. Гіпотетичні припущення про причинно-наслідковий характер зв'язку, які встановлюються в описуваних та аналітичних епідеміологічних дослідженнях, доводяться в контрольованому експерименті.

Епідеміологічний контрольований експеримент, як правило, організовується у вигляді когортного дослідження з рандомізованою (випадково підбраною) вибіркою. Рандомізація має на меті такий підбір учасників за групами, щоб кожен із них мав рівні шанси опинитися в одній із груп. Після формування одна з груп піддається впливу профілактичного (лікувального) препарату або отримує рекомендації, а інша, рівноцінна за всіма ознаками група цьому впливу не піддається (контрольна група). Потім вираховується захворюваність в обох групах. Залежно від характеру чинника ризику, дія якого вивчається, використовується індивідуальна або загальна вибірка.

Підсумком епідеміологічного контрольованого експерименту є не тільки доказ гіпотези про чинник ризику, а й кількісне оцінювання дії профілактичного засобу (заходу), тобто його потенційна ефективність.

Неконтрольований експеримент. Під неконтрольованим експериментом в епідеміології розуміють штучне втручання в природний хід виникнення й поширення захворювань за

рахунок профілактичної діяльності органів охорони здоров'я. Наукова цінність неконтрольованого експерименту обмежена, оскільки в ході профілактики не передбачаються контрольні групи. У зв'язку із цим для одержання обґрунтованих висновків неконтрольовані експерименти (поточну профілактику) необхідно доповнювати спостережними когортними епідеміологічними дослідженнями. Застосовують два основних підходи до оцінювання результатів: 1) аналіз рівня, структури й динаміки захворюваності в різних місцях (колективах), що розрізняються за застосуванням (незастосуванням) або за якістю проведення заходу; 2) аналіз рівня, структури й динаміки захворюваності в тому місці (колективі) у різні періоди часу, що розрізняються застосуванням (незастосуванням) або якістю проведення заходу.

„Природний експеримент“. Різного роду події, що супроводжуються масовою захворюваністю або припиненням, можуть стати за умови їх цілеспрямованого аналізу основою для побудови нових наукових гіпотез.

„Фізичне“ моделювання епідемічного процесу використовують для виявлення окремих сторін його розвитку. Так, розповсюдження збудників кишкових інфекцій іноді вивчають, вводячи в організм людини кишкову паличку М-17 або бактеріофаг. Це дає змогу відслідкувати шляхи поширення і джерела інфікування харчових продуктів, води й інших об'єктів навколишнього середовища.

Експериментальна епізоотологія. У цьому випадку експериментатор відслідковує особливості поширення збудника в штучно створеній групі тварин та екстраполює отримані результати на популяцію людей.

Математичне моделювання.

У ході використання аналітичних епідеміологічних методів здійснюється логічне моделювання – уявне відтворення механізму розвитку епідемічного процесу, що узгоджується з фактичними матеріалами про його прояви. За допомогою фізичного моделювання й інших експериментальних методів в епідеміології доводять правильність логічної моделі. При

достатній вивченості механізму розвитку епідемічного процесу здійснюється математичне відтворення (прогнозування) проявів епідемічного процесу для різних умов його розвитку.

Розрізняють два методи математичного моделювання в епідеміології: формально-математичне й кількісне (Ш.Д. Мошковський). **Формально-математичне моделювання** — це прогнозування проявів епідемічного процесу на основі використання математичних формул, виведених із цифрових матеріалів, що характеризують фактичні прояви епідемічного процесу.

Кількісне моделювання епідемічного процесу базується на використанні математичних формул, параметрами яких є конкретні чинники ризику.

Елементи формально-математичного моделювання (прогнозування) використовуються при ретроспективному епідеміологічному аналізі. Кількісне моделювання — сфера наукових досліджень.

Статистичні показники, які використовують в епідеміологічному методі:

Інтенсивні епідеміологічні показники. При відносно стабільній чисельності населення можуть бути використані абсолютні цифри захворювань, які дають уявлення про добову, тижневу, місячну та річну динаміку поширення хвороби, а також про рівень захворюваності за певний проміжок часу (місяць, рік) у певній групі населення.

Але чисельність населення (як загальна, так і в окремих групах), як правило, коливається. Кількісне вираження захворюваності є необхідним для порівняння її в окремих групах населення, географічних зонах, регіонах, країнах тощо з неоднаковою чисельністю населення. Крім того, рівень захворюваності при одних і тих самих умовах коливається при різних інфекційних захворюваннях. Тому для вивчення епідемічного процесу на різних територіях, в різні періоди часу, серед різних груп населення і при різних захворюваннях

застосовують кількісне оцінювання проявів захворюваності з математичним вираженням її у показниках.

Інтенсивні епідеміологічні показники визначають рівень, частоту, поширеність явища у середовищі, в якому воно відбувається.

Екстенсивні епідеміологічні показники. Екстенсивні епідеміологічні показники (відносні числа розподілу) характеризують частину від цілого і виражаються у відсотках.

Екстенсивні показники не дають можливості проводити кількісне оцінювання захворюваності та інших явищ так, як це має місце при аналізі інтенсивних показників.

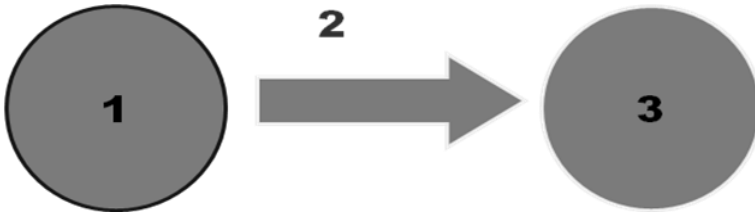
Під час проведення епідеміологічного аналізу оцінюють вірогідність отриманих показників, а під час порівняння показників — вірогідність різниці між ними.

2.1 Загальна характеристика епідемічного процесу

Існування будь-якого збудника інфекційної хвороби, окремого біологічного виду неможливе без постійної зміни індивідуального хазяїна. Ця зміна відбувається за допомогою особливого способу, який Л.В. Громашевський назвав механізмом передачі збудника інфекції. При цьому раніш заражений організм хазяїна виступає як джерело збудника інфекції, а той, якому цей збудник був переданий, як сприйнятливий до хвороби організм. Останній сам стає джерелом збудника інфекції, і цей процес передачі повторюється безперервно, доки існують сприйнятливі організми, доки є «горючий» матеріал для збудника.

Таким чином, збільшується кількість збудників, кількість хворих, поширюється захворюваність. У цьому і вбачають сутність епідемічного процесу, основною закономірністю якого є безперервність, що підтримує життєздатність популяції збудників інфекційних хвороб.

Основні риси епідемічного процесу були вивчені Л.В. Громашевським, який уклав їх у так звані закони епідеміології (основні ланки епідемічного процесу) (рис. 2.2).



1. Джерело збудника інфекції (інвазії).
2. Механізм передачі.
3. Сприйнятливие населення до даної інфекції.

Рис. 2.2 Основні ланки епідемічного процесу

1. Джерелом збудника інфекції є заражений (хворий, а іноді здоровий) організм людини або тварини (при зоонозах), в якому даний збудник в результаті тривалої еволюції знайшов своє природне середовище проживання, тобто в якій він живе, розмножується, накопичується і з якої виділяється життєздатним. Сучасне уявлення про сапронози, які спричинюються мікробами, що вільно живуть у природі, дозволяють доповнити цей закон положенням, що джерелом інфекції може бути навколишнє середовище (при сапронозах).

Інфекційним хворобам властиво циклічний перебіг, тобто послідовна зміна періодів: інкубаційного, продромального, розпаду хвороби, одужання (реконвалесценції) або смерті хворого. Як правило, в інкубаційному періоді збудник не виділяється в зовнішнє середовище, виключенням є кір, ВГА, ВГЕ, ВІЛ-інфекція. У продромальному періоді небезпеку для оточуючих становлять хворі на кір, ВГА. Контагіозність хворих

в період розпалу інфекції потрібно вважати загальною ознакою всіх інфекційних хвороб. У більшості випадків саме в цей період кількість виділених збудників досягає максимуму. Існує особливий варіант інфекції – носійство інфекційного агенту. Під носійством слід розуміти такий стан організму, при якому виділення в зовнішнє середовище збудників інфекційних захворювань не супроводжується будь – якими клінічними проявами хвороби (ВООЗ, 1990). Переважну більшість носіїв можна розділити на дві основні групи.

- Першу групу складають люди, які перехворіли будь – яким захворюванням, у яких клінічне одужання настає раніше повного звільнення організму від збудника. Подібна категорія носіїв характерна для поліомієліту. Постінфекційне носійство, яке триває до 2–3 місяців, називають гострим, більше 3 місяців – хронічним.

- Крім носійства, що сформувалося в зв'язку з розвитком хвороби, існує так зване «здорове носійство несприйнятливої організму» (Друга група). Крім того, виділяють короточасне (транзиторне) носійство у осіб, імунізованих внаслідок перенесеного раніше захворювання (або внаслідок ефективної імунізації).

Епідеміологічне значення різних категорій хворих (з клінічно вираженими і атипovими формами) і носіїв залежить не тільки від особливостей патогенезу хвороби, але також від конкретних особливостей умов, в яких знаходиться джерело інфекції. При зоонозах джерелом інфекції для людини можуть бути найрізноманітніші хворі тварини – ссавці, птахи, в окремих випадках рептилії і риби. Наприклад, на сказ хворіють, а отже, можуть бути джерелом вірусної інфекції вовки, лисиці, єнотовидні собаки, скунси, і т.д. В деяких випадках людина, яка заразилася від тварини, сама стає джерелом інфекції. Серед ссавців особливе епідеміологічне значення мають гризуни. Вони можуть бути природними зберігачами багатьох видів збудників, патогенних для людини, гризуни можуть жити в безпосередній близькості від житла людей (напівсинантропне) або в самих

оселях (синантропні) і в силу своїх екологічних особливостей тими чи іншими шляхами вступати в контакт з людиною. Епідеміологічне значення гризунів полягає і в тому, що їх кров служить їжею для багатьох видів кровосисних комах (кліщів, комарів і москітів). Останні, мають широке коло хазяїв серед хребетних тварин, можуть нападати і на людину. При сапронозах основне джерело інфекції – субстрати зовнішнього середовища – ґрунт, вода, рослини, рідше тварини. Збудники цих захворювань, перш ніж викликати зараження людей, нерідко проходять стадію концентрації на об'єктах навколишнього середовища для формування інфікуючої дози, забезпечує подолання захисних бар'єрів організму.

Відтворення кожного нового випадку інфекції називають елементарним осередком епідемічного процесу. Елементарною ланкою епідпроцесу є два об'єкти: заражений і який заражається, взаємопов'язаних певним механізмом передачі. Структура елементарної ланки епідпроцесу складається з трьох елементів:

- джерело збудника інфекції;
- механізм передачі збудника;
- сприйнятливий механізм. Їх також називають «тріадою

Громашевського» або ланками епідпроцесу.

Джерело збудника інфекції – перша ланка елементарного ланцюга епідпроцесу. Джерело збудника – це об'єкт, що є місцем природної життєдіяльності (тобто проживання, розмноження та накопичення) збудника, від якого може відбуватися зараження сприйнятливих людей, тварин або рослин.

Джерелом збудника інфекції може бути або заражений організм людини (хворого або носія), або заражений організм тварини (хворого або носія). Залежно від джерела інфекцій всі інфекційні захворювання поділяють:

- антропонози (джерело збудника інфекції заражений організм людини);
- зоонози (джерело збудника інфекції заражений організм тварини);

- зооантропонози.

А також виділяють особливу групу – сапронозів, коли джерелом збудника інфекції для людини є об'єкт навколишнього середовища, що є місцем природного мешкання збудника, з якого відбувається зараження сприйнятливою індивідуума. Таким джерелом є вода або ґрунт.

При антропонозах людина, з особливо вираженими клінічними проявами захворювання, є джерело з найбільш інтенсивним виділенням збудника в навколишнє середовище.

Певне епідеміологічне значення має тяжкість захворювання. З одного боку, при тяжкому перебігу хвороби відзначається більш масивне виділення збудника. Крім того, необхідність ретельного догляду за хворим підвищує небезпеку зараження для оточуючих.

Однак, у випадках, що легко протікають, атипових, субклінічної стертих форм захворювання, які можуть залишитися недіагностованими, існує невисока небезпека слабого виділення збудника від таких хворих збільшується ймовірно за рахунок збереження ними мобільності, працездатності, активного спілкування з оточуючими людьми.

Різний характер епідеміологічної небезпеки мають гострі і хронічні форми захворювання. Гострий перебіг часто характеризується інтенсивним і нетривалим виділенням збудника; при хронічному перебігу – зазвичай тривале перебування збудника в організмі, а виділення його спостерігається лише в періоді загострення захворювання.

2. *Локалізація збудника* інфекції в організмі та механізми передачі його являють собою взаємообумовлені явища. Закономірно змінюючи один одного, вони утворюють безперервний ланцюг, який забезпечує існування виду збудника в природі, а разом з тим безперервність епідемічного процесу при будь-яких інфекційних хворобах.

3. *Специфічна локалізація* збудника інфекційних хвороб в організмі, відповідний їй механізм передачі та обумовлена ними сума основних біологічних рис збудника являють собою

комплексну об'єктивну ознаку, котра може бути покладена в основу раціональної класифікації інфекційних хвороб людини.

У нашій країні використовують класифікацію інфекційних хвороб за Л.В. Громашевським (1941р.). Критеріями класифікації є переважна локалізація збудника в організмі, шляхи передачі та способи його виділення у зовнішнє середовище. За цими ознаками інфекції хвороби можна розділити на чотири групи (табл.2.4).

Таблиця 2.4

Класифікація інфекційних хвороб за Л.В. Громашевським

Група інфекцій	Первинна локалізація збудника	Механізм передачі
Кишкові	Травний канал	Фекально-оральний
Дихальних шляхів	Дихальні шляхи	Крапельний (пиловий)
Кров'яні	Кров	Трансмісивний
Зовнішніх покривів	Зовнішні покриви	Контактний

1. *Інфекції дихальних шляхів* (аерозольний механізм передачі, зараження через дихальні шляхи).

2. *Кишкові інфекції* (фекально-оральний механізм передачі, зараження через рот).

3. *Кров'яні інфекції – трансмісивні* (передача збудника за допомогою переносників-членистоногих). Останнім часом виділяють кров'яні інфекції з не трансмісивним механізмом передачі (парентеральне зараження при ін'єкціях, переливаннях крові, плазми).

4. *Інфекції зовнішніх покривів* (контактний механізм поширення, зараження через шкіру та слизові оболонки).

Поділ інфекцій за класифікацією Л.В. Громашевського майже ідеально підходить до антропонозів, але втрачає свою чіткість з точки зору принципу, покладеного в її основу, по відношенню

до зоонозів та сапронозів. Для зоонозів, як правило, характерно декілька типів механізмів передачі, причому головний з них виділити складно. Теж стосується і деяких антропонозів, наприклад вірусних гепатитів. Якщо притримуватися класифікації, то гепатити А та Е слід розглядати в розділі кишкових інфекцій, гепатити В, С та D – в розділі кров'яні інфекції. Локалізація збудників зоонозів може бути множинною.

Нині для зоонозів запропоновані свої еколого-епідеміологічні класифікації. Найбільшого практичного значення для лікарів-клініцистів (особливо для відбору епідеміологічного анамнезу) отримала класифікація з поділом хвороб на хвороби свійських та хвороби диких тварин (природно-вогнищеві).

У класифікації також відсутні посилання на наявність у деяких збудників антропонозів та зоонозів поряд з горизонтальними механізмами передачі *вертикального* механізму (від матері до плоду). Цей механізм передачі був віднесений до трансмісивних без специфічного переносника.

Отже, класифікація Л.В. Громашевського вже не вміщує усіх нових досягнень епідеміології та в цілому інфектології.

При *кишкових інфекціях* збудники перебувають у травному каналі, найчастіше у кишечнику і з фекаліями виводяться назовні. Якщо інфекційна хвороба набуває генералізованої форми і збудник циркулює з кров'ю, можуть з'являтися додаткові шляхи виведення його через нирки, легені, молочні залози тощо. Потрапивши у довкілля, збудники забруднюють ґрунт, воду, інші об'єкти. Зараження здорової людини може відбутися лише із занесенням збудника в рот з їжею, водою або брудними руками, тобто внаслідок реалізації фекально-орального механізму передачі.

Для цієї групи інфекцій характерна літня або літньо-осіння сезонність, бо саме в теплу пору важче вберегти їжу від проникнення патогенних агентів. До кишкових інфекцій з підгрупи антропонозів належать гепатити А та Е, поліомієліт.

Найвагоміше значення у профілактиці кишкових інфекцій належить санітарно-гігієнічним заходам, спрямованим на

недопущення забруднення харчових продуктів і води, а також особистій гігієні (миття рук перед приготуванням їжі, її споживанням та після відвідання туалету). Необхідно якомога раніше виявляти хворих і носіїв й відсторонювати їх від роботи на харчових підприємствах, у системі водопостачання тощо. Шлунково-кишковий тракт (ШКТ) уражують лише безоболонкові віруси, оскільки ліпідна оболонка руйнується в кислому середовищі ферментами шлунка та дуоденуму. Відомо близько 200 збудників, що відносяться до 13 родин РНК- та ДНК-вмісних вірусів, що здатні реплікуватися в тканинах та органах ШКТ. До них відносять кишкові аденовіруси, астровіруси, вірус Норфолк, коронавірус людини ОС43, каліцивіруси, ентеровіруси та ін. Одні віруси обмежуються реплікацією в ШКТ без клінічної симптоматики, інші (наприклад, поліовіруси), використовуючи ШКТ як вхідні ворота, уражують ЦНС та інші органи, треті (ротавіруси, аденовіруси, каліцивіруси та ін.), реплікуючись в епітеліальних клітинах ШКТ, обумовлюють їх деструкцію, що призводить до появи таких диспепсичних симптомів, як діарея, блювоту, викликати небезпечно для життя зневоднення, особливо у дітей. Ще одна група вірусів, що призводить до системних захворювань (вірус кору, ЦМВ, ВІЛ) може розмножуватися в клітинах ШКТ, також викликає симптоми ентериту. Наприкінці, в ШКТ а потім і в фекаліях можуть бути віруси, що потрапляють туди разом з секретами респіраторного тракту, тканинними рідинами.

При *інфекціях дихальних шляхів* збудники перебувають на слизових оболонках носоглотки, гортані, трахеї, бронхів, звідки при кашлі, розмові, чханні з крапельками слизу і харкотинням виділяються у повітря і довкілля (крапельний механізм передачі). Зараження відбувається при попаданні цих крапельок (або пилу, що утворився при їх підсиханні) у дихальні шляхи сприйнятливої людини. Деякі збудники швидко гинуть у довкіллі, тому зараження можливе при дуже близькому спілкуванні з хворим (кір). Інші, навпаки, дуже стійкі і з пилом

можуть переноситись на значні відстані (Коксакі ВЗ). Додатковими факторами передачі деяких інфекцій можуть бути іграшки, посуд, білизна, інші побутові речі, забруднені хворим або носієм. Слід відзначити надзвичайну легкість реалізації крапельного механізму зараження. Ця його ефективність і висока сприйнятливості людей призводять до того, що ряд інфекцій дихальних шляхів інфікує практично все населення, часто вже у дитячому віці, нерідко декілька разів за життя. Групу інфекцій дихальних шляхів складають грип, аденовірусна хвороба, червона висипка, вітрянка, епідемічний паротит та ін. Усі вони належать до антропонозів.

Основний профілактичний захід полягає у формуванні несприйнятливості населення, особливо дітей, шляхом проведення специфічної імунізації. Важливого значення надають частому провітрюванню та ультрафіолетовому опроміненню приміщень, застосуванню індивідуальних масок і респіраторів, дезінфекції тощо. Респіраторний тракт часто є вхідними воротами вірусної інфекції, в одних випадках виникаючі патологічний процес в його верхніх та нижніх відділах, в інших – призводячи до системного захворювання. Ураження респіраторного тракту можуть викликати більш ніж 100 вірусів та їх різних генотипів, що належать, в крайньому випадку, до 8 родин (віруси грипу, парагрипу, респіраторно-синтиціальний вірус, риновіруси, аденовіруси, астровіруси, коронавіруси та ін.).

При *кров'яних інфекціях* збудники перебувають у кровоносній і лімфатичній системах, звідки лише за допомогою кровосисних членистоногих (кліщі, комарі, мокриці, москити) можуть досягти сприйнятливого організму іншої людини (трансмисивний механізм передачі). Важливим є те, що збудники здатні розмножуватись у слинних залозах або кишечнику комах і під час наступного ссання крові потрапляють у кровоносне русло сприйнятливої людини. Ряд кров'яних інфекцій (кліщовий і комариний енцефаліти) належать до природно – вогнищевих.

Природне вогнище – найменша за розмірами ділянка земної поверхні, у межах якої невизначено довгий час здійснюється циркуляція збудника хвороби без заносу його ззовні. Особливості природного вогнища: 1) відсутність обміну збудника з іншими вогнищами; 2) безперервність перебігу епізоотій у межах даного вогнища, і, таким чином, постійне збереження збудника в межах його території.

Підвищення захворюваності при цих хворобах припадає на теплу пору року, що збігається з активністю їх переносників. До кров'яних інфекцій з підгрупи зоонозів – кліщовий енцефаліт, геморагічна гарячка та ін. Найефективнішим способом боротьби з цими інфекціями є дезінсекція (знищення комах-переносників). У тих випадках, коли джерелом збудника є гризуни, приклад геморагічна гарячка, проводяться дератизаційні заходи. Для запобігання деяким хворобам застосовуються вакцини.

При *інфекціях зовнішніх покривів* збудники завдяки прямому контакту з джерелом або за допомогою об'єктів довкілля (непрямий контакт) попадають на шкіру чи слизову оболонку сприйнятливої людини. При прямому контакті людина чи тварина, що є джерелом збудника, ураженою ділянкою тіла торкається сприйнятливого організму. Така передача можлива при укусі твариною (сказ), статевих контактах (ВІЛ-інфекція). Факторами передачі при непрямому контакті служать побутові інструменти (гребінець, бритва), та інші об'єкти, забруднені кров'ю, слизом. Ранові інфекції пов'язані з травмами, при яких пошкоджується шкіра. Ряд інфекцій (гепатити В і С) передаються під час медичних маніпуляцій (діагностичних і лікувальних), що супроводжуються ушкодженням шкіри і слизових оболонок (оперативні втручання, ін'єкції ліків, зондування і т. ін.). Це так званий парентеральний шлях передачі збудника. Важливо зазначити, що в одних випадках збудник осідає в місці проникнення у шкіру чи слизову оболонку і викликає місцевий запальний процес, в інших – потрапляє у кров і може фіксуватися у різних органах і

системах, викликаючи захворювання без ознак ураження загального покриву.

За джерелом збудника ця група також ділиться на антропонози (ВІЛ-інфекція) і зоонози (сказ, ящур, та ін.). У профілактиці цих хвороб застосовують різні заходи: виявлення, ізоляція і лікування хворих, якісна стерилізація медичних інструментів, дотримання правил особистої гігієни, виявлення і знищення хворих тварин, запобігання травматизмові. Стосовно деяких інфекцій зовнішніх покривів розроблена ефективна імунізація.

4. *Епідемічний процес виникає і підтримується тільки за умов спільних дій таких трьох первинних рушійних сил (чинників, агентів):*

- існування джерела збудника інфекції;
- здійснення механізму передачі;
- сприйнятливість популяції до даної хвороби.

При виключенні хоч одного із цих чинників епідемічний процес припиняється. На цьому законі базуються заходи профілактики всіх інфекційних хвороб.

5. *Природні та соціальні явища зумовлюють кількісні та якісні зміни епідемічного процесу, сили (джерело збудника, механізм передачі, сприйнятливість населення), а тому вони є вторинними, або опосередкованими, силами епідемічного процесу.*

6. *Епідеміологія будь-якої інфекційної хвороби може змінюватись, якщо в соціальному житті суспільства виникають зміни, які спроможні впливати стимулююче або пригнічуюче на первинні рушійні сили епідемічного процесу, для чого зовсім не потрібні будь-які зміни в біологічній основі відповідної хвороби.*

Суть епідемічного процесу полягає в наступних визначеннях:

- Епідемічний процес (за Л.В. Громашевським) – ряд зв'язаних зараженням та витікаючих один із одного інфекційних станів людей (хворий чи носій).

- Епідемічний процес (за В.Д. Беляковим) – процес виникнення та розповсюдження інфекційних захворювань серед людей (не розкриває суть епідемічного процесу).

- Епідемічний процес – ланцюг послідовних один за одним інфекційних станів, від безсимптомного носійства до маніфестних захворювань, пов'язаних між собою, які викликаються циркулюючими в колективі збудниками інфекції (інвазії). Проявляється у вигляді епідемічних джерел з одним або декількома випадками хвороби або носійства.

- Епідемічний процес – процес взаємодії збудника – паразита та організму людини на популяційному рівні, які проявляються при певних соціальних та природних умовах поодинокими і (або) множинними захворюваннями інфекції, а також безсимптомними формами інфекції (рис. 2.3).

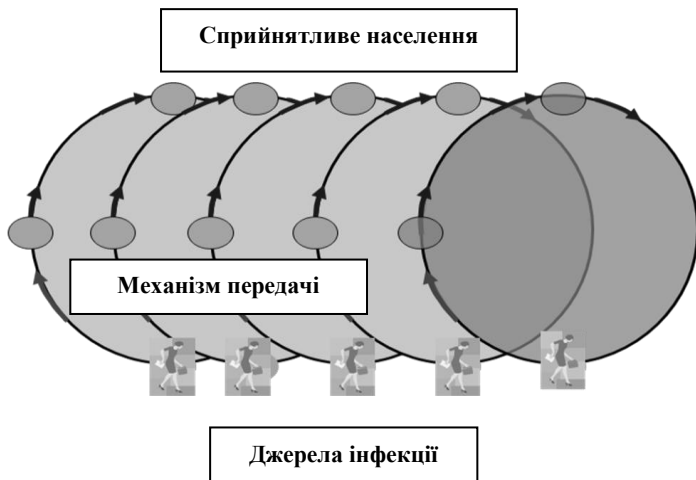


Рис. 2.3 Епідемічний процес при антропонозах

Суть епідемічного, епізоотичного та епіфітотичного процесу полягає у взаємодії збудника-паразиту та макроорганізму на популяційному рівні.

При зоонозах (рис. 2.4) і особливо при сапронозах (рис. 2.5), коли людина, як правило, не є джерелом інфекції, і представляє суму розрізнених захворювань, що виникають незалежно один від одного. У цих випадках відбувається групове зараження людей від загальних джерел інфекції (тварин, субстратів зовнішнього середовища), то епідемічний процес носить не ланцюговий, як при антропонозах, а «віялоподібний» характер. При цьому окремі зараження (групи заражень) від одного джерела можуть бути розділені значними проміжками часу, включаючи тривалі міжепідемічні періоди, то епідемічний процес в тій чи іншій мірі дискретний.

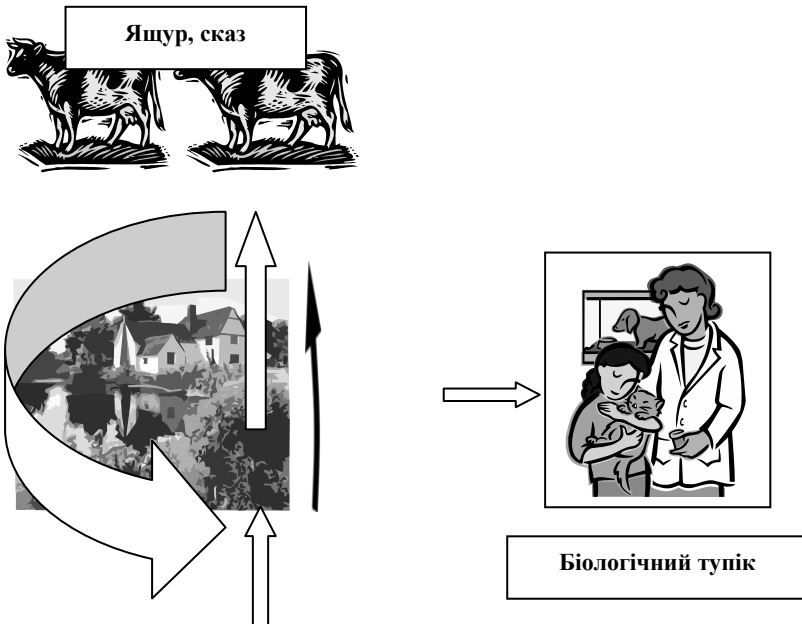




Рис. 2.4 Епідемічний процес при зоонозах

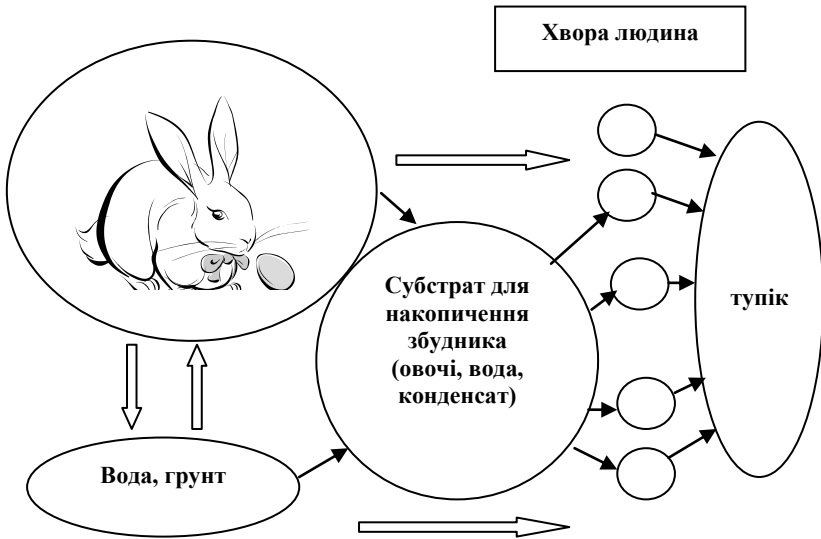


Рис. 2.5 Епідемічний процес при сапронозах

Узагальнюючим поняттям для епідемічного, епізоотичного та епіфітотичного процесу є поняття паразитарної системи. *Паразитарна система* – категорія біоценотична. Її можна визначити як популяцію паразиту у взаємодії з популяцією специфічного хазяїна й тією частиною середовища, яка являє собою необхідну умову їх існування.

Існує три типи паразитарних систем:

- відкриті паразитарні системи – системи, у яких паразит відразу виділяється у оточуюче середовище і до проникнення в новий організм має певний час в ньому існувати (напр. кишкові інфекції). Збудники цих хвороб найбільше пристосовані до існування в несприятливих умовах навколишнього середовища;
- закриті паразитарні системи – системи, у яких паразит майже не потрапляє в навколишнє середовище (напр. парентеральні інфекції: ВІЛ, ВГВ). При потраплянні в оточуюче

середовище через короткий проміжок часу збудник гине; напівзакриті паразитарні системи – системи, що характеризуються нетривалим існуванням збудника в оточуючому середовищі (інфекції дихальних шляхів – пневмотропні віруси, крім того, вірус справжньої віспи).

Функціонування паразитарних систем визначають:

1. Біологічні властивості популяції збудника, що виявляються у взаємовідносинах з популяціями специфічного хазяїна.

2. Біологічні властивості, екологія та етіологія популяцій специфічного хазяїна (для людини вся сукупність суспільних відносин), що виявляються у взаємовідносинах з популяціями збудника.

3. Взаємодія популяції паразита та специфічного хазяїна в умовах природного та соціального середовища, у яких відбувалося еволюційне становлення паразитарної системи.

Природна популяція – сукупність особин біологічного виду, відносно ізольована у своїй природній життєдіяльності від інших сукупностей особин даного виду. Між популяціями виду зберігається зв'язок шляхом обміну генами. Кожний вид володіє характерною для нього популяційною структурою. Відносна ізоляція окремих популяцій паразитів одного і того ж виду визначається відносною ізоляцією популяцій специфічного хазяїна. Межі природних осередків визначаються екологією теплокровних тварин, а при трансмісивних інфекціях – і членистоногих як хазяїв відповідних паразитів.

Паразитарна система за участю людини ніколи не є чисто біологічною чи біолого-екологічною, вона носить соціально-біологічний характер. Популяція збудника на ендемічній території завжди дискретна, тобто складається із розмежованих у просторі і часі епідемічних осередків, включаючи й не маніфестні осередки.

Популяція збудника є дискретною й у межах одного епідемічного вогнища. У кожний даний момент вона складається з окремих відносно ізольованих компонентів:

- організменні компоненти в стадії хвороби,

- організменні компоненти в стадії носійства;
- неорганізменні компоненти при реалізації передачі.

Епідемічними ознаками, що характеризують специфічність популяції збудника є патогенність, контагіозність та імуногенність. **Патогенність** (*pathos* – страждання, *genes* – той, що народжує) видова властивість збудника, яка характеризує його здатність викликати в деяких особин специфічного, а іноді й неспецифічного хазяїна, порушення нормальних фізіологічних процесів (хворобу). На біомолекулярному рівні патогенність – властивість мікроорганізмів (в т.ч. і вірусів) виробляти специфічні функціональні речовини, так звані, фактори патогенності, реалізація, яких в організмі хазяїна призводить до розвитку інфекційної хвороби. **Контагіозність** (трансмисивність, інфекційність) – здатність збудника до розповсюдження ланцюговою чи вієлоподібною передачею з одного організму хазяїна до іншого. **Імуногенність** – здатність збудника викликати в організмі хазяїна ті чи інші форми імунітету.

Властивістю, що відображає відношення хазяїна до паразита, є його здатність відповідати фізичними реакціями на патогенні, контагіозні й імуногенні властивості збудника-паразита. Епідемічними ознаками, що характеризують специфічність популяції хазяїна є: сприйнятливість організму до збудника, заразливість та формування імунітету. **Сприйнятливість організму** до збудника – це відповідь організму на патогенність збудника. Після відкриття реципрочної перевивності сприйнятливість трактується як видова особливість специфічного та неспецифічного хазяїна. **Заразливість** – властивість, якою організм відповідає на контагіозність. **Формування імунітету** – це епідемічна ознака популяції хазяїна, за допомогою якої він відповідає на імуногенність.

Основні епідеміологічні ознаки, що використовуються при аналізі взаємодії популяцій паразита і хазяїна, представлені в таблиці (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Основні епідеміологічні ознаки, що характеризують специфічність взаємодії популяції паразиту та специфічного хазяїна

Ознака	Зміст ознаки	Фактори визначення
Характер заразності хворих та носіїв	Спосіб виділення збудника та механізм зараження.	Тропність збудника Патогенез інфекції
Термін заразливості хворих	Періоди виділення збудника в ході інфекційного процесу.	Патогенез інфекції
Інкубаційний період	Інтервал між зараженням та захворюванням	Патогенність збудника
Тяжкість та тривалість захворювання	Показник летальності та втрат працездатності, а також розподіл хворих за ступенем тяжкості перебігу хвороби.	Патогенність збудника Особливість сприйнятливості хазяїна
Носійство та його категорії	Властивість реконвалесцентів та/або заражених із безсимптомною формою інфекції зберігати збудника в організмі. Диференціюється на категорії за факторами:	Здатність збудника долати дію імунних механізмів хазяїна.

	Масивність осередку інфекції; Тривалість носійства; Періоди виділення “Якість” збудника.	
Імунологічна структура населення	Розподіл популяції людей за наявністю та відсутністю імунітету, а імунного прошарку – за напруженістю та тривалістю імунітету.	Імуногенність збудника Здатність організму людей виробляти та зберігати імунітет
Маніфестність	Доля заражених людей з проявами хвороби.	Ступінь патогенності збудника Сприйнятливість організму
Контактне число (індекс контагіозності)	Середнє число заражених від одного інфікованого в неімунній популяції.	Контагіозність збудника Структура популяції специфічного хазяїна за ступенем сприйнятливості
Епідемічність	Швидкість прогресуючого наростання захворюваності.	Показники контагіозності та патогенності збудника Маніфестність інфекції

Як визначив Л.В. Громашевський: “Соціальний фактор може слугувати, з одного боку, причиною епідеміологічного

поширення заразних хвороб, проте, з іншого, і єдиним важелем успішної боротьби з ними та їх ліквідації” (табл.2.6).

Таблиця 2.6

Аналіз соціальних та природних впливів на епідемічний процес

Аспекти аналізу	Зміст аналізу
З точки зору еволюції збудника, історичного формування інфекційних хвороб людини, становлення епідемічного процесу	Походження збудників антропонозів
З точки зору реалізації сформованих в еволюції екологічних властивостей збудника в проявах епідемічного процесу на різних етапах розвитку людського суспільства, а також при різних стихійних лихах.	Аналіз епідемій в історії зміни суспільно-економічних формацій. Диференційований аналіз впливу продуктивних сил та виробничих відносин на прояв епідемічного процесу. Аналіз епідемій після стихійних лих.
З точки зору сьогодення, тобто конкретних проявів епідемічного процесу в практичній діяльності лікаря.	Виявлення “територій ризику”, “груп та колективів ризику” та “періодів ризику” та їх аналіз з метою оцінювання “факторів ризику”.

Найбільш повне, філософське визначення епідемічного процесу дано академіком В.Д. Беляковим (1921 — 1997): «Це – еволюційно обумовлений процес взаємодії збудника – паразита і організму на популяційному (видовому) рівні, що виявляються при певних (необхідних і достатніх) соціальних та природних умовах маніфестними або безсимптомними формами інфекції у людей». При епідемічному процесі виділяють:

1. Резервацію паразита, коли на фоні високого рівня колективного імунітету знижується вірулентність, захворюваність спорадична.

2. Становлення епідемічного стану – завдяки перемішуванню колективу знижується імунітет, активізуються механізми передачі, відбувається зростання вірулентності – зростання захворюваності. Інфекційні хвороби протікають циклічно, з різним ступенем вираженості клінічних проявів. У різні періоди хвороби джерело інфекції неоднаково небезпечний в епідеміологічному відношенні:

а) у інкубаційному періоді зазвичай не відбувається виділення збудника хвороби і лише в кінці періоду може відбуватися зараження;

б) продормальний період – значення його неоднакові при різних захворюваннях, в цей період діагноз поставити важко – хворі залишаються в колективах, ніж реалізується виникнення нового зараження;

в) у стадії розпалу хвороби і реконвалесценції відбувається найбільш інтенсивне виділення збудника, але практично реалізація епідемічної небезпеки хворих в цій стадії хвороби залежить від клінічних проявів хвороби.

Епідемічне поширення – висока захворюваність. У той же час прийнятно визначення епідемічного процесу – як процесу виникнення і розповсюдження інфекційних захворювань серед людей.

Для деяких збудників антропонозів характерна монотропність, тобто незмінність локалізації процесів проникнення, розмноження і виділення. Для інших антропонозів характерна політропність. У ряді таких випадків локалізація збудника, яка супроводжується інтенсивним виділенням збудника і в цьому відношенні його інтерес нерідко не збігається з інтересами клініцистів. Приклад – поліомієліт. Ураження ЦНС може набувати важкий перебіг, загрожуючи життю хворих, але епідеміологічно такі форми не можна порівняти з назофарингітом або катаральними явищами,

викликаними полівірусом. Крім хворого джерелом інфекції можуть бути і носії. Носійство – це збереження в організмі і виділення в навколишнє середовище збудника інфекційної хвороби, обумовлене інфекційним процесом, що протікає безсимптомно.

Розрізняють «здорових» і «реконвалісцентних» носіїв. Здорові ніколи не хворіли даним захворюванням. Реконвалісцентні – після перенесеного заразного захворювання. Носійство може тривати в різні терміни, виділяють:

- 1) гостре;
- 2) підгостре;
- 3) хронічне;
- 4) транзиторне носійство – короткочасне переривання збудника в організмі, відсутність локального осередку, де відбувалося б його накопичення.

Джерелом інфекції крім людини можуть бути тварини.

При більшості зоонозів людина випадково втягується в епізоотичний процес і «отримавши» збудника хвороби, епідеміологічно не є небезпечним, виявляється своєрідним тупіком навіть при наявності клініки. Це пояснюється тим, що в даному випадку немає передачі заразного початку від людини до людини. Але якщо встановлюється такий механізм передачі – інфекція поширюється.

Іншими словами, поняття «епідемічний процес» означає закономірності зараження людини збудниками інфекцій (інвазій), які природно мешкають в живих організмах або на абіотичних об'єктах навколишнього середовища і проникає в заражений організм за допомогою того чи іншого механізму передачі, наслідком чого є розвиток інфекційного процесу.

Епідеміологія як наука про епідемічний процес вивчає інфекційну захворюваність. Саме тому потрібно визначити підходи до класифікації інфекційних хвороб людини.

В термін “інфекційна хвороба” Р. Віхровим та К. Гуфенландом було включено групу хвороб, які викликаються мікроскопічними або субмікроскопічними живими істотами

(бактерія, вірус, мікоплазми, гриби, найпростіші) або багатоклітинними організмами (гельмінт, членистоногі). У цьому випадку інфекційна хвороба є частковим випадком паразитизму. Для хвороб, що викликаються такими збудниками, як бактерії, віруси, мікоплазми, гриби прийнятий термін – інфекційні, а для хвороб, що викликаються паразитами зі світу тварин – інвазивними. Усіх збудників заразних хвороб об'єднує загальна властивість – належність до паразитів, тобто їм властиво жити та розмножуватися за рахунок біологічно детермінованого організму (хазяїна).

Пусковим ланцюгом епідемічного початку є джерело збудників інфекційних хвороб ним може виступати організм людини або тварини, у якому цей збудник у результаті тривалого еволюційного процесу знайшов своє природне середовище існування. Із джерела інфекції збудник потрапляє в новий організм завдяки відповідним механізмам передачі, які забезпечуються існування даного виду в природі. Оскільки збудниками заразних хвороб є паразити, то термін “джерело інфекції” відповідає паразитологічному визначенню “хазяїн паразита”.

Життєвий цикл паразита включає фази життя всередині живого організму та переходу паразита з одного в інший організм. Отже, у життєвому циклі збудника спостерігається зміна середовищ проживання. Не всі вони рівноцінні з точки зору екології збудника. Найбільшого значення набуває те середовище проживання, без якого збудник не може існувати як біологічний вид – специфічне (головне) середовище проживання. Для збудників, що викликають захворювання в людей виділяють три головних середовища проживання: організм людини, організм тварини та неживе навколишнє середовище.

Перша екологічна ознака в класифікації інфекційних хвороб за Л.В. Громашевським – це середовище проживання. Відповідно до цього виділяють групи хвороб: антропонози, зоонози та сапронози (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Група хвороб людини відповідно до головного середовища проживання

Резервуар збудника	Головне середовище проживання (специфічний хазяїн)	Група хвороб людини
Популяція людей	Людина	Антропонози (грип, аденовіруси, корона віруси, реовіруси, ентеровіруси)
Поза популяцією людей	Тварини	Зоонози (кліщовий енцефаліт, японський енцефаліт, сказ, ящур,
	Абіотичне середовище	Сапронози (кlostридіоз, ботулізм, актіномікоз, гістоплазмоз)

Для інфекційних та інвазивних хвороб, збудники яких адаптувалися до існування в організмі людини, прийнятий термін антропонози (з грец. *Anthrōpos* – людина, *nosos* – хвороба). У природних умовах збудники антропонозів існують лише в організмі людини; у експериментальних умовах деякі з них можуть бути інокульовані лабораторним тваринам, в ембріони або культури клітин, але ці біологічні субстрати не є природними місцями їх проживання і не є джерелами інфекції. Хоча зараження людини від них можливо, наприклад, при порушенні техніки безпеки при роботі в лабораторії, приклад гепатити В, С, герпес.

Поряд із цим у природі існують паразити – збудники заразних хвороб тварин, які, проте, через свою здатність існувати й в інших організмах, при потраплянні в організм людини можуть в ньому жити та розмножуватися, а в деяких

випадках – виділятися в інфекційному стані. Інфекційні хвороби тварин, що передаються людині, називають як зоонозами, приклад ящур, сказ.

Для їх диференціювання від хвороб попередньої групи (властивих і людині й тваринам) застосовується термін зоонози, а для хвороб, загальних і для людини і для тварин – зооантропонози.

Л.В. Громашевський прирівнював “джерело збудника” інфекції до “резервуара” збудника заразної хвороби. Це може бути прийнятим для антропонозів, оскільки інфікований організм людини (за деяким виключенням) повністю поглинає поняття природного резервуара даного збудника. Що стосується зооантропонозів, то В.Д. Беляков та І.С. Безденежних резервуаром їх збудника вважали сукупність видів тварин, включаючи і членистоногих, в організмі яких вони паразитують і які разом забезпечують їх циркуляцію в природі.

Людина або тварина може бути природним джерелом (хазяїном) одного або декількох видів паразитів. У свою чергу, паразити можуть бути пристосованими до паразитування на хазяїнах одного або багатьох видів. У цьому випадку розрізняють моногостальних паразитів (монофагів) та полігостальних (поліфагів).

Другою екологічною ознакою в класифікації інфекційних хвороб за Л.В. Громашевським є основна локалізація збудника в організмі специфічного хазяїна і відповідні їй механізми передачі (другорядні середовища проживання чи головні середовища другого порядку). Збудники антропонозів поділяються на такі групи:

1 група. Збудники з кишковою локалізацією та фекально-оральним механізмом передачі.

2 група. Збудники з локалізацією в дихальних шляхах та аерозольним механізмом передачі.

3 група. Збудники з кров'яною локалізацією та трансмісивним механізмом передачі (а не парентеральним!).

4 група. Збудники з локалізацією на шкірних покриттях та зовнішніх слизових оболонках і контактним механізмом передачі.

Збудники зоонозів, у свою чергу, поділяються на 3 групи:

1 група. Збудники з облігатно-кров'яною локалізацією та облігатно-трансмисивним механізмом передачі.

2 група. Збудники з факультативно-кров'яною локалізацією та факультативно-трансмисивним механізмом передачі.

3 група. Збудники з не кров'яною локалізацією (локалізацією на шкірних покриттях) та комбінованим механізмом передачі.

Класифікація інфекційних хвороб Л.В. Громашевського, а пізніше класифікації, розроблені Шляховим Е.Н., Ждановим В.М. та ін. мали суттєвий недолік – ігнорування екологічної основи взаємовідносин популяцій збудника та реципієнтів (населення, тварини). Окрім того, повністю випадали з поля зору інфекційні хвороби з екстраанімальним резервуаром, тобто збудники для яких були характерні за місцем проживання різноманітні об'єкти зовнішнього середовища – вода, ґрунт, рослини (сапронози) або окрім циклу розмноження в організмі теплокровної тварини мали розмноження у зовнішньому середовищі (сапрозонози).

Таблиця 2.8

Еколого-епідеміологічна класифікація інфекційних хвороб
(за Є.М. Шляховим)

Клас	Група	Основний резервуар збудника	Репрезентативні хвороби (приклади)	
Антропонози	Кишкові, кров'яні, респіраторні, зовнішніх покривів, “вертикальні”	Людина	Вірусні	Бактеріальні, грибні
			Гепатит А, поліомієліт кір, червона висипка, натуральна віспа, вітряна віспа та ін.	Черевний тиф, дифтерія та ін.
Зооантропонози	Свійських та синантропних тварин	Тварини	Ящур та ін.	Бруцельоз, содоку, трихофтія та ін.
	Диких тварин	Тварини	Арбовірусні інфекції, сказ та ін.	Чума, туляремія, кліщові бореліози
Сапронози (невірусні)	Сапронози	Тварини зовнішнє середовище	-	Сибірська виразка, лістеріоз та ін.
	Водні сапронози	Вода	-	холера
	Ґрунтові сапронози	Ґрунт, рослини	-	Ботулізм, Глибокі мікози

З урахуванням вищезазначеного Є.М. Шляхов та В.Ю. Літвін запропонували еколого-епідеміологічну класифікацію інфекційних хвороб людини (табл.2.8). Хоча потрібно зазначити група зооантропонозів не визнана й експертами ВООЗ.

2.2 Механізм розвитку епідемічного процесу

Механізм передачі – це сукупність еволюційно сформованих способів переміщення збудника інфекційної хвороби від джерела в сприйнятливий організм.

Механізм передачі збудника включає послідовну зміну трьох фаз (стадій) (рис. 2.6):

1. Стадія виділення збудника з джерела (із зараженого організму) в навколишнє середовище.

2. Стадія зовнішнього середовища – тимчасове перебування збудника в абіотичних і біотичних об'єктах навколишнього середовища.

3. Стадія вторгнення (впровадження) збудника в сприйнятливий організм.



Рис. 2.6 Механізм передачі інфекції

Перша фаза – здійснюється в процесі фізіологічних реакцій (дефекація, сечовиділення, дихання, розмова), так і патологічних проявів (діарея, кашель, блювота, чхання). Спосіб виділення визначає те середовище, в яку потрапляє збудник.

Фекально-оральний механізм передачі.

Специфічна локалізація збудника в кишечнику визначає його виведення з зараженого організму з випорожненнями. Надалі він може проникнути в сприйнятливий організм з забрудненою водою або їжею, після чого збудник уражує ШКТ. Оскільки входними воротами для подібних збудників є рот, то такий механізм передачі збудників кишкових інфекцій називають фекально-оральним. Реалізація фекально-орального механізму передачі відбувається завдяки конкретним шляхам передачі (водного, харчового, контактнo-побутового), включає різноманітні фактори передачі, які беруть безпосередню участь в перенесенні збудника від його джерела до сприйнятливого організму.

Окремі види збудників з кишковою локалізацією характеризуються більш вузькою органотропністю. Наприклад, вірус ВГА – розмножується в тканинах печінки з виходом в просвіт кишечника через жовчні шляхи. Ентеровіруси, крім основної локалізації в кишечнику, додатково локалізуються у верхніх дихальних шляхах. Забруднення води вірусними агентами може відбуватися багатьма шляхами. Найбільш часто – в результаті спуску у водойми неочищених стічних вод. Особливу небезпеку становлять каналізаційні стоки інфекційних лікарень, ветеринарних служб, а також промислових підприємств, по переробці тваринної сировини (м'ясокомбінатів, боєнь, шкіряних заводів). Крім того, фекальне забруднення водойм, зокрема колодязів, може реалізуватися попаданням поверхневих вод в періоди зливних дощів і танення снігів. Вода систем централізованого водопостачання може забруднюватися не тільки в місці її забору (відкритих водоймах), але і в головних спорудах. Водойми також можуть бути забруднені виділеннями диких тварин, головним чином гризунів або водоплаваючих птахів. Таким чином, у воду потрапляють збудники гепатиту А. Вода, інфікована патогенними агентами, стає фактором передачі інфекційних хвороб. Причому захворювання, що виникають при водному шляху зараження, часто набувають масового (епідемічного) характеру. Харчовим продуктам так само, як і воді, належить головна роль у передачі патогенних агентів всіх кишкових інфекцій (антропонозів і зоонозів). Заражений харчовий продукт може стати причиною як поодиноких, так і множинних захворювань. Зараження харчових продуктів патогенними агентами буває первинним і вторинним. Первинно зараженими називають продукти, отримані від хворої тварини. Значно частіше спостерігають вторинне зараження харчових продуктів, що розвивається після потрапляння збудників в продукти з рук хворої людини або носія, забрудненого посуду або внаслідок заносу гризунами. Вторинне зараження харчових продуктів може відбутися в процесі їх транспортування, зберігання і реалізації, а також під час приготування їжі.

Аерозольний механізм передачі. При локалізації збудника на слизових оболонках дихальних шляхів його виділення відбувається з повітрям, що видихається (у тому числі при кашлі або чханні), де він перебуває у складі аерозолів (рис. 2.7).

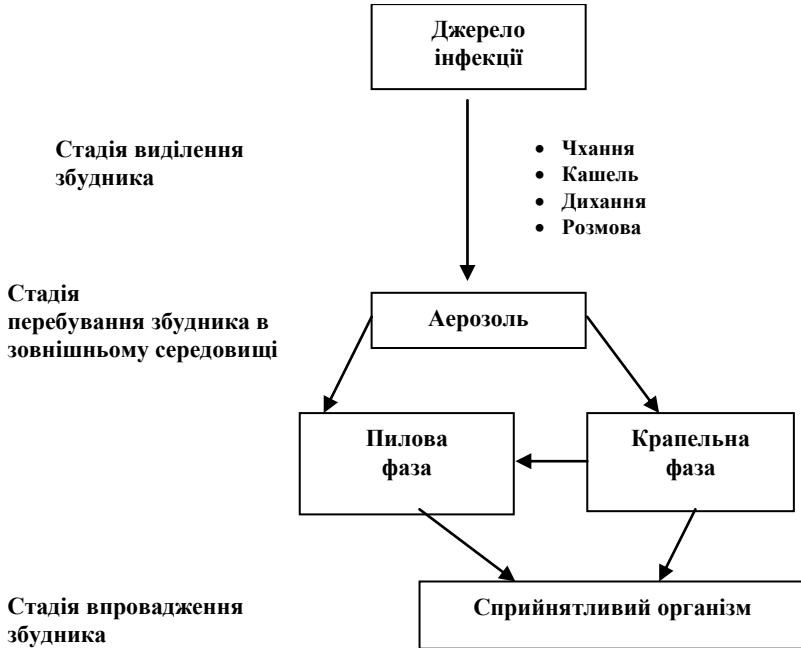


Рис. 2.7 Аерозольний механізм передачі інфекції

Встановлено, що стійкість будь-якого аерозолі, залежить від декількох чинників: величини часточок, їх форми, величини електричного заряду, концентрації. В залежності від величини часток аерозолі розділяють на високодисперсні (розмір часток 0,5–5,0 мкм), середньо-дисперсні (5,0–25,0 мкм), низькодисперсні (25,0–100 мкм), дрібно крапельні (100–250

мкм) і великокрапельні (250–400 мкм). Найбільш контагіозне повітря в зоні, що оточує хвору людину приблизно на відстані до 2,5 м. Подальша доля крапель залежить від їх розмірів: більші осідають, а дрібні можуть довго перебувати в повітрі у зваженому стані, переміщатися з конвекційними потоками всередині кімнати і проникати через коридори та вентиляційні ходи за її межі.

Зараження сприйнятливою організму відбувається при вдиханні інфікованого аерозолі з наступною локалізацією збудника в дихальних шляхах.

Тому такий механізм передачі збудників інфекції дихальних шляхів називають аерозольним (повітряно-крапельним).

Повітряно-крапельним шляхом поширюються віруси грипу, кору, вітряної віспи ін. Висохлі крапельки слизу і мокротиння, що знаходяться на підлозі і продуктах, можуть знову підніматися в повітря. При прибиранні приміщення, русі людей і під впливом інших чинників створюється вторинна пилова фаза аерозолі. Однак зараження повітря, яке з пилом вдихаємо можливе лише при стійкості збудника до висихання. Також повітряно-крапельна передача можлива при додатковій локалізації збудника в організмі, наприклад в лусочках на шкірних ураженнях. В останньому випадку велике значення у формуванні інфікованого пилу має білізна.

Трансмісивний механізм передачі. Інфекції, які входять до групи кров'яних, об'єднані за спільним, трансмісивним, механізмом передачі. Під поняттям «трансмісія» розуміємо передачу збудника за допомогою живого переносника. Механічний перенос інфекційного агенту через нестерильні медичні інструменти відносять не до трансмісивного (фактором передачі не є живий об'єкт, в якому відбувається розмноження й тривале зберігання збудника), а до контактноранового механізму передачі.

Більшість кров'яних інфекцій є типовими зоонозами. А оскільки ареал популяцій тварин зазвичай займає велику площу у природі, а паразитичні види, аби зберегти себе, змушені

адаптуватися до ще однієї ланки, яка зв'язує патогени між собою. Таким зв'язуючим елементом є ектопаразити – членистоногі, які для живлення використовують кров різних теплокровних і холонокровних тварин. Відтак, в еволюції сформувалася незвичайна – кров'яна – локалізація паразиту. Відтак, збудники, які перебувають у крові зараженого макроорганізму, при харчуванні кровосисних комах (кліщів, комарів, москітів та ін.) потрапляють в їх організм, інфікуючи останніх. При повторному кровосисанні на іншому макроорганізмі відбувається трансмісія збудника в організм нового хазяїна.

Підкреслимо, що переносниками можуть бути тільки ті види членистоногих, в організмі представників яких можливе накопичення (розмноження) вірусу або здійснюється певний цикл його розвитку (механічне перенесення не може забезпечити доставку збудника у дозах, необхідних для розвитку інфекційного процесу). Еволюційно сформувалися настільки тісні взаємовідносини між мікро-, макроорганізмами й переносниками, що часто їх позначають терміном «специфічний переносник». Так, конкретний збудник може розвиватися у представників однієї родини (вірус кліщового енцефаліту розмножується до досягнення інфікувальної дози для людини в організмі іксодових кліщів).

У багатьох членистоногих, зокрема кліщів *Rhipicephalus sanguineus*, *Rh. appendiculatus*, *Haemaphysalis leachi*, *Hyalomma aegypti* та ін., збудник зберігається довічно, не спричиняючи більш-менш помітного дискомфорту для членистоногого. Це ж стосується іксодових, аргасових кліщів та інших членистоногих, в організмі яких численні збудники (вірус кліщового енцефаліту) можуть зберігатися протягом років і здатні передаватися потомству ще й трансфазово і трансоваріально. Таким чином, багато членистоногих по суті є не тільки переносниками, а ще й джерелом збудника (в їх тілі відбувається живлення, розмноження паразитів і вихід їх за межі організму членистоногого). Крім того, враховуючи тривале

зберігання збудників у тілі членистоногого, саме вони, а не хребетні, часто є резервуаром збудників у природі. В інших випадках їх коректніше характеризувати як проміжних хазяїв.

Щоправда, яким би тривалим не був період виживання збудника в організмі членистоногого і навіть трансваріальна передача паразиту не може забезпечити зберігання збудника як біологічного виду. Для цього в його циркуляцію обов'язково повинні підключитися тварини.

Членистоногі заражаються при кровосанні хворих тварин чи людини. Збудники розмножуються у слинних залозах (кліщовий енцефаліт) екзопаразитів. При наступному кровосанні (позначається як «специфічна інокуляція» або просто «інокуляція») вони зі слиною, гемолімфою, масами, що зригують, або випорожненнями заносяться до сприйнятливого організму. Інфікуванню може сприяти сама людина, котра, наприклад, розчухує місце укусу і при цьому втирає збудників у рану, яка, таким чином, стає входними воротами інфекції. Це так звана контамінація.

Для деяких хвороб притаманні й інші механізми передачі. Так, при кліщовому енцефаліті зареєстровані випадки зараження при питті в осередках кліщового енцефаліту козиного молока, отриманого від інфікованих тварин. Проте такий шлях надто малозначущий і в зберіганні збудника в природі принципового значення не має. Тому у природних резервуарах завжди переважає трансмісивний механізм передачі. Саме завдяки цьому механізму підтримується циркуляція збудника серед тварин, що й дозволило зарахувати такі хвороби до кров'яних інфекцій.

При зоонозних трансмісивних нозоформах людина, як правило, є біологічним тупіком, оскільки можливість повторного нападу членистоногих на одну і ту ж людину вкрай мала. До того ж навряд чи переноснику (наприклад, іксодовому кліщу) вдасться декілька разово абсолютно безпечно для себе нассатися крові людини (цей процес займає декілька діб) й покинути макроорганізм непоміченим, а, отже, живим.

Щоправда, при деяких нозоформах людина може виявитися активним учасником циркуляції збудників (жовта гарячка, гарячка Денге та ін.), тобто вона стає джерелом збудника, причому іноді домінуючим.

Характерними особливостями зоонозних кров'яних інфекцій є їх ендемічність: реєстрація на територіях, де живуть переносники збудника, а також чітка сезонність – зараження відбуваються в період активності переносників.

Контактний механізм передачі. Збудники інфекційних хвороб, які паразитують на шкіряних покривах і слизових оболонках, передаються контактним шляхом. Прямим шляхом передаються збудники ВІЛ-інфекції. Розробка теорії механізмів передачі стала не лише підсумком певного етапу розвитку науки, але й стимулом до її подальшого розвитку. У 50-ті роки, крім сформульованих Л.В. Громашевським чотирьох основних природних (горизонтальних) механізмів передачі збудників інфекційних хвороб, була виділена вертикальна передача збудників. Під вертикальною передачею слід розуміти передачу збудника протягом всього пренатального (антенатального, внутрішньоутробного) періоду, що включає період розвитку, який протікає від зачаття до народження. За багатьма ознаками вертикальна передача принципово відрізняється від відомих типів механізму передачі. Перш за все збудник передається не просто від людини до людини, а тільки від вагітної до плоду. Тільки при вертикальній передачі формуються вроджені захворювання (хвороби пренатального періоду, що продовжуються в постнатальному періоді). Однак, не відомо ні однієї інфекційної хвороби, що передається тільки вертикально. Навпаки, інформацією про таку передачу доповнюють характеристику хвороб з відомим основним (іншим) типом механізмом передачі. Все це відрізняє вертикальну передачу від класичних «горизонтальних» типів механізмів передачі. Ймовірність вертикальної передачі вища при вірусних інфекціях, які мають тенденцію до затяжного перебігу (ВГВ, ВГС, ВІЛ-інфекції, ЦМВ-інфекції, герпетичної інфекції), але

вона можлива і при гостро протікаючих вірусних інфекціях (краснухи, ротавірусної). З урахуванням періодів внутрішньоутробного розвитку та механізмів зараження виділено п'ять варіантів вертикальної передачі збудників хвороб людини. Феномен вертикальної передачі визначений для різних вірусних інфекцій, що уражають людей, тварин, птахів, комах і членистоногих. За даними багатьох авторів, більшість відомих вірусів здатні долати плацентарний бар'єр і інфікувати організм плоду (ЦМВ, збудники поліомієліту, віспи, грипу, лімфоцитарного хоріомеїнігиту, віруси Коксаки, ВПГ та ін.)

Розвиток медицини, нових технологій лікування призвели до формування нового, штучно створеного, артіфіціального (від лат. *artificium* – штучно) шляху передачі, який пов'язаний з медичними, в першу чергу інвазивними, лікувальними і діагностичними процедурами. Парентеральне зараження можливе при порушенні санітарно-гігієнічного і протиепідемічного режимів в медичних установах через медичні інструменти і прилади, при переливанні крові, ін'єкціях та інших маніпуляціях, які супроводжуються порушенням цілісності шкірних покривів і слизових оболонок. Цей шлях передачі сприяє підвищенню захворюваності серед певних груп населення, особливо серед наркоманів. Іноді можливі випадкові зараження незвичними шляхами в науково-дослідних і практичних лабораторіях, при виробництві вірусних препаратів і т.д.

Стосовно до зоонозів не слід вживати тезу про існування певного механізму передачі, специфічного для кожної інфекції. При багатьох природно-вогнищевих зоонозах множинність механізму передачі зустрічають досить часто. У зв'язку з тим, що збудники зоонозів зберігаються за рахунок пасажу через організм тварин, механізм передачі цих збудників має місце лише при епізоотичному процесі. У відношенні ж людини можна говорити лише про механізм зараження збудниками зоонозів.

Що стосується сапронозних інфекцій, то закономірного «механізму передачі» в класичному розумінні просто не існує ні серед людей, ні серед тварин. Збудник інфекції мешкає у зовнішньому середовищі, а зараження теплокровних тварин або людини відбувається незалежно від загального джерела, одночасно який слугує фактором передачі, носить епізодичний характер і стає тупіком для збудників інфекції.

Група інфекцій зовнішніх покривів об'єднує хвороби, що передаються у разі безпосереднього контакту здорового і хворого організмів (контактний механізм). Хвороби, що входять до зазначеної групи, можуть бути спричинені вірусами (ВІЛ-інфекція, сказ, гепатити В, С, D й ін.).

Таке різноманіття хвороб пояснюється тим, що їх збудники адаптовані до життя, розмноження і проникнення крізь поверхню шкіри людини, що займає значну площу. Поверхня тіла вкрита найбільшим органом людського організму – шкірою та її придатками (волосся, нігті), а також зовнішніми слизовими оболонками (очі, статеві органи, частково рот), де також можуть існувати збудники інфекцій. Однак, нерідко до групи належать хвороби, етіологічні агенти яких локалізуються у внутрішніх органах і глибоколежачих тканинах.

Відтак назва «інфекції зовнішніх покривів» відображає не локалізацію патологічного процесу (ураження шкіри, слизових оболонок), а входні ворота для збудників. Захворювання поширюються частіше за участю чинників зовнішнього середовища – одягу, білизни, рушників, гребінців, ножиців, нестерильних медичних інструментів тощо. У хворого або заразеного збудники містяться у фізіологічних (слина, слізна рідина) чи патологічних (слиз) виділеннях або на уражених тканинах (шкірі, волосі, слизових оболонках). Лише окремі інфекції уражають сприйнятливий організм при попаданні збудників на неушкоджені зовнішні покриви (ящур), а більшість – лише за наявності навіть найнезначніших їх пошкоджень (сказ та ін.). У такому разі механізм передачі точніше називати рановим (контактно-рановим). Лише окремі інфекційні агенти

можуть передаватися безпосередньо при прямому контакті – три класичні хвороби, що передаються статевим шляхом – ВІЛ-інфекція, гепатит В (при статевому контакті), сказ. Таким чином, циркуляція збудників відбувається по колу «організм людини – забруднені об'єкти довкілля – організм людини».

Важливо, що збудники тих інфекцій, які передаються опосередковано, володіють високою стійкістю. Адже тільки за таких умов вони можуть зберегти себе як біологічний вид. І навпаки, віруси, адаптовані до передачі при прямому контакті, не володіють стійкістю в зовнішньому середовищі (для них ця властивість необов'язкова).

Еволюція вірусів, що спричиняють інфекції зовнішніх покривів, привела до переважання хронічних форм захворювань цієї групи, а також до тривалого персистування їх збудників на шкірі, слизових оболонках, у крові.

Для цілої низки інфекцій зовнішніх покривів крім природних шляхів передачі притаманні ще й штучні – артефіціальні шляхи, пов'язані з діяльністю людини. Передусім йдеться мова про гепатити В, С, D, G, TTV-, SenTV-гепатит, ВІЛ-інфекцію/СНІД. Донедавна зазначені гепатити називали ганьбою медиків (*orprobrium medicorum*), оскільки їх збудники, поряд із природним – статевим шляхом, нерідко розповсюджувалися саме при медичних маніпуляціях, здійснюваних нестерильними інструментами.

Механізм передачі збудника інфекційних хвороб є другим ланцюгом епідемічного процесу. Цей ланцюг є важливим, оскільки спрямований на збереження паразиту як біологічного виду у природі.

Механізм передачі – еволюційно сформований механізм, що забезпечує паразиту зміну індивідуальних організмів специфічного хазяїна та підтримання (збереження) біологічного виду (Л.В. Громашевський). Інакше кажучи, це спосіб зміни індивідуального хазяїна паразиту – явище, що лежить в основі існування як біологічної категорії. Навіть позиттєве перебування паразиту в організмі хазяїна без можливості

переселення у новий “інтактний” організм означає загибель разом із смертю хазяїна, і, тим самим, припинення існування виду.

Незважаючи на велику кількість механізмів передачі, збудники інфекційних хвороб пристосувалися в основному до одного “провідного” способу, який у зв’язку з переважною частотою використання стає нібито видовою ознакою паразиту. Л.В. Громашевський вважав, що механізми передачі заразного початку існують безвідносно до родової або видової приналежності збудника, але стосуються природи їх біологічного хазяїна (у нашому випадку – людини). Отже, існують “людські” механізми передачі, механізми передачі, властиві тваринному світу та ін. Звичайно, паразити тварин у випадку подібності механізмів передачі з людськими можуть проникати в організм людини, викликаючи навіть захворювання, але, як правило, не будуть з нього виділятися. Це проникнення з біологічної точки зору буде “холостим” і значення для епізоотичного процесу мати не буде.

Збудники, щодо локалізації в організмі бувають монотропні і політропні.

Монотропні збудники характеризуються єдиною локалізацією в організмі хазяїна. Політропні збудники – збудники з багатьма місцями локалізації в організмі хазяїна. Але при цьому виділяють основну епідеміологічну локалізацію, з якою пов’язують як виділення збудника із зараженого організму (1 стадія механізму передачі), так і вторгнення збудника в інший організм (3 стадія механізму передачі). На 2 стадії з’являються фактори передачі збудника.

Головним законом механізму передачі є закон відповідності механізму передачі основній локалізації збудника в організмі хазяїна.

Основні типи механізмів передачі при антропонозах, що забезпечують циркуляцію збудника в природі (табл. 2.9):

- при локалізації збудника у кишечнику його виділення може відбуватися лише з випорожненнями (фекалії, сеча) або

блювотними масами, а проникнення – через рот. Саме через цю специфічну локалізацію збудника механізм його передачі отримав назву фекально-оральний, зараження відбувається шляхом заковтування паразиту (інгестіонний механізм). Типовим прикладом є інфекції, викликані ротавірусами, вірусом Норволк, поліомієліт та інші ентеровірусні інфекції, гепатит А, гепатит Е;

- специфічна локалізація інфекційного агента на слизових дихальних шляхів визначає його виділення з повітрям, що вдихається, і в якому знаходяться збудники у складі аерозолів. Проникнення збудника здійснюється також через повітря. Механізм передачі визначається як крапельний (повітряно-краплинний), акт зараження здійснюється шляхом вдихання (інгаляції) збудника. Прикладом аерозольних антропонозів є грип, парагрип, респіраторно-синцитіальна, риновірусна інфекція, кір, епідемічний паротит, червона висипка, натуральна віспа ;

- при специфічній локалізації збудника у крові природним механізмом його передачі є укуси кровосисного членистоногого (комахи, кліща). Цей спосіб отримав назву трансмісивного, збудник потрапляє у новий організм шляхом інокуляції при укусі. Прикладом інфекцій, для яких характерним є трансмісивний механізм передачі є кліщовий енцефаліт, кримська геморагічна гарячка, японський енцефаліт, жовта гарячка;

- специфічна локалізація збудника у зовнішніх покривах – шкірі та слизових, що мають вихід у зовнішнє середовище (окрім травної системи), визначає контактний механізм передачі, які здійснюється шляхом тісного контакту (безпосереднього та непрямого) між джерелом та сприятливим організмом. Проникнення збудника відбувається, таким чином, через шкіру та слизові (перкутанно). Наприклад, папіломавірусна інфекція, сказ.

Окрім цих зазначених природних механізмів передачі збудників при антропонозах, що забезпечують горизонтальну

передачу інфекційного агента між особинами одного покоління, існує п'ятий механізм передачі – вертикальний (трансплацентарний, внутрішньоутробний, гермінативний), що забезпечує перехід інфекційного агенту від матері до плода, тобто від одного покоління до іншого. Цей механізм, забезпечив передачу арбовірусів через кліщів заздалегідь до появи плазунів, риб, птахів та ссавців. Прикладом вірусів, які здатні передаватися трансплацентарно є вірус червоної висипки, парвовірус В19, вірус простого герпесу 1 та 2, цитомегаловірус та ін.

Таблиця 2.9

Типи механізму передачі збудників

Механізм передачі	Локалізація	Основний фактор передачі
Природні		
<i>Горизонтальні</i>		
Фекально-оральний	Кишечник	Вода і їжа (кінцеві); Грунт, вода, мухи, руки та предмети загального вжитку (первинні та проміжні)
Аерозольний	Слизова ДШ	Повітря (краплини слизу, пил)
Трансмісивний	Кров	Кровосисні членистоногі
Контактний	Шкірні покриви та зовнішні слизові	Безпосередній контакт, предмети загального вжитку та руки
<i>Вертикальні</i>		
Трансплацентарний		
Штучні (артифікаційні)		
Парентеральний	Кров	Голки та інший медичний інструмент, інструмент салонів краси та ін., інфікована кров та ін.

Окрім зазначених природних механізмів передачі вірусних інфекцій останнім часом виділяють так званий штучний (артифікаційний) механізм передачі, обумовлений

проникненням збудника у сприйнятливий організм в процесі різних парентеральних втручань (при цьому шлях передачі парентеральний). Типовим прикладом інфекцій з артіфікаційним парентеральним механізмом передачі є ВІЛ-інфекція, гепатит С, гепатит В та ін.

Стосовно зооантропонозів, необхідним є розділення їх на дві категорії:

1) ті, що забезпечують природну передачу у світі тварин, що сприяє підтриманню безперервності епізоотичного процесу і які спрямовані на збереження паразиту у природі (фекально-оральний, трансмісивний та вертикальний, рідше контактний);

2) ті, що використовують один або декілька механізмів передачі, властивих людині, за допомогою яких збудник хвороби тварин проникає у сприйнятливий людський організм, викликаючи його зараження та загибель (фекально-оральний, трансмісивний, контактний). Ці захворювання, називаються “тупіковими” з точки зору збереження збудника як виду (сказ, ящур, кліщовий енцефаліт).

Друга і третя фази (стадії) реалізується через фактори передачі. Фактори передачі – елементи зовнішнього середовища, що забезпечують перенесення збудника від одного організму до іншого (табл. 10). Виділяють первинні та кінцеві фактори передачі. Первинні фактори передачі – фактори передачі, на які збудник потрапляє при реалізації першої стадії механізму передачі, кінцеві фактори доставляють збудника в заражений організм. У випадку неможливості виконання первинним фактором функції кінцевих факторів проміжні фактори передачі доставляють збудника з первинних факторів на кінцеві. Така передача збудника носить назву естафетної передачі. Функцію факторів передачі виконують елементи зовнішнього середовища.

Друга стадія – тимчасове перебування збудника в зовнішньому середовищі.

Збудник, що виділився з організму, потрапляє на різні об'єкти навколишнього середовища або в організм кровосисного

переносника. Тому, елементи навколишнього середовища, що забезпечують перехід з одного організму в інший прийнято називати фактором передачі. Такими факторами є: повітря, живі переносники, вода, харчові продукти, ґрунт, побутові предмети та предмети виробничої обстановки (предмети вжитку). А сукупність цих факторів, що забезпечують поширення відповідної хвороби, називається шляхом передачі інфекції. Розглядають декілька шляхів:

а) контактно-побутовий шлях передачі можливий для стійких у зовнішньому середовищі збудників. Характерними рисами епідемій з контактно-побутовим шляхом є повільні і прогресивні, що збільшують наростання захворювання. Епідемії можуть продовжуватися тривалий час і бути досить інтенсивними (кір, червона висипка, вітряна віспа);

б) повітряно-краплинний і повітряно-пиловий шлях передачі характерні для повітряно-крапельних інфекцій, при яких збудник локалізується на запалених слизових дихальних шляхах. При кашлі та чханні в навколишнє середовище виділяються крапельки слизу, що містять значну кількість вірусів. Для епідемії з повітряно-крапельним шляхом характерні швидкий підйом і спад захворюваності (аденовіруси, коронавіруси, риновіруси, парагрип, грип). При повітряно-пиловому механізмі передачі великі краплі слизу, висихаючи змішуються з пилом. З інфекційним пилом можуть поширюватися ряд і зоонозів: геморагічна гарячка з печінковим синдромом;

в) водний шлях передачі характерний для кишкових інфекцій. Люди заражаються при вживанні інфікованої води, при купанні, виконанні різних робіт у воді. Для водних епідемій характерний вибуховий підйом захворюваності, інтенсивність якої залежить від масштабів джерела. Після припинення користування зараженою водою, епідемія стрімко «обривається». Підйом одночасного зараження інфекцією може розтягуватися на кілька днів за рахунок різної тривалості інкубаційного періоду. Слідом за спадом хвилі може виникати

«хвіст» за рахунок виникаючих контактних заражень (гепатит А, аденовіруси);

г) харчовий шлях – розповсюдження кишкових інфекцій. Харчова епідемія виникає в результаті використання харчового продукту. Найчастіше такий механізм передачі реалізується при зоонозах. Захворюваність має вибухонебезпечний характер;

д) трансмісивний шлях передачі інфекції – поширення інфекції через членистоногих, розрізняють механічні (неспецифічні) і біологічні (специфічні) переносники інфекцій.

Поняття механізми передачі та фактори передачі – узагальненні, абстрактні поняття, а шляхи передачі – це конкретні поняття для конкретних умов епідемічної обстановки.

Шляхи передачі – конкретні елементи зовнішнього середовища або їх поєднання, які забезпечують перенесення збудника з одного організму в інший у конкретних умовах епідемічної обстановки.

При антропонозах епідемічний процес має ланцюговий характер. Аналіз механізму розвитку епідемічного процесу при цьому проводиться на основі теорії механізму передачі. При зоонозах епідемічний процес має не ланцюговий, а віялоподібний характер. Механізм розвитку епідемічного процесу при зоонозах розвивається на основі теорії природної вогнищевості. При усіх групах та нозологічних формах інфекційних хвороб розумінню механізмів розвитку епідемічного процесу сприяє теорія саморегуляції паразитарних систем.

При антропонозах джерелом інфекції є заражений організм людини, від якого заражаються здорові люди. А при зоонозах основне джерело інфекції – специфічний хазяїн збудника, що забезпечує його збереження як біологічного виду (природне середовище існування). Додатковим джерелом є неспецифічний хазяїн збудника, що здатний передавати його людям. Резервуар інфекції – сукупність популяцій збудника у взаємодії з природним середовищем існування (сукупність основних джерел).

2.3 Прояви епідемічного процесу

У ході розвитку епідеміології складалася термінологія, що відображає прояви епідемічного процесу. Традиційно користуються поняттями ендемічної (гр. *endemos* – місцевий) і екзотичної (гр. *exotikos* – чужий, іноземний) захворюваності, епідемічної та спорадичної (гр. *sporadikos* – розсіяний, окремих) захворюваності, пандемії (гр. *pandemia* – весь народ), епідемії і епідемічного спалаху. Точних кількісних критеріїв диференціації цих понять не існує.

Ендемічна захворюваність (ендемія) — рівень захворюваності, що постійно реєструється на певній території і є властивим для цієї території у зв'язку з наявністю резервуара інфекції. Якщо резервуаром є тварини, то має місце ензоотія (гр. *en* – в, всередині + *zoon* – тварина), яка, у свою чергу може визначати рівень ендемічної захворюваності серед людей.

Екзотична захворюваність — та, що не властива для певної місцевості, тобто занесена з іншої території. Виникає в результаті заносу збудника ззовні або з організмом хазяїна, або в об'єктах зовнішнього середовища. У результаті заносу збудника може формуватися екзотичність або ендемічність (в залежності від особливостей резервуара), тривалість яких залежить від умов циркуляції збудника в новій місцевості.

Спорадична захворюваність — реєстрація поодиноких (спорадичних) випадків захворювань. Інколи під спорадичною захворюваністю розуміють низький рівень захворюваності (міжсезонна захворюваність) у певні періоди року, на відміну від більш високого рівня, що регулярно реєструється в періоди її підйому (сезонна захворюваність).

Епідемічна захворюваність — поняття, протилежне за змістом спорадичній захворюваності (перевищення спорадичної захворюваності) (рис.2.8). Будь-яка екзотична захворюваність також кваліфікується як епідемічна. У свою чергу, епідемічна захворюваність проявляється у вигляді:

а) епідемічного спалаху (відносно короточасний і, як правило, локальний підйом захворюваності на обмеженій території або в невеликих колективах, який найчастіше обмежений сім'єю, дитячим дошкільним закладом, школою, гуртожитком);

б) епідемії (відносно тривалий підйом захворюваності в масштабах країни або її регіону);

с) пандемії (континентальне чи глобальне поширення захворюваності на надзвичайно високому рівні).

Точні кількісні критерії цих понять у більшості випадків відсутні. Наприклад, захворюваність на епідемічний паротит, вища за 1,0 на 100 тис. населення, є епідемічною (критерії, встановлені ВООЗ).

Крім захворюваності, кількісними проявами епідемічного процесу вважаються показники поширеності, смертності, летальності. Кількісні прояви епідемічного процесу вивчаються в багаторічній та річній динаміці.

Якісні прояви епідемічного процесу вивчаються на основі застосування:

а) типових ознак (вік, належність до організованого колективу, професії, статі, етнічної групи, національності);

б) групових ознак (густота населення, скупченість населення, людність, ступінь комунального благоустрою, водопостачання);

с) індивідуальних ознак (рівень імунітету, щепленість);

д) ознак, що відображають проведення протиепідемічних заходів (проводили або не проводили протиепідемічні заходи, якість проведення);

е) ознак, що відображають розподіл захворюваності за територіями (за адміністративним і географічним принципом, а також за медичним обслуговуванням). Для аналізу рівня і структури захворюваності, смертності, летальності населення, втрат працездатності використовують як дані первинного документального обліку інфекційних хвороб (статистичні форми, звітність), так і дані вибірових досліджень (наприклад, вірусологічний та серологічний моніторинги у

системі епідеміологічного нагляду за окремими нозологічними формами). При цьому вибіркове дослідження може бути одномоментним або тривалим.

Аналіз рівня та структури захворюваності за групами інфекцій та окремими нозологічними формами проводять для визначення їх епідеміологічного (поширеність у популяції), соціального (негативний вплив на різні форми життя суспільства) та економічного (прямі та непрямі економічні збитки) значення, що дає змогу робити висновок про пріоритетність проблем профілактики тієї чи іншої хвороби на даний момент.

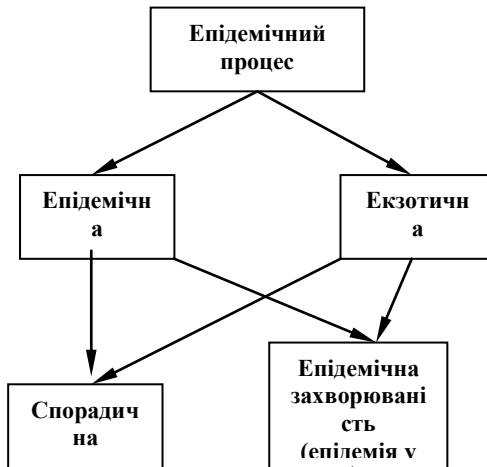


Рис. 2.8 Прояви епідемічного процесу

Сучасна епідеміологія переходить на кількісне визначення епідемічного процесу (за визначенням епідеміолога) з їх інтерпретації (за визначенням епідеміолога) в життєдіяльності суспільства. Визначення понять, що характеризують розподіл захворюваності за територією, серед різних груп населення та колективів, а також в часі наведено в таблиці 2.10.

Таблиця 2.10

Визначення понять, що характеризують розподілення захворюваності серед різних груп населення та в часі

Поняття	Визначення
Фактори ризику	Умови, що формують високі показники захворюваності і які включають: а) ризик становлення (формування) епідемічного варіанту збудника; б) ризик розповсюдження епідемічного варіанту збудника; в) ризик зараження; г) ризик захворювання.
Територія ризику	Територія з високими показниками захворюваності, що визначаються факторами формування епідемічного варіанту збудника та/чи факторами його розповсюдження
Соціально-вікові групи ризику	Організовані та не організовані дошкільнята, школяри, дорослі, виробничі чи побутові групи населення з високим показником захворюваності, що визначаються факторами формування епідемічного варіанту збудника та/чи факторами його розповсюдження
Колективи ризику	1. Конкретні колективи (дитячі сади, школи, гуртожитки) з високими показниками захворюваності, що визначаються факторами формування епідемічного варіанту збудника та/чи факторами його розповсюдження; 2. Колективи, у яких спостерігається збереження збудника в міжепідемічний період та/чи ранній початок формування епідемічного варіанту.

Час ризику	Період дії факторів формування епідемічного варіанту збудника і наступний за ним період підвищення показників захворюваності, які визначаються факторами розповсюдження епідемічного варіанту збудника.
------------	---

Високі показники захворюваності визначаються двома групами умов: умовами формування епідемічного варіанту збудника та умовами його розповсюдження. З цієї точки зору слід говорити про території, групи населення. Конкретні колективи та час формування епідемічного варіанту збудника, а також територіях, групах населення, конкретних колективах та часу розповсюдження епідемічного варіанту збудника.

Умови, що визначають перераховані варіанти збудника (табл. 2.10), називають „фактори ризику”. Слід розрізняти фактори, що визначають формування епідемічного варіанту збудника, та фактори, що визначають його поширення. Вони можуть співпадати, а можуть мати особливості. Сукупність даних, що характеризують прояви епідемічного процесу та фактори його розвитку, відображають епідемічний стан населення (сприятливий, нестійкий, несприятливий та надзвичайний).

Прояви епідемічного процесу за територією. Територію реєстрації захворювання називають нозоареалом (з гр. *nosos* – хвороба, *area* – площа, простір). З певною умовністю, за особливостями їх територіального розподілення (типу нозоареалу) можна об’єднати у дві групи: з глобальним та регіональним розподіленням (рис. 2.10).

Глобальні нозоареали. Розподіл по всій земній кулі характерний для більшості антропонозних інфекцій та ряду зоонозів домашніх тварин. Рівень захворюваності на інфекції з глобальним поширенням на різних територіях має свої особливості.

У практиці звичайно використовується зіставлення показників захворюваності по території в межах

адміністративних одиниць (країн, республік, областей, районів, міст, населених пунктів). В середині окремих адміністративних районів і навіть населених пунктів, а також на міжадміністративних територіях нерідко виявляється та чи інша нерівномірність розподілу захворювань в територіальних групах населення, об'єднані за епідеміологічною ознакою.

Територіальна нерівномірність розподілу захворювань так званими глобальними інфекціями – відображення просторової міжпопуляційною неоднорідністю збудника-паразита. Залежно від особливостей його екології, а також механізму розвитку епідемічного процесу території з більш високими показниками захворюваності одними хворобами можуть характеризуватися більш низькими показниками захворюваності іншими хворобами. В середині окремих адміністративних районів і навіть населених пунктів, а також на міжадміністративних територіях виявляється та чи інша нерівномірність розподілу захворювань в територіальних групах населення. Причини нерівномірного розподілення глобальних нозоареалів є відображенням просторово – міжпопуляційна неоднорідності збудника; особливості екології збудника; механізмів розвитку епідемічного процесу; якості протиепідемічної роботи та особливостей конкретних соціальних та природних умов.

Регіональні нозоареали. Обмежене розповсюдження захворювань по території властиво перш за все природно-осередковим інфекціям. Регіональне розподілення природно-осередкових інфекцій пояснюється ареалом самих природних вогнищ. Природно-осередкові захворювання мають зональний характер розподілення, а інші – міжзональний.

При трансмісивних інфекціях для розмноження в організмі переносника багатьох збудників та набуття ними епідемічного потенціалу, а також для життєдіяльності окремих переносників необхідні високі температури. Тому ареали цих захворювань більш обширні в тропічному та субтропічному поясі земної кулі (жовта лихоманка).

Регіональне розподілення ряду природно-осередкових захворювань приурочене до відповідних природних зон (табл. 2.11).

Таблиця 2.11

Природні зони України та приурочені до них хвороби

Природні зони	Приклади
Хвойні широколистяні (змішані) ліси	Кліщовий енцефаліт, геморагічна гарячка з нирковим синдромом
Лісостеп	Різновиди геморагічних гарячок
Степ	-
Причорноморська зона	Кримська геморагічна гарячка

Ареал збудників не завжди характеризує захворювання людей в його межах. А значить, географія захворюваності людей визначається не лише географією ареалів збудників, але й особливостями зв'язку з ними людей, а також системою профілактики.

Інфекційна захворюваність в різних групах населення. На одних і тих же територіях розподіл захворюваності серед різних груп населення різний. Ознаки, що використовуються для виділення епідеміологічно різних груп, наведені в таблиці 2.12.

Таблиця 2.12

Ознаки, які використовуються при виділенні груп населення та оцінки розповсюдження інфекційної захворюваності в них

Приналежність ознаки	Ознака	Група населення
Типова	Вік	Діти до 3 років. Діти 3–6 років, 7–17 років. Дорослі.

	Належність до організованих колективів Професія Стать	Дитячі сади. Школи, ліцеї, гімназії. Гуртожитки. Неорганізовані дошкільнята. Жінки. Чоловіки.
Групова	Щільність населення Скупченість розміщення “Людність” Ступінь комунального благоустрою Водопостачання	Визначається кількістю населення на км² (місто, село, та ін.). Визначається площею та об’ємом приміщень, які приходяться на 1 людину У залежності від абсолютної кількості людей, що складають колективи З наявністю каналізації / без наявності каналізації З наявністю водопроводу / без наявності

		водопроводу
Індивідуальна	Резистентність та імунітет Щепленість	Резистентні. Імунні. Сприйнятливі. Прищеплені/не прищеплені.
Відображаюча – проведення протиепідемічних заходів	Проводили Не проводили Якість проведення	Виділяються на основі принципів неконтролюючого експерименту

В практичній епідеміології сформувалися уявлення про типові ознаки, на основі яких проводиться виділення епідеміологічно значимих соціально-вікових груп населення. Існуюча система обліку та звітування забезпечує кількісне вираження структури інфекційної захворюваності в групах населення, виділеним за такими типовими епідемічними ознаками. Її аналіз допомагає виявленню факторів ризику. Проте і ці групи епідемічно неоднорідні. Тому проводиться додаткове виділення груп населення. Якщо в цих групах превалюють різниці за ризиком зараження, то ознаки, що використовуються для їх виділення, називають груповими. Ознаки, що дозволяють виділити групи, що розрізняються за особливостями ризику захворюваності відносять до категорії індивідуальних ознак. Структура захворюваності в групах, виділених за груповими та індивідуальними ознаками, частіше виділяється на основі вибірових досліджень.

Вік. На основі вікового критерію виділена група так званих дитячих інфекцій, у яку ввійшли хвороби з краплинною передачею збудника. Відомо, що вищі показники захворюваності дітей властиві і деяким антропонозам з активною фекально-оральною передачею збудника (поліомієліт, гепатит А).

Такий розподіл пояснюється тим, що еволюційне формування інфекційно-імунологічних механізмів саморегуляції

паразитарних систем при антропонозах здійснювалося на основі так званого вертикального перемішування населення. При активному механізмі передачі збудника достатній прошарок імунних людей формується у відносно ранньому віці. При цьому знижується епідемічний потенціал збудника. При досягненні достатнього прошарку сприйнятливих осіб із числа підростаючого молодого покоління створюються умови для зростання епідемічного потенціалу збудника.

Інший віковий розподіл захворювань спостерігається при інфекціях з менш активною фекально-оральною передачею збудника. Основними групами ризику при вірусному гепатиті ні А ні В з фекально-оральною передачею збудника є люди у віці 15–30 років.

Інфекційна захворюваність у часі. Захворюваність інфекційними хворобами сукупного населення та окремих соціально-вікових груп характеризується нерівномірністю в часі. Для багаторічної динаміки характерні епідемічна тенденція, циклічність та нерегулярні (епізодичні) підйоми та/або спади захворюваності. Основні напрямки зміни інтенсивності епідемічного процесу в часі називають епідемічною тенденцією. Вона може характеризувати стабілізацію, ріст та зниження захворюваності.

У взаємозв'язаних циклічних проявах коливальні процеси протікають синхронно з різницею фаз, характерною для причинно-наслідкових зв'язків. Різноманіття причинно-наслідкових зв'язків визначає різноманіття циклічності як за тривалістю періодів, так і за величиною амплітуди. Спостереження захворюваності в багаторічній динаміці великі, середні і малі цикли знаходять продовження в менших ритмічно повторюваних циклах всередині року, іменованих сезонними. Відповідно до річної динаміки захворюваності виділяють сезонний і міжсезонний періоди. Спостерігаються малі (2–5 років), середні (7–15 років) та великі цикли (від 20 років.)

Цикли, що спостерігаються в багаторічній динаміці знаходять продовження в менших циклах, що ритмічно

повторюються всередині року, називаються сезонними. Міжсезонні періоди характеризуються відсутністю захворюваності або нижчими, ніж в сезонний період, рівнями захворюваності (міжсезонна захворюваність). Інтервал, який включає перший місяць сезонного підйому захворюваності в одному році та місяць, що передує новому сезонному підйому захворюваності в наступному році, називається епідемічним роком.

У залежності від періоду календарного року, на який приходить підвищена захворюваність прийнято говорити про зимову сезонність аерозольних антропонозів та літню сезонність кишкових антропонозів. Проте, періоди підвищеної захворюваності не співпадають з природними сезонами. Вони охоплюють лише частину суміжних сезонів. Тому коректно говорити про літньо-осінню сезонність кишкових інфекцій та осінньо-зимову (а іноді й зимово-весняну) сезонність аерозольних антропонозів.

Про сезонний характер річної динаміки захворюваності населення інфекційними хворобами свідчить той факт, що криві, які характеризують цю динаміку, в південній півкулі є дзеркальним відображенням того, що спостерігається в північній півкулі. У екваторіальній та субекваторіальній зонах не завжди можна виявити ту впорядкованість, яка має місце в північній та південній півкулях.

Зустрічається велика різноманітність проявів сезонності.

При одних інфекціях чітко виявляється зв'язок сезонних проявів захворюваності сукупного населення з територією. Сезонність захворюваності сукупного населення іншими інфекціями не має суттєвих відмінностей в календарних термінах проявів на різних територіях. У той же час при цих інфекціях виявляються відмінності в сезонних проявах захворюваності сукупного населення в окремих соціально-вікових групах, а також в роки високих і низьких рівнях захворюваності.

В організованих колективах з різною ритмікою поновлення сезонність неоднакова. У міру зростання сезонної захворюваності збільшується кількість уражених колективів і число захворювань в кожному з них.

Сезонність — один з найбільш чітких проявів фазності розвитку епідемічного процесу. Можна визначити групи факторів сезонного підйому захворюваності:

1 група. Соціальні та/або природні явища, які збільшують прошарок неімунних осіб у ланцюзі циркуляції збудника.

2 група. Внутрішні перебудови популяції збудника з формуванням епідемічного варіанту.

3 група. Сезонне підвищення захворюваності.

Сезонний спад захворюваності є результатом протилежних перебудов у популяції збудника-паразиту та специфічного хазяїна. Фактори сезонного спаду захворюваності:

1 група. Наростання колективного імунітету.

2 група. Зниження вірулентності збудника на фоні сезонного підйому захворюваності.

3 група. Зменшення захворюваності до вичерпання сприйнятливого прошарку населення.

Сезонність і циклічність — взаємопов'язані процеси, що знаходять відображення в особливостях сезонності на різних фазах епідемічного циклу. У формування сезонності та циклічності вносять різний внесок окремі соціально-вікові групи населення залежно від того, де і як формуються групи сприйнятливих та імунних на різних етапах розвитку епідемічного процесу.

Типи епідемій. У річній динаміці, окрім сезонних епідемій, що періодично повторюються, розвиваються епідемії, які не мають регулярну повторюваність або характеризуються тими чи іншими відносно локальними епідеміями (проявами).

Межі між цими поняттями відносні, оскільки сезонна епідемія супроводжується збільшенням кількості уражених колективів і числа захворювань в кожному з них. Загальне групування типів епідемій формувалося емпірично на основі

різних ознак. Найчастіше використовують наступні чотири ознаки розподілу епідемій за групами: час, територія, інтенсивність розвитку епідемічного процесу та механізм розвитку епідемічного процесу (табл. 2.13).

За часовою ознакою виділяють гострі (вибухоподібні) та хронічні (тривало протікаючі) епідемії. Найтиповішими гострими епідеміями є ті, що розвиваються при одномоментному зараженні.

Таблиця 2.13

Групування типів епідемій за ознаками

Ознака	Характеристика епідемій
За часовою ознакою	Гострі (вибухоутворюючі). Хронічні (тривало протікаючі).
За територіальною ознакою	Локальні (певна територія, група населення). Розповсюджені (суміжні території та групи населення).
За інтенсивністю епід. процесу	Експлозивні. В'ялопротікаючі.
За механізмом розвитку епід. процесу	З віялоподібною передачею збудника від одного джерела чи фактора передачі відразу до великої кількості людей без передачі збудника від захворілого. З ланцюговою передачею збудника від зараженого до незараженого крапельним шляхом при аерозольних інфекціях та контактнo-побутовим при інфекціях з контактнo-побутовою передачею. Епідемії, які розвиваються за рахунок передачі збудника від зараженого до незараженого

	через фактори передачі (їжа, вода, предмети побуту).
Індивідуальні емпірично сформовані ознаки при окремих нозологічних формах хвороб	Різні характеристики в залежності від використаної ознаки.

Перший випадок захворювання з'являється по закінченню мінімального інкубаційного періоду хвороби, останній – після максимального. Найбільше число захворілих припадає на середній інкубаційний період. Захворювання, що виникли за межі коливань інкубаційного періоду, є результатом вторинних заражень.

За територіальною ознакою виділяють епідемії локальні, приурочені до певних територій та груп населення та розповсюджені, що охоплюють суміжні території та групи населення.

За інтенсивністю епідемічного процесу розрізняють експлозивні (з англ. explosion – вибух) та в'ялопротікаючі.

Відповідно до положень теорії саморегуляції паразитарних систем епідемії є результатом розповсюдження сформованого епідемічного варіанту збудника. Механізм його розповсюдження аналізується відповідно до ознак, що витікають з положень теорії механізму передачі та теорії природної вогнищевості. За цими ознаками можна виділити три групи епідемій:

- з віялоподібною передачею збудника від одного джерела чи фактора передачі відразу до великої кількості людей без наступної передачі збудника від захворілого (епідемії міазматичних хвороб за старою термінологією, або зоонози та сапронози – за сучасною);

- з ланцюговою передачею збудника від зараженого до незараженого крапельним шляхом при аерозольних інфекціях та контактено-побутовим при інфекціях з контактено-побутовою

передачею (епідемії контагіозних хвороб за старою термінологією);

- епідемії, які розвиваються за рахунок передачі збудника від зараженого до незараженого через фактори передачі (вода, їжа, членистоногі, предмети загального вжитку), при яких не потрібне безпосереднє спілкування цих людей (епідемії при міазматично-контагіозних хворобах за старою термінологією).

Для практичних цілей такої загальної класифікації типів епідемій недостатньо. При конкретних нозологічних формах хвороб застосовується емпірично сформоване групування типів епідемій, часто без зв'язку з загальною класифікацією. Так, при антропонозах з фекально-оральним механізмом передачі збудника виділяють типи епідемій за ознакою кінцевого фактора передачі: водні та харчові. При інших хворобах застосовуються інші критерії.

Сучасне розуміння механізмів розвитку епідемічного процесу пропонує виділення типів епідемій при антропонозах з внутрішнім становленням епідемічного варіанту збудника в колективах та в результаті заносу епідемічного варіанту збудника в них ззовні. У практичних цілях важливою є розшифровка причинно-наслідкових зв'язків в передепідемічний період.

Належність до організованих колективів. Вираженими групами ризику, особливо інфекцією з активною передачею збудника, є дошкільні дитячі установи, школи, особливо школи-інтернати, різного роду гуртожитки, військові колективи. І в даному випадку умовою, що формує високі показники захворюваності, є «перемішування» людей, але не вертикальне, а горизонтальне.

Професія. Окремі інфекційні хвороби за своїм характером відносяться до професійної патології.

Щільність населення. Важливим фактором ризику захворюваності різними нозологічними формами інфекційних хвороб є щільність населення, у зв'язку з чим захворюваність

повітряно-крапельними інфекціями в місті зазвичай вище, ніж на селі.

При окремих нозологічних формах хвороб, навпаки, групою ризику є населення з меншою щільністю населення. Це характерно для деяких інфекцій з низькою маніфестністю в результаті того, що при великій щільності відбувається більш активна імунізація за рахунок безсимптомних форм інфекції ще в дитячому віці. Так було з поліомієлітом до широкомасштабного застосування вакцини. Вірусний гепатит А внаслідок цього іноді називають хворобою малих міст.

Скупченість розміщення. Ознака скупченості в окремих групах населення або колективах оцінюється за площею і (або) обсягом приміщень (спальних, житлових, виробничих, навчальних), що приходять на одну людину.

Людність. Ознака людності визначається абсолютною кількістю людей, що складають колектив (стосовно школам, дитячим садам, військовим частинам і т.д.), а всередині колективу – стосовно до спальних приміщень (у гуртожитках, казармах) або навчальним і виробничим приміщенням (наприклад, класам шкіл). Спеціальні розрахунки на прикладі гепатиту А показали, що цей фактор є головним у визначенні показників захворюваності в епідемічний період.

Санітарні умови. Широко розповсюджене поняття санітарних умов є комплексним поняттям. Проте в епідеміології воно частіше використовується стосовно до умов водопостачання, системі видалення нечистот, а також утримання території. При відсутності каналізації та водопроводу підвищується ризик поширення тих інфекцій з фекально-оральним механізмом передачі, які передаються в основному за допомогою факторів передачі (вода, їжа, мухи).

Резистентність та імунітет. Будь-яка група населення, характеризується генотипічною і фенотипічною неоднорідністю за ознакою сприйнятливості до інфекційних захворювань, а також по здатності виробляти і зберігати імунітет. Виділення таких груп проводиться ретроспективно при оцінці

захворюваності в осередках. Лабораторні критерії виділення відповідних груп забезпечують диференційований підхід до профілактики.

Щеплення. Захворюваність інфекційними хворобами, керованими засобами імунопрофілактики, неоднакова у щеплених і нещеплених. Тому, ознака щеплення відноситься до епідеміологічно значущих ознак.

2.4 Епідеміологічна діагностика

У клінічній медицині існують два узагальнені правила:

- 1) тільки правильно визначивши хворобу, можна успішно лікувати хворого;
- 2) лікувати потрібно не хворобу, а хворого.

Ці правила можна з успіхом застосовувати й у профілактичній медицині: лише вірно розпізнав захворюваність, можна з успіхом здійснювати профілактику. Вірним є й те, що попереджувати потрібно не захворюваність взагалі, а конкретну захворюваність серед конкретного населення. Власне розповсюдження захворюваності та епідеміологічного стану населення правомірно визначати як епідеміологічну діагностику. Саме в цьому сенсі епідеміологія являє собою діагностичну дисципліну профілактичної охорони здоров'я.

Термін “епідемічна діагностика” було вперше включено в учбову літературу в 1976 р. В.Д. Беяковим. Таким чином, епідеміологічна діагностика – розділ епідеміології, що відображає зміст, методи та послідовні етапи процесу оцінювання епідеміологічної ситуації. Епідеміологічна діагностика – процес постановки епідеміологічного діагнозу шляхом аналізу епідеміологічних даних, їх узагальнення та тлумачення (тобто розкриття їх значення та взаємозв'язку).

Принципові відмінності епідеміологічної діагностики від клінічної визначаються різницею рівня явищ, що розпізнаються. Хвороба розвивається на організменному та суборганізменному рівні, а захворюваність – на надорганізменних рівнях

(популяційному та біоцотичному). Відповідно клінічна діагностика проводиться на основі клінічних методів досліджень і науковий даних про причину, умови та механізм виникнення та розповсюдження хвороби, а епідеміологічна діагностика – на основі епідеміологічних методів дослідження та розповсюдження захворювання.

За аналогією з клінічною діагностикою епідеміологічна діагностика включає в себе три основних розділи (табл. 2.14):

1. Епідеміологічна семіотика – вчення про діагностичну інформативність окремих ознак епідемічного процесу.

2. Діагностична техніка – методи діагностичного дослідження в епідеміології.

3. Епідеміологічне мислення – логічний метод, що використовується в процесі діагностики епідеміологічної ситуації.

Таблиця 2.14

Паралелі клінічної та епідеміологічної діагностики

Ознака	Клінічна діагностика	Епідеміологічна діагностика
<i>Визначення</i>	Розпізнавання хвороби та стану хворого на основі клінічних методів дослідження та наукових даних про причину, умови та механізми виникнення та розвитку хвороб	Розпізнавання проявів захворюваності та епідеміологічного стану населення на основі епідемічних методів дослідження та наукових даних про причину, умови та механізм виникнення та розповсюдження захворювань
<i>Семіотика</i>	Симптоми хвороби та їх розподілення за характером, локалізацією та	Розподілення захворюваності та (чи) інших показників населення (смертності,

	часом	інвалідності, втрати працездатності та ін.) за територією, серед різних груп населення та окремих колективів, а також в часі
<i>Діагностична техніка</i>	Опитування, огляд, клінічне обстеження, інструментальні та лабораторні дослідження хворого	Відбір, статистичне зведення та групування інформаційного матеріалу, який характеризує епідеміологічний стан населення; епідеміологічне обстеження одиничних та групових захворювань; опитування та лабораторне обстеження хворих та здорових та лабораторне обстеження об'єктів зовнішнього середовища.
<i>Діагностичне мислення</i>	Клінічне (на організменному та суборганізменному рівнях)	Епідеміологічне (на популяційному та біоценетичному рівнях)

Епідеміолого-діагностичний процес починається з відбору необхідної інформації. Потім проводиться її зведення та

групування в напрямках, що забезпечують формулювання та перевірку гіпотез.

Вихідні відомості по профільним інфекціям містяться в інструктивно-методичних документах, що визначаються наказами МОЗ України. Укази, що містяться в цих актах, є обов'язковими для виконання. Проте, оновлення наукових матеріалів завжди випереджує оновлення інструктивно-методичних документів. Тому, в практичній роботі важливо використовувати нові підходи ще до того, коли вони отримають відображення при черговому перегляді офіційних документів.

1. *Відомості, що містяться в первинній медичній документації.* З точки зору потреб епідеміологічної діагностики можна виділити наступні одиниці обліку:

- 1) випадок захворювання;
- 2) випадок госпіталізації;
- 3) сумарні відомості про захворювання;
- 4) випадки тимчасової непрацездатності;
- 5) число календарних днів у випадку тимчасової непрацездатності;
- 6) випадок інвалідності;
- 7) смерть;
- 8) лабораторне дослідження;
- 9) персональний чи груповий облік певних контингентів населення.

2. *Відомості, що містяться в медичних звітах та зведених матеріалах епідеміолога.*

3. *Відомості, що необхідні для епідеміологічної оцінки та інтерпретації проявів епідемічного процесу, а також планування протиепідемічних заходів.*

Епідеміологічне значення хвороби оцінюється за показниками середньобагаторічної динаміки. Цей підхід, який повністю задовольняє для оцінки рядів з стабільним рівнем захворюваності, недостатньо ефективний у випадку динамічних рядів з вираженою тенденцією чи циклічністю. У цьому випадку для оцінки епідеміологічної значимості хворого використовують

також показники захворюваності, що прогнозується, та показників епідеміологічної тенденції. За наявності вираженої багаторічної тенденції або циклічності під час оцінювання епідеміологічного значення необхідно використовувати прогнозовані показники захворюваності.

Соціальне значення хвороби розраховується на основі сукупного збитку, який наносять хвороби здоров'ю людей, з врахуванням не лише частоти захворювання, але і з врахуванням їх важкості та тривалості протікання, а також дезорганізуючого впливу, який обумовлює захворюваність та її наслідки (наприклад, режимні захворювання) на різні форми життя і діяльності населення. *Критерії*: смертність, інвалідність, показник втрачених повноцінних (недожитих) років життя, показник неефективного використання працездатного населення (кількість осіб із 100 осіб працездатного населення, яка не брала участі у виробничому процесі щоденно протягом року).

Економічне значення інфекційних хвороб (як і іншої захворюваності) визначається тим збитком, який вони наносять народному господарству, обмежуючи трудові ресурси.

Прямий економічний збиток – це затрати на обстеження та лікування хворілих, виплата за тимчасовою непрацездатністю та інвалідністю, пенсії та допомоги у випадку смерті годувальника. Сюди ж включають затрати на протиепідемічні заходи, наукову розробку засобів та методи боротьби із захворюваннями.

Непрямий економічний збиток – це вартість недоотриманої суспільством продукції в результаті непрацездатності за причиною хвороби (догляду за хворим), інвалідності, смерті.

При кінцевій оцінці проблем профілактики враховуються дані про значення окремих груп та нозологічних форм інфекційних хвороб. СЕС потребує накопичення фактичних матеріалів, що характеризують прояви та механізм розвитку епідемічного процесу та визначають цілеспрямованість режимно-обмежуючих заходів, а також доцільність

використання імуномодуляторів для захисту груп ризику. Основна практична задача – попередження летальних випадків.

Загальний алгоритм епідеміологічної діагностики:

1. Оцінка проявів епідемічного процесу за територією, серед різних груп населення і в часі (виявлення територій, груп населення, окремих колективів ризику та часу ризику).

2. Виявлення конкретних умов життя та діяльності за територією, серед різноманітних груп населення та природного середовища (включаючи якість та ефективність профілактичної роботи), які визначають прояви епідемічного процесу (формулювання гіпотез про фактори ризику).

3. Перевірка сформульованих гіпотез, розшифровка механізму причинно-наслідкових зв'язків, що призводять до захворюваності, достатня для ефективних до даної обстановки протиепідемічних заходів.

4. Найближчий та/чи віддалений прогноз захворюваності, оцінка достовірності гіпотез про фактори ризику за ефектом (експериментальне доведення гіпотез), визначення епідеміологічної, соціальної та економічної ефективності заходів профілактики (оцінка затрат та вигоди).

Усі завдання епідеміологічної діагностики взаємопов'язані та вирішуються на основі використання епідеміологічних методів дослідження в їх логічній послідовності. Поглиблювати уявлення про механізм розвитку епідемічного процесу та виявляти тенденції епідемічного процесу з метою виявлення епідемій дозволяє мікробіологічне стеження. Саме тому мікробіологічне стеження є важливою складовою частиною епідемічного нагляду.

2.5 Протиепідемічні заходи

Протиепідемічні заходи (боротьба з інфекційними хворобами) – це комплекс заходів, які здійснюються в епідеміологічному осередку з метою його ліквідації і запобігання появи нових вогнищ. Організатором

протиепідемічних заходів в осередку є епідеміолог. Він проводить епідеміологічне обстеження, формує епідеміологічний діагноз, координує зусилля всіх залучених до проведення протиепідемічних заходів фахівців, оцінює ефективність і якість проведених заходів і несе відповідальність за ліквідацію епідеміологічного вогнища. Епідеміологічне вогнище – це місце перебування джерела збудника інфекції з навколишньою його територією, в тих межах, в яких інфекційний початок здатний передаватися від нього оточуючим особам.

Епізоотичним вогнищем називають місце перебування тварини-джерела збудника зоонозної інфекції з навколишньою його територією, в тих межах, в яких заразний початок здатний передаватися від нього оточуючим тваринам. Просторові і часові межі епідеміологічного вогнища при кожній інфекційній хворобі визначаються особливостями механізму передачі її збудника і конкретними умовами природно-соціального середовища, так при кишкових інфекціях територія вогнища може обмежуватися сферою дії певного джерела води або підприємства харчування і т.д.

Перше захворювання, що виникає в епідеміологічному осередку, називається первинним, що виникає потім – наступними, або вторинними.

При інфекціях, віруси яких передаються кровосисними членистоногими, площа епідвогнища може охоплювати значну територію – в межах радіусу пересування інфікованих членистоногих. Епідемічний осередок антропонозної інфекції існує до тих пір, поки в ньому є джерело збудника інфекції і (або) фактори його передачі; вогнище вважається ліквідованим, якщо в його межах припиняється циркуляція збудника.

При більшості зоонозів місце проживання хворого не є епідемічним вогнищем в загальноприйнятому трактуванні, так як така людина не служить джерелом збудника інфекції, джерелом збудника інфекції є хвора тварина, яке представляє собою основу епізоотичного вогнища.

Епідеміологічний процес, особливості його виникнення, розвитку та згасання специфічні для кожної інфекційної хвороби. Розвиток цього процесу (як зазначив Л.В. Громашевський) залежить від його рушійних сил. Тому науково обґрунтованим принципом боротьби з інфекціями є руйнування цього процесу. Профілактичні та протиепідемічні заходи досягнуть ефекту, якщо вони виключать хоча б одну з ланок епідемічного процесу – джерело збудника, механізм передачі або створять у населення несприйнятливість до збудника інфекції. Тому вирішальним у досяганні цієї мети є виявлення саме тієї ланки, на яку найбільш ефективно та раціонально можна вплинути з метою припинення епідемічного процесу.

Заходи, спрямовані на джерело збудника

1. *Ізоляція хворого.* Протиепідемічна ефективність ізоляції джерела збудника буває високою тоді, коли вона здійснюється якомога раніше. Проте в деяких випадках, особливо при інфекціях з крапельним механізмом передачі, збудник починає виділятися в навколишнє середовище в останні дні інкубації, що до виникнення клінічних симптомів, і провести своєчасну ізоляцію буває важко. Так, при кору заражена людина починає виділяти збудника в останній день інкубації. Діагноз можна поставити практично на 2–3 день висипання, коли виділення збудника різко зменшується. При кожній інфекції епідемічна небезпека джерела збудника має свої особливості, і знання їх суттєво допомагає визначити стратегію поведінки епідеміолога в осередку інфекції.

2. *Ізоляція усіх осіб, які спілкувалися із хворим.* У багатьох випадках поряд з маніфестними формами можуть бути присутні абортівні й інапарантні форми. Крім того, за умов загальної госпіталізації можуть залишитися здорові носії інфекції, що можуть підтримувати циркуляцію збудника.

3. *Ізоляція не потрібна* при деяких кров'яних інфекціях та при деяких трансмісивних інфекціях (кліщовий енцефаліт, кемеровська гарячка). У даному випадку ізоляцію проводять не за епідеміологічними, а за клінічними показаннями.

4. При зоонозах:

знищення гризунів;

знищення або лікування та ізоляція домашніх тварин;

регулювання чисельності деяких видів диких тварин.

Наприклад, знищення зайців при кримській геморагічній гарячці; знищення лисиць, єнотоподібних собак, вовків, куниць, білок та ін. тварин. При сказі *вакцинація диких тварин*, Наприклад, застосування антирабічних вакцин.

Тому при кожній інфекції тривалість карантину і визначення осіб, які підлягають карантинізації, регламентується офіційним документами МОЗ.

Заходи, спрямовані на розрив ланцюгу механізму передачі збудника:

1. Крапельний механізм передачі.

Для ентеровірусів (фекально – оральний механізм-передачі) у перші дні захворювання була показана можливість передачі крапельним шляхом.

Передача збудника відбувається:

- безпосередньо при прямому спілкуванні з джерелом збудника (великокрапельна фаза) – збудник виділяється і досягає сприйнятливого організму при експіраторних актах, місце фіксації збудника – слизові оболонки верхніх дихальних шляхів (грип, парагрип, аденовіруси);

- при тривалому перебуванні джерела збудника в закритому приміщенні (аерогенний механізм передачі) – монодисперсний аерозоль проникає в нижні відділи – легені, накопичується там (первинні пневмонії).

При розмові аерозоль прямолінійно рухається в повітрі до 1 м, а потім потрапляє в повітряні потоки. Аерозольний потік зумовлює паралельний рух повітря в найближчих шарах його, тому людина, що стоїть збоку за 40 см від потоку аерозолю, заразитися практично не може.

У закритих приміщеннях в умовах нерухомості повітря патоген, що виділяється хворим, постійно збільшує свою концентрацію в повітрі, що й сприяє прямій передачі його від

джерела до реципієнта. При провітрюванні закритих приміщень, а також у відкритій атмосфері повітряні потоки сильні і турбулентні, що призводить до швидкого розсіювання аерозолі, зменшення концентрації патогену, відповідно, зменшення ризику зараження:

- для розриву крапельного механізму передачі (великокрапельна фаза), можна використовувати марлеві респіратори;

- для руйнування прямого потоку аерозолі від джерела до реципієнта використовують настільні вентилятори або встановлюють екрани зі скла.

2. Фекально-оральний механізм передачі.

Велике значення при реалізації даного механізму передачі має стан об'єктів природного середовища і такі соціальні чинники як:

- водопостачання;
- благоустрій закладів громадського харчування;
- забезпечення населення якісними продуктами харчування;
- санітарно-гігієнічна культура населення.

3. Кров'яні інфекції.

Велике значення має знищення та уникнення укусів переносників – вошів, кліщів, комарів – як найбільш ефективний механізм – розрив механізму передачі.

4. Інфекції зовнішніх покривів.

Заходи, спрямовані на створення специфічної несприйнятливості населення.

Багаторічний досвід широкого використання вакцинації засвідчує, що активна імунізація є хоча й не єдиним, але надзвичайно важливим засобом, який забезпечує епідемічне благополуччя при багатьох інфекційних хворобах. Специфічна профілактика як засіб боротьби з інфекціями є однією з найважливіших ланок профілактичного напрямку служби охорони здоров'я.

Створення повноцінного імунітету залежить від багатьох причин: якості вакцин, дози антигену, інтервалів між щепленням, фізіологічного стану організму та ін.

Залежно від того, живою чи вбитою вакциною буде зроблене щеплення, резистентність буде формуватися по-різному. Наприклад, убиті вакцини можуть викликати напружений, гуморальний імунітет, який надійно захищає щепленого від захворювання. Проте анатоксин не зумовлює клітинної резистентності, тому діти, навіть якісно щеплені, при зараженні не хворіють, але можуть бути носіями інфекції.

При щепленні живою вакциною (напр. протиполіомієлітною) поряд з гуморальним імунітетом створюється клітинна резистентність. Гуморальний імунітет захищає від захворювання, тоді як резистентність тканин створює такі умови, які виключають збереження збудника. Ця властивість живих вакцин не допускає формування “здорового” носійства і сприяє припиненню циркуляції збудника серед населення.

Нині існують й інші типи вакцин: субодиничні, корпускулярні, генно-інженерні, ідіотипічні та інші.

Вакцини застосовують і у ветеринарній практиці, і для щеплення диких тварин – антирабічна вакцина (в тому числі й жива пероральна вакцина). Таке застосування антирабічної вакцини захищає тварин від смертельного захворювання і передачі інфікованими тваринами збудника людини, по-друге, позбавляє необхідності відстрілювати тварин-теплокровних хазяїв збудника.

Окрім поліпшення якості вакцин необхідно також удосконалювати методи імунізації великих і малих контингентів населення.

Два підходи до проведення масових щеплень:

- створення у поліклініках підрозділів, які щоденно виконують щеплення і кожен день збільшують кількість імунізованих, існують спеціальні графіки щеплень – карта щеплень;

- масові щеплення, які проводять при загрозі виникнення епідемій.

При щепленнях можливі ускладнення, але ці ускладнення після щеплень у деяких дітей аж ніяк не можна порівнювати з тими небезпечними хворобами, проти збудників яких проводять ці щеплення.

2.6 Епідеміологічне обстеження

Епідеміологічне обстеження вогнища є строго специфічною складовою частиною епідеміологічного методу, завершується епідеміологічне обстеження встановленням оперативного епідеміологічного діагнозу з метою розробки рішень по характеру, обсягу і тактиці проведення необхідних протиепідемічних заходів, спрямованих на обмеження ліквідації вогнища.

Епідеміологічне обстеження – це спосіб вивчення епідемічного вогнища, який використовується для виявлення: причин та умов його виникнення, джерела збудника інфекції, шляхів та факторів його передачі, а також осіб, які зазнали ризику зараження.

Епідеміологічний діагноз – оцінка епідеміологічної ситуації і її детермінант (причин) на конкретній території серед певних груп населення в досліджуваний проміжок часу з метою раціоналізації планування і здійснення профілактичних і протиепідемічних заходів і розробки епідеміологічного прогнозу. Епідеміологічний діагноз – це не тільки розшифрування (характеристика, оцінка) епідеміологічної ситуації, що сформувалась на момент дослідження, це ще й оцінка тенденцій розвитку епідемічного процесу.

В територіальному аспекті епідеміологічний діагноз може бути локальним (в епідемічному вогнищі), регіональним (по відношенню населення певної території в межах однієї країни) і глобальним.

Зміст *локального епідемічного діагнозу*: висновок про причини і умови виникнення даного вогнища, інтенсивності і

типу епідемічного процесу в ньому з метою виділення оптимальних засобів і методів його ліквідації або обмеження його меж і активності, оцінки якості і ефективності цих засобів і розробки епідемічного прогнозу ситуації у вогнищі.

В завдання епідеміолога при постановці епідемічного діагнозу в вогнищі входять визначення:

- ✓ Занесеного чи місцевого походження вогнища.
- ✓ Кількість випадків даного захворювання в вогнищі (поодинокість чи множинність) і носійства, ймовірність одночасного чи неодночасного виникнення захворювання.
- ✓ Наявності чи відсутності зв'язку захворювання з спільним джерелом чи спільними шляхами і факторами передачі збудника і характеру цього зв'язку.
- ✓ Меж вогнища, тобто інфікованих об'єктів навколишнього середовища (включаючи переносників) і кола осіб, що піддалися ризику зараження і захворювання в вогнищі.
- ✓ Природних і соціальних процесів, які детермінують появу чи активізацію шляхів і факторів передачі збудника.

Змістом *регіонального епідемічного діагнозу* є висновок про:

- особливості епідемічного процесу даної інфекції на досліджуваній території в визначений час,
- причини і умови, які формують ці особливості,
- ефективність і якість профілактичних та протиепідемічних заходів з метою вибору найбільш раціональних з них і розробки епідемічного прогнозу для даної території.

Зміст *глобального епідемічного діагнозу* подібний з регіональним, але з тією різницею, що об'єктом діагностики є світова епідеміологічна ситуація по досліджуваній нозологічній формі.

Постановка регіонального або глобального епідемічного діагнозу передбачає вирішення наступних завдань:

- оцінку частки даної нозологічної форми в структурі інфекційної патології місцевого населення (або людства) і її

соціально-економічної значимості вивчає за певний проміжок часу;

- визначення закономірностей динаміки епідемічного процесу (її тенденцій, інтенсивності і характеру в часі, по території і серед різних груп населення) на основі аналізу кількісних і якісних епідеміологічних показників за вибраний період на певній території;

- встановлення факторів, що визначають епідеміологічні особливості даної інфекції і їх зміни;

- оцінку якості і ефективності профілактичних і протиепідемічних заходів, проведених за досліджуваний період часу.

Епідеміологічна діагностика в епідемічному вогнищі має екстрений характер. Регіональний або глобальний епідемічний аналіз може бути оперативним (поточним) або ретроспективним.

Оперативний епідеміологічний діагноз – швидка і своєчасна оцінка епідеміологічної ситуації на певній території за кожен даний відрізок часу на основі аналізу неперервно зібраної інформації з метою прийняття оперативних рішень по управлінню епідемічним процесом.

Ретроспективний епідеміологічний діагноз – оцінка епідемічної ситуації протягом значного проміжку часу, що передував моменту дослідження, для здійснення профілактичних і протиепідемічних заходів і прогнозування епідемічної ситуації. Тобто, ретроспективний діагноз – оцінка ситуації за її передісторією. Ретроспективний діагноз нерідко є джерелом прогностичної інформації для побудови оперативного діагнозу.

Слід розрізняти поняття «епідеміологічний діагноз» і «епідеміологічний нагляд». Епіднагляд – система постійної комплексної оцінки динаміки епідемічного процесу конкретної хвороби, що охоплює стеження за станом як компонентів його біоекологічної підсистеми (тобто популяцій збудників і хазяїв, а також взаємодії їх через специфічний механізм передачі і з

факторами зовнішнього середовища) так і соціальної підсистеми (тобто факторів соціального середовища, що визначають характер і поширення даного захворювання) з метою раціоналізації профілактичних і протиепідемічних заходів і побудови епідемічного прогнозу.

Мета епіднагляду: отримання об'єктивної інформації в об'ємі, достатньому для забезпечення раціонального планування і здійснення заходів по профілактиці і боротьби з інфекційними хворобами.

В завдання епідеміологічного нагляду входять:

- + оцінка масштабів і характеру розповсюдження і соціально-економічної значимості інфекції;
- + виявлення тенденцій і оцінка темпів динаміки епідемічного процесу даної інфекції в часі;
- + виявлення причин і умов, що визначають спостережуваний характер проявів епідемічного процесу даної інфекції;
- + районування території за ступенем реального і потенціального епідемічних загроз по даній інфекції;
- + виявлення груп населення, що піддаються ризику зараження через особливості їх виробничих, побутових або інших умов;
- + визначення адекватного набору заходів і планування послідовності і термінів їх реалізації;
- + контроль реалізації і оцінка ефективності здійснюваних профілактичних і протиепідемічних заходів з метою їх раціонального коректування;
- + розробка періодичних прогнозів епідеміологічної ситуації.

Систему епідемічного нагляду можна представити у вигляді послідовного ланцюга підсистем, що передбачають:

- ❖ нагляд на місці, збір і реєстрацію інформації;
- ❖ поетапну передачу даних «по вертикалі», тобто від нижчих до вищих ланок епіднагляду (районні → обласні → державні);

❖ обмін інформацією «по горизонталі», тобто між зацікавленими відомствами і установами (на рівнях районів, областей, держав);

❖ епідеміологічний аналіз інформації;

❖ оцінка епідеміологічної ситуації (постановка епідеміологічного діагнозу);

❖ розробку управлінських рішень, зокрема по корегуванню здійснюваних заходів, виходячи з принципу «зворотного зв'язку»;

❖ розробку прогнозу ситуації.

Епідеміологічна семіотика – вивчає ознаки (параметри, показники, проявлення) епідеміологічного процесу і їх діагностичного значення.

При вивченні епідеміологічного спалаху епідеміологічними ознаками є параметри, що характеризують джерело збудника інфекції. Симптоми – це інтенсивні та екстенсивні показники, які характеризуються розповсюдженням захворюваності (носійства, летальних випадків) за часом, за територією і серед різних груп населення, що відображають закономірності епідеміології кожної інфекційної хвороби.

Епідеміологічна семіотика вивчає ознаки епідеміологічного процесу при кожній нозологічній формі, однак не відноситься до конкретної епідеміологічної обстановки, яка дійсно може варіювати порівняно з «типовою».

Статистичні епідеміологічні ознаки базуються на статистичних показниках. Статистичні епідеміологічні ознаки поділяються на: кількісні (які характеризують інтенсивність, темп, ритм, тривалість епідеміологічного процесу) і якісні (які характеризують відношення, взаємовідносини в епідеміологічному процесі).

Кількісні ознаки:

- Рівень захворюваності (носійства, смертності, летальності).

- Характер динаміки захворюваності (носійства, смертності, летальності) по рокам.

- Характер внутрішньо річного розподілення цих показників, включаючи інтенсивність сезонного підйому.

- Вогнищевість (час утворення, число одночасних виниклих вогнищ, динаміка виникнення вогнищ в часі, розподілення вогнищ з одиночними і множинними захворюваннями).

Якісні ознаки – це розподілення хворих, носіїв, померлих:

- По території (в залежності від задач дослідження в світі, в межах держави або різних регіонів – області, району і в межах населеного пункту).

- Серед міського і сільського населення.

- В різних вікових групах.

- За статтю.

- В різних професійних групах (число хворих, об'єднаних однаковим заняттям або місцем роботи, у дітей – серед відвідуючих і не відвідуючих дитячі колективи).

Замість даної групи (кількісні і якісні) використовують наступну класифікацію ознак:

- В різних побутових, етнічних і інших групах населення.

- Кількісні (наприклад, розподілення захворювань по рокам, місяцям, декадам).

- Номінальні, або класифіковані (розповсюдження захворювання за статтю, місцем проживання, професіям та іншим).

- Порядкові (якщо в ознаках можна виділити різну ступінь вираженості), які в свою чергу, можна поділити на рангові (наприклад, порядковий номер захворювання при їх розподіленню за часом) і розпливчасті (наприклад, житлові умови – хороші, середні, погані).

«Інформаційне забезпечення» – аналіз статистичних даних, цей аналіз дозволяє оцінити епідеміологічну ситуацію і її зміну в часі, по території і серед різних груп населення і умовах, які визначають визначену ситуацію та її зміни.

Такий аналіз епідеміологічної ситуації на спостережуваній території і вивчений період повинен передбачати вивчення:

1. На соцекосистемному рівні:

- Показників і тенденцій динаміки захворюваності, носійства, втрати працездатності, летальності, смертності в часі (по рокам, місяцям, тижням, дням) їх розподіляють по території і серед окремих груп населення.

- Динаміки епідеміологічно значимих соціальних явищ (наприклад, природні демографічні здвиги, міграція населення, зміни характеру і інтенсивності господарчої діяльності, погіршення санітарно-гігієнічних умов роботи, погіршення організації забезпечення водою і харчовими продуктами).

- Якості і ефективності здійснювання профілактичних і протиепідеміологічних заходів.

2. На екосистемному рівні:

- Структури популяції паразита.
- Імунологічної структури населення.
- Чисельності, біологічної характеристики і інфекційності популяції хазяїв і членистоногих переносників.
- Зараження збудником абіотичних об'єктів оточуючого середовища.

Екосистемний рівень – це епідеміологічна екосистема, тобто паразитарна система (взаємодія популяцій паразита і його біологічних хазяїв) в поєднанні з оточуючим природним екологічним середовищем.

На екосистемному рівні реалізуються принцип саморегуляції на основі позитивних і негативних зворотних зв'язків, властивий всім живим системам. Одним з механізмів саморегуляції паразитарних систем є реалізований в них загальнобіологічний принцип гетерогенності (неоднорідності) структури популяцій паразита, переносників і біологічних хазяїв. Складовою ланкою механізму саморегуляції паразитарних систем є і механізм передачі паразитів, який забезпечує взаємодію їх популяцій з популяціями біологічних хазяїв всередині паразитарної системи і взаємодія цієї паразитарної системи з абіотичними і

біотичними об'єктами навколишнього середовища (вода, ґрунт та ін.) в межах епідеміологічної екосистеми.

3. На організменому рівні вивченню підлягають домінуючі клінічні форми, тяжкість перебігу і результати захворювання.

4. На клітинному рівні визначають динаміку біологічних властивостей збудника (його вірулентність, токсигенність, ферментативну активність, серотипову характеристику, стійкість до зовнішнього середовища).

5. На субклітинному рівні (молекулярному) рівні – молекулярно- генетичну характеристику циркулюючих штамів паразита, переносників і їх мінливості, а також генетичні детермінанти імунологічного статусу населення.

В структурі епідемічного процесу вищим є *соцекосистемний рівень*, в склад якого епідеміологічна екосистема входить в ролі внутрішньої підсистеми. Другою внутрішньою підсистемою є соціальна організація суспільства людей. Причиною виникнення й існування епідемічного процесу є взаємодія цих двох його складових підсистем. При цьому соціальна підсистема слугує регулятором процесів в екосистемі. Ця регуляція може бути опосередкованою, тобто стихійною (природні демографічні процеси, міграція населення, урбанізація, антропогенне перетворення природи та ін.) або цілеспрямованою (імунопрофілактика, масові лікувальні заходи, заходи по скороченню чисельності джерел і переносників збудника та ін.).

6. Процеси, що відбуваються на кожному рівні, відображаються на всіх інших рівнях системи епідемічного процесу. Взаємодія всіх рівнів характеризує його як цілісну систему.

Епідеміологічні ознаки: достовірні та ймовірні (непрямі).

До достовірних ознак відносять:

а) виявлення ідентичного (по різним маркерам) етіологічного агента в джерелі інфекції і у осіб, що знаходилися в його оточенні в межах можливостей реалізації механізму передачі;

- б) виявлення ідентичного етіологічного агента на факторах передачі (у переносників) і у захворівших в результаті реалізації дії цих факторів;
- в) одночасне виникнення одноіменних захворювань серед осіб, які знаходилися в аналогічних умовах ризику зараження від загального джерела чи фактора передачі збудника;
- в) виникнення вторинних одноіменних захворювань в межах строку інкубаційного періоду серед осіб, що знаходилися в оточенні джерела збудника.

На ряду з достовірними ознаками приймають до уваги непрямі ознаки, до яких відносять виникнення водного спалаху кишкової інфекції – аварію на водопроводі, збільшення кількості членистоногих – переносників збудника трансмісивної інфекції, яка вивчається, ріст кількості гризунів – джерел даної зоологічної інфекції і т.д.

УЗАГАЛЬНЕННЯ

Перед епідеміологією інфекційних хвороб стоїть багато невіршених проблем. Зміна соціально-економічного стану і погіршення екологічної ситуації сприяли еволюції епідемічного процесу багатьох інфекційних хвороб. Багато хвороб, близькі, як здавалося, до повної ліквідації починаючи з середини 80-х років ХХ століття знову стали представляти високу епідеміологічну небезпеку в багатьох країнах світу.

Не випадково в 1997 р. Всесвітній день здоров'я проводили під девізом «Інфекційні хвороби наступають – всі на боротьбу з глобальною небезпекою». Ситуацію посилює зростаюча стійкість збудників до лікарських препаратів та дезінфектантів. Через стійкість збудників до лікарських препаратів щорічно в світі гинуть мільйони людей. Наслідком цього стало істотне зростання епідеміологічного значення збудників і збільшення частоти захворюваності опортуністичними інфекціями (герпетичної, ЦМВ-інфекцією та ін.). Небезпека інфекційних хвороб пов'язана не тільки з «реставрацією» добре відомих, але

вже забутих захворювань, але і з появою нових, раніше не відомих людству інфекційних хвороб. За останні 20 років виявлено понад 30 нових хвороботворних збудників – від виключно небезпечного вірусу геморагічної лихоманки Ебола до ротавірусів, що стають, як з'ясувалося, найбільш поширеними збудниками діареї у дітей. Багато нових інфекцій характеризуються важким перебігом, високою летальністю, відсутністю надійних методів діагностики та профілактики. Відкрито клас збудників, що характеризується відсутністю носіїв генетичної інформації, але й які володіють здатністю до реплікації. Інфекційний агент білкового походження, названий терміном «пріон» [від англ. proteinaceous infectious (particle) – білковий інфекційний (агент)], викликає нейродегенеративні захворювання у тварин і людини. Вивчення пріонів і пов'язаних з ними захворювань – нова проблема, що представляє великий інтерес для вірусології і ветеринарії.

Екологічні зміни, зазвичай прискорюють появу інфекційної хвороби за допомогою контакту людей з природним резервуаром або хазяїном інфекції. Найбільш серйозна екологічна зміна XXI століття – глобальне потепління. Воно неминуче викликає зростання інфекційних захворювань, що поширюються за допомогою переносників і води (арбовірусних інфекцій, жовтої лихоманки та ін.), а також зміна меж природних ареалів цих інфекцій. Демографічні зрушення та зміни в поведінці людей, що дозволяють інфекційним агентам, що циркулюють в ізольованих сільських районах, проникати у великі людські популяції міст і поширюватися по всьому світу (лихоманка Денге, ВІЛ-інфекція, нетрансмісивні геморагічні лихоманки Ебола, Марбург, Ласса та ін.). Міжнародний туризм і комерція сприяють розповсюдженню збудників інфекційних хвороб по всьому світу. Однак для того, щоб збудник отримав можливість циркулювати в новому для нього регіоні, в останньому повинні бути присутні умови, сприятливі для збудника (наявність переносників і / або чутливої популяції, певні стереотипи поведінки та ін.). Не менше значення мають

створення умов для нетрадиційних шляхів зараження, формування техногенних вогнищ, артіфіціальний шлях інфікування і т.д. (ротавірусний гастроентерит, ВГВ, ВГС, пріонні інфекції, ВІЛ-інфекція та ін.). Поширення інфекційних хвороб, як уже говорилося вище, може представляти серйозну небезпеку (демографічну, економічну, знижувати обороноздатність) не тільки для якої-небудь однієї країни чи окремого регіону, а й для всього населення світу. Національна безпека – історичне завдання будь-якої держави. Біологічна безпека – вимога сьогодення у світовому масштабі. Тому світове співтовариство не повинно ігнорувати появи або підвищення інфекційної захворюваності деінде. У боротьбі між людьми та інфекційними агентами невсипуща пильність – ціна виживання. Інфекційні хвороби не вибачають бездіяльності або ослабленої уваги, вони мстять активізацією, зростанням захворюваності і смертності. Прикладами служать недавні епідемії поліомієліту, впоратися з яким стало можливо завдяки величезним зусиллям і засобів, відновленню втраченого колективного імунітету та організації строгого епідеміологічного контролю. Причина повернення багатьох хвороб – несприятливий вплив комплексу соціально-економічних та екологічних факторів, серед них не останнє місце займає і згортання програм імунізації населення. До таких факторів можна віднести невиправдано велику кількість протипоказань для вакцинації дітей, необґрунтовані відмови від щеплень, широку кампанію в пресі проти вакцинації, масове застосування препаратів із зменшеним вмістом антигенів (Аг), недотримання холодового ланцюга. Все це привело до формування низького імунного прошарку населення та зростання захворюваності інфекційними захворюваннями, цілком керованими за допомогою засобів імунопрофілактики. Країна пережила спалах поліомієліту, підвищилася захворюваність на кір, епідемічний паротит. Подібне неблагополуччя не можна пояснити тільки соціальними змінами останніх років, так як накопичення прошарку невакцинованих дітей відбувалося протягом останніх двох

десятиліть. Досвід свідчить про те, що порушення планової імунізації протягом лише декількох років веде до розвитку епідемії на федеральному або регіональному рівні. Масова імунізація дає позитивний ефект навіть в умовах несприятливої соціально-економічної ситуації. На думку експертів, ВООЗ, на сьогоднішній день існують всі передумови (теоретичні, організаційні, економічні та технологічні) для припинення циркуляції вірусів поліомієліту та кору, що і закладено в ролі довгострокової мети вакцинопрофілактики перших десятиліть XXI століття. Вирішення цієї задачі дозволить скасувати вакцинацію проти інфекцій, що викликаються зазначеними збудниками. XXI століття, за визначенням ВООЗ, названий століттям боротьби і ліквідації деяких інфекційних захворювань. Є всі підстави сподіватися, що в перші десятиліття століття зникнуть такі хвороби, як поліомієліт, кір, вроджена краснуха.

Інтенсивне поширення багатьох інфекційних хвороб потребує вивчення закономірностей епідемічного процесу, який виникає і поширюється за певних умов життя суспільства. Сучасні умови життя людини потребують чіткої орієнтації професіонала на особливості перебігу епідемічного процесу, знання основних законів епідеміології і загальних напрямів боротьби і профілактики інфекційних хвороб. Інтенсивність епідемічного процесу, своєчасність локалізації та ліквідації вогнищ інфекційних захворювань в значній мірі залежить від організації профілактичної та протиепідемічної роботи. Одними з основних обов'язків є зниження рівня інфекційної захворюваності шляхом проведення специфічної профілактики, виявлення прихованих джерел інфекції, раннє виявлення епідемічних вогнищ та недопущення розповсюдження інфекційних захворювань за межі вогнищ. У ряді епідемічних вогнищ саме дезінфекція є провідним методом попередження розповсюдження інфекції. Вивчення епідеміологічної ролі переносників – збудників має значення для профілактики та боротьби з трансмісивними інфекціями. Не менша увага приділяється дератизації як попередження поширення ряду

зоонозних інфекцій. Вплив на інтенсивність епідемічного процесу, аж до його припинення, є можливим завдяки впровадженню сучасних засобів імунoproфілактики. Завдяки планомірному масовому проведенню профілактичних щеплень захворюваність на поліомієліт, кір, епідемічний паротит та ін. вакцинозалежні інфекції знизилася до спорадичного рівня. Не менш важливим є проведення профілактичних щеплень за епідемічними показаннями, особливо з метою профілактики сказу, коли імунoproфілактика є основним засобом попередження захворювань. Уміння встановити причини поширення захворювання, прогнозування епідемічної ситуації, визначення характеру і масштабів необхідних протиепідемічних заходів дасть можливість вплинути на інтенсивність епідемічного процесу. Україна лідирує за темпами поширення ВІЛ-інфекції; не менш гостро стоїть проблема інфікування населення гемоконтактними вірусними гепатитами. Наявність численних шляхів передачі цих інфекцій, недостатній рівень обізнаності населення щодо особистої профілактики, значна кількість осіб групи ризику потребують значної роботи фахівців щодо профілактики кров'яних інфекцій.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Визначення епідеміології як науки, її завдання. Основні етапи розвитку епідеміології. Предмет епідеміології.

2. Епідемічний процес як процес виникнення і поширення інфекційних хвороб серед людей.

3. Поняття про антропонози, зоонози і сапронози.

4. Безперервність епідемічного процесу при антропонозах.

5. Поняття про «інфекційну» та «неінфекційну» епідеміологію.

6. Визначення понять: причини, умови, механізм розвитку та проявів хвороби і захворюваності.

7. Поняття «етіологічний фактор» і «фактор ризику».

8. Закон про первинну локалізацію збудника та його зв'язок з відповідним механізмом передачі.

9. Фактори та шляхи передачі збудників при різних інфекційних захворюваннях.

10. Визначення понять “спорадична захворюваність”, “епідемічний спалах”, “епідемія”, “пандемія”, “ендемія”.

11. Поняття про епідеміологічний нагляд.

12. Ретроспективний епідеміологічний аналіз.

13. Заходи щодо знезараження хворих та носіїв, як джерел збудників інфекційних хвороб.

14. Теорія механізму передачі збудників інфекційних хвороб Л.В. Громашевського.

15. Визначення понять: механізм, фактори і шляхи передачі збудників інфекційних хвороб.

16. Класифікація інфекційних хвороб.

17. Протиепідемічні заходи щодо обмеження, локалізації і ліквідації осередків інфекційних захворювань, їх ефективність під час екстремальних ситуацій.

РОЗДІЛ 3 ПАТОГЕНЕЗ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ

Процес взаємодії збудника та організму людини (тварин), що має широкий діапазон проявів, від безсимптомного носійства до тяжких та блискавичних форм інфекційної хвороби, називають *інфекційним процесом*.

Виникнення, перебіг та завершення інфекційного процесу визначається трьома групами факторів:

1) кількісні та якісні характеристики мікроорганізму (вірусу) – збудника інфекційного процесу;

2) стан макроорганізму, ступінь його сприйнятливості до вірусу;

3) дія фізичних, хімічних та біологічних факторів зовнішнього середовища, яка й обумовлює можливість установаження контактів між представниками різних видів, спільність території існування різних видів, трофічні ланцюги, щільність та чисельність популяції, особливості передачі генетичної інформації, особливості міграції та ін. При цьому по відношенню до людини під умовами зовнішнього середовища слід розуміти соціальні умови його життєдіяльності.

Перші два біологічних фактори є безпосередніми чинниками інфекційного процесу, який розвивається в макроорганізмі під впливом вірусу. При цьому вірус визначає специфічність інфекційного процесу, а вирішальний інтегральний вклад у формування прояву інфекційного процесу, його тривалість, ступінь тяжкості симптомів та закінчення вносить стан макроорганізму, перш за все фактори його неспецифічної резистентності, на допомогу яким приходять фактори специфічного набутого імунітету. Третій, екологічний, фактор впливає на інфекційний процес опосередковано, знижуючи або підвищуючи сприйнятливість макроорганізму, знижуючи або збільшуючи інфекційну дозу й вірулентність збудника, активуючі механізми зараження та відповідні шляхи передачі інфекції та ін.

Здатність вірусу викликати захворювання у людини та тяжкість перебігу патологічного процесу знаходяться у прямій залежності з такими факторами:

- *патогенність* (потенційна ознака збудника викликати при сприятливих умовах інфекційний процес; ознака збудника, що характеризує його здатність розмножуватися і викликати в організмі ті чи інші патологічні процеси без додаткової адаптації), з врахуванням цієї властивості виділяють мікроорганізми паразити (патогенні для людини), сапрофіти (не патогенні), умовно-патогенні (здатні викликати захворювання лише при певних умовах). За ступенем патогенності для людини та тварин віруси суттєво відрізняються;

- *вірулентність* (ступінь патогенності при певному способі зараження);

- *токсигенність* (здатність утворювати речовини, що проявляють токсичну дію на інші організми). На відміну від мікроорганізмів, здатних безпосередньо синтезувати токсини, віруси такої здатністю не володіють. Проте, при деяких вірусних інфекціях, зокрема при грипі, токсичні компоненти часток, що розпадаються, порушують роботу життєво важливих органів. При грипі морфологічні зміни печінки, нирок та інших органів можна пояснити не безпосереднім інфекційним, а токсичним впливом збудника, викликаним резорбцією низькомолекулярних токсичних вірусспецифічних білків (а можливо, і нуклеотидів), на які розпадаються мільярди віріонів, що втратили життєздатність;

- *інвазивність* (здатність проникати у організм людини, долаючи його захисні бар'єри, поширюватися та розмножуватися в ньому).

На особливості розвитку інфекційного процесу, тяжкість перебігу хвороби впливають:

- *тропність* збудника (вибіркове ураження окремих органів та систем);

- спосіб проникнення в організм (в окремих випадках він визначає клінічну форму захворювання);
- характер взаємодії з імунною системою (саме вона визначає процес очищення організму від збудника; але при вірусному гепатиті В, наприклад, стимуляція цитотоксичних Т-лімфоцитів супроводжується посиленням цитолізу гепатоцитів);
- кількість збудників, що проникли у організм (інфікуюча доза): чим вона більша, тим гостріше та тяжче протікає хвороба;
- здатність вірусів до персистенції, мутацій;
- характер взаємодії з лікарськими речовинами (ступінь чутливості до противірусних препаратів, здатність утворювати резистентні штами) та ін.

Основні фактори макроорганізму, які впливають на можливість розвитку та особливості перебігу інфекційного процесу, наступні:

- стать (чоловіки менш стійкі до інфекційних хвороб);
- вік (існують суттєві відмінності перебігу інфекційних хвороб у різних вікових групах). Для більшості вірусних інфекцій характерно поступове зниження летальності впродовж періода дитинства, починаючи з моменту народження, що, вірогідно, обумовлене підвищенням ефективності механізмів гомеостазу, направлених проти ушкоджень, що викликаються інфекційним агентом. Підвищенням летальності інфекційних захворювань в похилому віці обумовлене, ймовірно, поступовим прогресуючим зниженням ефективності зазначених механізмів.;
- генетичні особливості (так, наприклад, особи з II групою крові особливо тяжко хворіють на натуральну віспу. Це пов'язано з наявністю загальних антигенів у збудників та людей, що мають відповідну групу крові. Звідси – слабша імунна відповідь на «споріднений» агент та більш важкий перебіг хвороби). Особливе значення мають гени гістосумісності – HLA;
- наявність супутніх захворювань та їх характер (вірусний гепатит В (ВГВ) важче протікає на фоні хронічного гепатиту, грип – на фоні хронічної патології дихальних шляхів та ін.);

- імунний статус, зміна його в результаті перенесених раніш захворювань, радіаційного впливу та інших факторів;
- неспецифічні фактори захисту (фагоцити, інтерферон, комплемент та ін.);
- фізіологічні бар'єри (непошкоджений шкірний покрив та слизові оболонки, слина, кисле середовище шлункового соку, мікрофлора кишечника та ін.);
- психічний та емоційний стан.

Оточуюче середовище (його температура, вологість, хімічне забруднення повітря, ґрунту, води, радіаційний вплив), а також такі екзогенні фактори, як безконтрольне вживання антибіотиків, стреси, харчування з дефіцитом необхідних мікроелементів, вітамінів, білків та інше суттєво впливають на резистентність та реактивність людського організму, мінливість та стійкість збудників.

У свою чергу господарська діяльність людини пов'язана з активними змінами оточуючого середовища в якому мікроорганізми знаходять сприятливі умови для свого існування, або гинуть, або мають пристосовуватися, змінюючи свої властивості, в результат чого з'являються нові, раніш невідомі мікроорганізми та віруси, нові хвороби. Таким чином, формуються динамічні взаємовідносини між макро- та мікроорганізмами при обов'язковій участі факторів оточуючого середовища.

Класифікація інфекційних хвороб

Загальноприйнятий термін «інфекційні хвороби» був введений німецьким лікарем К.В. Гуфеландом. Потрібно розрізняти два поняття «інфекційна хвороба» та «інфекційне захворювання».

Інфекційна хвороба – нозологічна одиниця, абстрактна назва хвороби (інфекційний стан, який був викликаний окремим, самостійним у видовому або типовому співвідношенні збудником). Кількість інфекційних хвороб дорівнює кількості

збудників. Характерною особливістю є заразливість (контагіозність), здатність інфекційної хвороби передаватися від хворих осіб до здорових.

Інфекційне захворювання – індивідуальний випадок інфекційного стану, який виявляється або клінічно, або лабораторно, і супроводжується різними ступенями порушення гомеостазу.

Основні ознаки інфекційних хвороб:

1. Наявність в організмі живого збудника.
2. Людина стає джерелом інфекції, може заражати інших. Ступінь контагіозності буде визначатися властивостями збудника, його локалізацією, періодом хвороби.
3. Масове ураження населення, що призводить до великих економічних втрат, особливо у випадку розвитку епідемій та пандемій.
4. Циклічність. Кожний період хвороби має патогенетичні особливості та клінічну симптоматику, що визначає об'єм діагностичних та лікувальних заходів.

Розвиток інфекційного процесу характеризується певною циклічністю, зміною періодів. Розрізняють інкубаційний, продромальний періоди, а також періоди розвитку хвороби та видужання (реконвалесценції).

Інкубаційний період – період від моменту зараження до появи перших ознак захворювання. Впродовж цього періоду в організмів відбувається активне розмноження збудника та накопичення його до певного граничного рівня, після якого організм починає відповідати тими чи іншими клінічними проявами, тобто настає наступний, продромальний період. Тривалість інкубаційного періоду варіює в середньому від декількох днів до декількох тижнів, але може дорівнювати декільком годинам або тривати декілька місяців, або років (табл. 3.1). Це залежить від ряду причин: величини інфекційної дози та ступеня патогенності збудника, а також від стану резистентності організму.

Таблиця 3.1.

Інкубаційний період при деяких вірусних інфекціях

Вірус	Хвороба	Інкубаційний період, дні
Вірус грипу	Грип	1–2
Риновірус	Заразна нежить	1–3
Ентеровірус	Заразна нежить	1–3
Коронавірус	Заразна нежить	1–3
Віруси парагрипу	Круп	3–5
РС вірус	Пневмонія	3–5
Вірус денге	Гарячка денге	5–8
ВПГ	Респіраторні захворювання	5–8
Вірус поліомієліту	Поліомієліт	5–20
Вірус кору	Кір	9–12
Вірус віспи	Віспа	12–14 (7–17)
Вірус вітряної віспи/оперізуючого лишаю	Вітряна віспа	13–17
Вірус паротиту	Епідемічний паротит	16–20
Вірус червоної висипки	Червона висипка	17–20
ВЕБ	Інфекційний мононуклеоз	30–50
Вірус гепатиту А	Інфекційний гепатит	15–40

Вірус гепатиту В	Сироватковий гепатит	15–150
Вірус сказу	Сказ	30–100
Папіломавірус	Бородавки	50–150
ВІЛ	СНІД	365–3650

Продромальний період, або «стадія провісників». Початкові клінічні прояви не несуть будь-яких патогномонічних для конкретної інфекції ознак. Він характеризується, як правило, неспецифічними, загальними симптомами – слабкість, відчуття розбитості, головний біль, загальне знедужання, підвищення температури, тощо. Його тривалість варіює в межах 24–48 год.

Період розвитку хвороби. При типовій формі хвороби цей період характеризується проявом специфічних симптомів, а також деякими загальними симптомами, зокрема: гарячкою, інтоксикацією, запаленням, іноді появою висипу. Цей період теж характеризується певною циклічністю. Розрізняють стадії наростання симптомів (стадія *incrementum*), розквіту хвороби (стадія *acme*) та згасання симптомів (стадія *decrementum*).

Період одужання, або реконвалесценції. Клінічне одужання настає, звичайно, раніше патологоанатомічного видужання. Людина практично здорова, але на місці локалізації процесу ще залишаються деякі патологоанатомічні зміни. Реконвалесценція може бути повною – усі процеси закінчуються повністю без будь-яких несприятливих наслідків. Проте деякі хвороби залишають тяжкі наслідки, наприклад: параліч м'язів після поліомієліту; зміни з боку ЦНС (амнезії, деменції, зміна особистостя) та кістково-м'язового апарату (стійки парези) після кліщового енцефаліту; цироз печінки після вірусного гепатиту В та ін.

Кожний клінічний період інфекційної хвороби відповідає певній фазі патогенезу, тобто механізмам, які відбуваються в цей час в організмі і обумовлюють визначений *симптомокомплекс*. Саме тому, без знання патогенезу хвороби

неможна чітко визначити її період, діагностичну та прогностичну значимість клінічних симптомів хворого.

5. Після перенесення інфекційного захворювання в організмі залишаються наслідки у вигляді специфічних реакцій (поява специфічних захисних антитіл, стан підвищеної чутливості до фактору, що викликав захворювання). Можливе виникнення сенсibiliзації до власних тканин, ліків та інших факторів.

Наслідком інфекційної хвороби можуть бути:

- загострення у хворого будь-якого іншого патологічного процесу, навіть не пов'язаного безпосередньо з локалізацією інфекційного агенту в організмі (при цьому загибель хворого може наступити не в результаті безпосередньої дії інфекційного агента, а в результаті посилення фонові патології). Так, в період грипозних епідемій різко підвищується летальність від серцево-судинної патології, особливо серед осіб похилого віку;

- тератогенний вплив збудника (червона висипка, генітальний герпес та ін.): якщо захворювання у матері виникає в ранньому (I) триместрі вагітності, великою є вірогідність народження дитини з вадами розвитку;

- онкогенний вплив (наприклад, вірус гепатиту В сприяє розвитку первинної карциноми печінки, папіломавіруси – раку шийки матки та ін.)

Значна роль належить інфекційним хворобам як пусковому механізму у розвитку хронічних захворювань (нефриту – після перенесення грипу; бронхіальної астми – на фоні частих ОРВІ; міокардиту – внаслідок перенесених ентеровірусних інфекцій та ін.).

Інфекційний процес у результаті дії багатьох факторів не завжди проходить усі властиві йому стадії і може закінчуватися вже на ранніх етапах, наприклад, у вигляді абортівної форми інфекційної хвороби у щеплених або у осіб, які раніше перенесли дану хворобу.

Форми інфекційного процесу можуть бути різноманітними в залежності від властивостей збудника, умов зараження та вихідного стану макроорганізму. До основних форм інфекційного процесу можна віднести: носійство, інапарантну та маніфестну форми.

Вірусоносійство. Досить часто після перенесення захворювання (типова чи інапарантна інфекція) організм не має здатності повністю звільнитися від збудника (простий герпес, гепатит В). При цьому хазяїн людина, може бути ззовні практично здоровим, але є носієм збудника протягом багатьох місяців чи навіть років. Вірусоносії є джерелом зараження для багатьох інших особин, і відграють величезну роль у епідеміології багатьох інфекційних захворювань.

Маніфестні форми інфекційного процесу складають значну групу інфекційних хвороб, що викликають появу клінічно виражених симптомів захворювання.

При *інапарантній* формі збудник проникає в середину організму, розмножується в ньому, а макроорганізм, в свою чергу, формує імунологічні реакції, які призводять до формування набутого імунітету та видалення збудника з організму. Проте, ніяких зовнішніх клінічних проявів цієї інфекції немає, вона протікає приховано. Часто в такій прихованій формі протікає поліомієліт, гепатити та ін.

У клінічній практиці інфекційні хвороби прийнято поділяти за типом та перебігом.

Під *типом* інфекції слід розуміти вираження ознак, властивих даній нозологічній формі. Виділяють типові та атипові, а також абортівні форми вірусних інфекцій. До *типових* форм відносять такі випадки хвороби, при яких проявляються всі провідні (основні, характерні) клінічні симптоми та синдроми, властиві даній хворобі. При типовій для даного збудника форма інфекції збудник проникає в організм, активно в ньому розмножується, викликаючи характерні (типові) для даної хвороби клінічні прояви, які також характеризуються певною циклічністю.

При *абортивних* формах інфекційна хвороба із самого початку розвивається типово, але раптово обривається. Клінічні прояви захворювання обмежуються лише деякими симптомами, причому як загальні, так і провідні симптоми можуть бути виражені не чітко, рудиментарно.

При *атиповій формі* збудник проникає в організм і активно в ньому розмножується, організм реагує відповідними імунологічними реакціями, які призводять до формування активного імунітету, але клінічні симптоми хвороби носять невиражений, стертий чи атиповий характер. Частіше за все це пов'язано зі слабкими патогенними властивостями збудника або з високою природною резистентністю організму, чи з ефективним протівірусним лікуванням, а також поєднанням цих трьох факторів. До атипових форм грипу, що рідко зустрічаються, відносять захворювання без ознак ураження верхніх дихальних шляхів або без температурної реакції. Атиповий перебіг кору зустрічається у вакцинованих і називається мітигирований кір. При цьому захворювання завжди протікає легше, ніж типовий кір і характеризується тривалим інкубаційним періодом (21–26 днів), скороченим продромальним періодом (1–2 дня) із субфебрильною гарячкою або нормальною температурою тіла, слабо вираженими симптомами катарального запалення дихальних шляхів. Період висипу також скорочений, порушена етапність прояву висипу, екзантема менш виражена, ніж при типовій формі захворювання.

До атипових форм відносять стерті та інапаратні варіанти захворювання.

При *стертих* формах відсутній один або декілька характерних симптомів, а інші симптоми, як правило, слабо виражені. Стерті безжовтяничні форми вірусних гепатитів супроводжуються в розпал інфекції збільшенням розмірів печінки, проте порушення її функцій клінічно малопомітні та визначаються лише лабораторно. При цьому відсутня важлива

діагностична ознака гепатиту – жовтуха шкірних та слизових покривів

Гостра субклінічна форма інфекцій характеризується відсутністю клінічних симптомів захворювання на наявність при цьому комплексу імунологічних, функціональних та структурних проявів інфекційного процесу. При вірусних інфекціях ця форма носить назву інапарантної інфекції. Вона діагностується за допомогою лабораторних методів дослідження, як правило, у вогнищах інфекції. Гостра субклінічна форма інфекції має важливе епідеміологічне значення. Хворі з субклінічною формою захворювання є джерелом та резервуаром збудника, сприяють поширенню захворювання в більшому ступені, ніж пацієнти з маніфестними формами, оскільки інфекція в них пізно діагностується або не визначається взагалі і, значить, не проводяться протиепідемічні заходи. Разом з тим, більша частина субклінічних захворювань (наприклад, при поліомієліті) сприяє формуванню пасивного імунного прошарку населення, що в певному ступені обмежує поширення цих інфекцій. Прикладом може бути вірусний гепатит А. У дитячих епідеміологічних вогнищах маніфестні захворювання зустрічаються приблизно в 1/3 випадків або рідше. При цьому дослідження специфічних антитіл до вірусу гепатиту А класу IgG у вікових групах після 35–40 років свідчить про їх наявність у 85–90 % обстежених, які не мали в анамнезі відомості про перенесений раніш гепатит (тобто тих, що перенесли субклінічні форми інфекції).

Перебіг інфекційної хвороби розрізняють за характером, ступенем тяжкості та тривалістю. Інфекції можуть протікати в легкій, середній та тяжкій формі. За характером перебігу інфекційна хвороба може бути без загострень та рецидивів або із загостренням, з рецидивами та ускладненнями. За тривалістю перебігу інфекційна хвороба може бути підгострою (блискавичною, фульмінантною), гострою, у такому випадку інфекційний процес триває 1–3 місяців, затяжною або підгострою із тривалістю до 4–6 місяців та хронічною – більше

ніж 6 міс. *Блискавичні* (син. фульмінантні, від лат. *fulminare* – убивати за допомогою блискавки; блискавичні або гіпертоксичні) форми характеризуються дуже важким перебігом зі швидким розвитком усіх клінічних симптомів. У більшості випадків ці форми закінчуються летально. Так несприятливо можуть протікати вірусні гепатити В та D.

Ускладнення, які виникають при інфекційних хворобах, можна умовно розділити на специфічні, викликані дією основного збудника даної інфекційної хвороби, та неспецифічні.

Основними положеннями сучасного вчення про інфекцію є визнання того факту, що виникнення, розвиток та закінчення інфекції як процесу взаємодії між макро- та мікроорганізмом залежать від властивостей обох учасників цієї конкурентної взаємодії та від факторів зовнішнього середовища, де відбувається ця взаємодія.

При вивченні інфекційних хвороб застосовують поняття реінфекції, суперінфекції, моноінфекції, мікст-інфекції, вторинної інфекції.

Реінфекція – повторне зараження та розвиток інфекції, що викликається тим же збудником, звичайно, у формі клінічно вираженої інфекційної хвороби, так як після захворювання напружений імунітет не формується або є недовготривалим.

Суперінфекція – ураження організму, що хворіє на той же збудник до настання видужання. Прикладом може бути нашарування інфекції, обумовленої вірусом гепатиту D, на вже існуючий гепатит В.

Мікст-інфекція (коінфекція) – одночасне виникнення двох інфекційних процесів, що викликаються різними збудниками (наприклад, одночасне інфікування вірусом гепатиту В та вірусом гепатиту D). Протилежний цьому терміну є термін «моноінфекція».

Вторинна інфекція – виникає як наслідок ослаблення імунітету на фоні первинного інфекційного захворювання та може викликатися різними збудниками (бактеріями, вірусами, грибами). Вторинні інфекції, що викликаються

малопатогенними чи непатогенними для здорової людини мікроорганізмами, у людини, яка страждає на імунodefіцит прийнято називати *опортуністичними*.

Віруси можуть інфікувати хазяїна через епітелій аліментарного та респіраторного тракту, шкірні покриви та слизові оболонки, внаслідок статевих контактів, стоматологічних процедур, трансплантації органів, гемотрансфузій, грудного вигодовування, а також трансплацентарно.

У нашій країні популярною є класифікація інфекційних хвороб за Л.В. Громашевським (1941р.) (розділ «Епідеміологія вірусних інфекцій»). Критеріями класифікації є переважна локалізація збудника в організмі, шляхи передачі та способи його виділення у зовнішнє середовище. За цими ознаками інфекційні хвороби розділяють на чотири групи: інфекції дихальних шляхів, кишкові, кров'яні інфекції трансмісивні та інфекції зовнішніх покривів. Проте, ця класифікація вже не вміщує усіх нових досягнень епідеміології, вчення про патогенез інфекцій та в цілому інфектології.

Для уніфікації та систематизації хвороб людини міжнародне товариство лікарів розробило загальну класифікацію усіх хвороб – Міжнародна класифікація хвороб (МКБ).

Загальне уявлення про патогенез вірусних інфекцій

Сукупність явищ та процесів, що викликають захворювання, і визначають закономірність його розвитку розуміють як *патогенез* (із грецького *pathos* – страждання, хвороба та *genes* – той, що народжує; механізм розвитку захворювання та патологічних процесів).

Спрощено патогенез вірусних інфекцій може бути представлений у вигляді трьох основних ланок:

- проникнення вірусу в середину клітини та його репродукція;

- первинна патологічна реакція клітин на вірус;
- реакції організму на зміни або ушкодження клітин вірусами.

Патогенність є видовою здатністю вірусів, притаманна виду в цілому, але вона може проявлятися в різному ступені в різних представників даного виду. Тому для оцінки ступеня патогенності застосовують термін “вірулентність”. Патогенність та вірулентність (від лат. *virulentus* – ядовитий) означають – здатність викликати захворювання, проте під *вірулентністю* розуміють кількісну оцінку, тобто міру, ступінь патогенності захворювання. Вірулентність може бути збільшена (підвищена) чи ослаблена (понижена). Це досягається різними способами впливу на відповідний збудник. Оскільки всі ознаки патогенності контролюються генами, то фактично отримання авірулентних чи високовірулентних штамів збудника зводиться до селекції таких варіантів, які завжди присутні в кожній популяції, тобто до створення оптимальних умов їх відбору.

Так, Л. Пастер отримав вакцину проти сказу шляхом селекції штаму вірусу сказу, високовірулентного для кролів, проте безпечного для людини. А. Себін отримав живу вакцину проти поліомієліту шляхом селекції трьох невірулентних типів поліовірусу.

Одним із головних завдань вірусології є визначення вірусних та хазяйських генів, які контролюють вірулентність. Для ідентифікації вірусних генів вірулентності, потрібно порівняти віруси з різними ступенями вірулентності. Ще задовго до сучасного періоду розвитку вірусології було застосовано деякі підходи для визначення генів вірулентності. Випадково було ідентифіковано природні ізоляти деяких авірулентних вірусів. Так, наприклад, було показано, що дикий штам поліовірусу другого типу призводить до паралічу після інтрацеребрального введення, а поліовірус другого типу, виділений із фекалій здорових дітей, виявляється авірулентним після введення мавпам. Пасирування (послідовне проведення переносу

вірусовмісного матеріалу) вірулентних вірусів на тваринах (не природних хазяях) та культурах клітин призводить до формування низьковірулентних варіантів. Повторні пасажі вірусу на тваринах гомологічного виду при зараженні лише одним методом введення призводять до зниження вірулентності цього вірусу при зараженні гетерологічних видів тварин іншими методами. Так, наприклад, після тривалих повторних пасажів на мишах та інтрацеребральному введенні вірусу жовтої гарячки, спостерігається зменшення його вірулентності при внутрішньовенному введенні мавпам.

Пасирування вірусів на культурах клітин є стандартною методикою для отримання атенуйованих вірусів. Хоча ці методи є досить складними, вони широко використовуються. Для підсилення виходу атенуйованих вірусів застосовують різноманітні підходи, що призводять до виникнення мутацій у вірусних геномах. Надалі вірулентність вірусів перевіряють на тваринах. І хоча, контроль ступеня мутагенезу досить серйозне й складне завдання, у свій час за допомогою цього підходу було отримано велику кількість мутантних штамів вірусів, які надалі використовували для різних цілей, зокрема, як вакцинні штами.

До введення в практику технології рекомбінантної ДНК, можливість сформувати та локалізувати мутацію в специфічному гені була мінімальною. Але в подальшому застосування таких методик як сиквенс вірусних геномів, селекція геномних ділянок за допомогою ПЛР та сайт-специфічний мутагенез стали звичайними процедурами для пошуку та розшифровки генів вірулентності вірусів.

Хоча і на сьогодні питання про гени вірулентності залишається відкритим, можна визначити деякі класи генів, які контролюють вірулентність.

Гени, що впливають на реплікацію. Гени, які впливають на реплікацію та вірулентність вірусів можна розділити на дві групи. Мутанти вірусів першої групи обмежено реплікуються або не здатні до реплікації як в організмі лабораторних тварин, так і в більшості клітинних культур. Тому, послідовності, що

впливають на реплікацію можуть бути ідентифіковані в будь-якому гені при порівнянні з стандартним вірусом.

Друга група мутантів проявляє авірулентні властивості в організмі лабораторних тварин, проте не мають дефектів реплікації при культивуванні в клітинних культурах. Дослідження саме таких мутантів за спектром хазяїв дозволяє проникнути в суть явища вірулентності вірусів, оскільки в процесі такого дослідження виявляють гени, необхідні для розвитку хвороби. Велика кількість генів, задіяних у реплікації таких вірусних мутантів за спектром хазяїв, було ідентифіковано. Найкраще описані гени представників підродини *Alfaherpesvirinae*.

На реплікацію вірусів можуть впливати:

- Гени, які модифікують механізми захисту організму хазяїна.
- Гени, які впливають на поширення вірусу по організму.
- Токсичні вірусні білки.
- Клітинні детермінанти вірулентності вірусів.

У лабораторних умовах про вірулентність вірусів та інших мікроорганізмів та їх токсинів судять за величиною летальної або інфікуючої доз, які виражають в умовно прийнятих одиницях.

Летальна доза (LD) – це найменша кількість живого збудника або токсину, що викликає в певний строк загибель конкретної кількості (%) тварин, які було відібрано в дослід.

Інфікуюча доза (ID) – це мінімальна кількість “живого”/активного збудника або його токсину, яка здатна викликати інфекційне захворювання в певній кількості (%) тварин, відібраних у дослід.

Для кількісного вираження вірулентності мікроорганізмів використовують три методи:

- Визначення ***Dosis letalis minima (Dlm)*** – мінімальна летальна доза - доза мікроорганізмів та їх токсинів, що здатна за певний строк викликати загибель більшості (95 %) тварин певного виду. Оскільки індивідуальна чутливість тварин до

патогенних мікроорганізмів (токсинів) та вірусів відрізняється, то DL_{50} величина відносна і залежить від виду тварини. Так, DL_{50} для собаки, кролика та мурчака будуть різними.

- Визначення ***Dosis certa letalis (Dcl)*** – безумовна смертельна доза, тобто доза мікроорганізмів, що викликає загибель будь-якої тварини (викликає загибель 100 % тварин, відібраних для досліду). Теж є відносною величиною.

- Визначення **DL_{50}** – доза мікроорганізмів чи їх токсинів, що викликає загибель 50 % заражених тварин. Найбільш статистично достовірна доза. Установлюється на основі статистичної обробки отриманих результатів за Рідом та Менчем.

Для встановлення летальної дози слід приймати до уваги спосіб введення збудника, а також масу і вік піддослідних тварин. Таким же чином визначають інфекційну дозу.

Високовірулентні віруси здатні викликати хворобу людини або тварин у найменших дозах.

Взаємодія вірусів із клітинами

Взаємодія клітин та вірусів – складний багатогранний процес, обумовлений багатьма різними факторами, зокрема, типом та видом клітини та вірусу, ступенем чутливості (або резистентності) клітини, кількістю вірусних часток та чистотою популяції вірусу, що інокулюється, дією різноманітних фізичних та хімічних факторів, імунологічним та генетичним статусом макроорганізму та ін.

Типи взаємодії вірусів та клітин. Реакція клітин на вірусну інфекцію досить різноманітна.

Запропоновано багато способів класифікації реакції клітин на зараження вірусами. Найбільш прийнятою є класифікація вірусних інфекцій на клітинному рівні, що запропонована В.М. Ждановим та А.Г. Букринською (1986), відповідно до якої вірусні інфекції розподіляються на автономні та інтеграційні (рис.3.1).

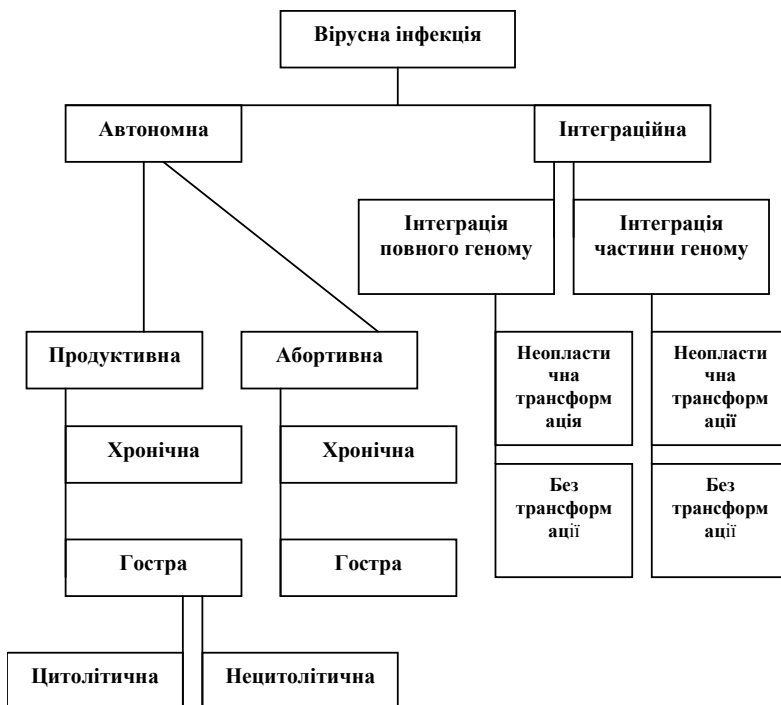


Рис 3.1 Класифікація вірусних інфекцій на рівні клітини

Автономний – тип вірусної інфекції, при якій вірусний геном реплікується незалежно від клітинного геному. Поняття автономії відносне, воно обмежується лише відсутністю фізичного контакту між вірусним та клітинним геномами, хоча їхня взаємодія постійно відбувається в процесі інфекції. Цей тип взаємодії характерний для більшості вірусів тварин.

Інтеграційний – тип вірусної інфекції, при якій вірусний геном частково або повністю інтегрується із клітинним геномом та реплікується разом із ним. Інтеграційна інфекція виникає в

результаті фізичного об'єднання геному вірусу та клітини. При цій формі інфекції геном вірусу реплікується й функціонує як складова частина клітинного геному. Інтеграція може призвести до неопластичної трансформації. Так, трансформація поліомавірусів та їхні онкогенні властивості є результатом експресії вірус специфічних ранніх генів та взаємодії із продуктами специфічних клітинних генів (p 53, pRB). У трансформованих та клітинах пухлин ДНК поліомавірусів інтегрована в геном клітини.

Папіломавірусна ДНК часто, але не завжди присутня в інтегрованому стані, в основному в цервікальних карциномах, у той час як для карциноми шкіри характерна наявність епісомної форми. Онкогенні типи вірусів папіломи людини (ВПЛ) ефективно надають безсмертя багатьом людським культурам клітин. Це є результатом дії генів E6 та E7. E6 приєднується до та деградує клітинний білок p53, а E7 взаємодіє із клітинним білком pRB та іншими спорідненими білками. Взаємодія вірусних онкобілків із клітинними інгібіторами циклінзалежної кінази (p16, p21, p27) також важлива подія в процесі іморталізації.

Продуктивна вірусна інфекція завершується утворенням інфекційного потомства, на відміну від абортівної, для якої не характерне утворення інфекційних часток, або вони утворюються в значно меншій кількості, ніж при продуктивній вірусній інфекції. Абортивна інфекція розвивається при проникненні збудника у нечутливі клітини (наприклад, при проникненні вірусу лейкоза корів в організм людини) або в клітини, не здатні забезпечити повний репродуктивний цикл (наприклад, що знаходяться в стадії клітинного циклу G0). Здатність клітин підтримувати вірусспецифічні репродуктивні процеси також пригнічує ІФН.

Отже, умовами виникнення абортівної інфекції:

зараження чутливих клітин дефектним вірусом. Дефектним називається вірус, який не здатний проявити всі генетичні функції, які необхідні для утворення інфекційного потомства.

Слід однак розрізняти терміни «*дефектні віруси*» та «*дефектні вірусні частки*». Дефектні віруси – віруси, що репродукуються лише в присутності вірусу помічника, напр. аденоасоційований вірус (парвовірус) реплікується лише в присутності вірусу-помічника (адено-, або герпесвірусу). Дельта вірус – вірус гепатиту В. Дефектні вірусні частки накопичуються в популяціях багатьох вірусів, особливо при пасуванні їх із високою множинністю інфекції. Дефектні вірусні частки інтерферують при репродукції вірусу з інфекційними вірусними частками, і тому отримали назву дефектних інтерферуючих часток (Ді-частки чи ДІЧ).

1) *зараження чутливих клітин в непермісивних умовах*. У організмі непермісивними є наступні умови: підвищення температури, зміна рН у вогнищі запалення та концентрація іонів, наявність антиметаболітів, інгібіторів тощо; в експерименті – зміна температури інкубації, складу поживного середовища, внесення антиметаболітів та інгібіторів тощо і у результаті, або вірус гине без утворення інфекційних нащадків, або переривається на певному рівні. При зміні непермісивних умов на пермісивні абортівна інфекція перетворюється на продуктивну. Заміна абортівної інфекції на продуктивну може відбутися й за допомогою вірусу-помічника.

2) *зараження нечутливих клітин стандартним вірусом*. Найбільш розповсюджена форма абортівної вірусної інфекції.

Гостра вірусна інфекція – це така форма інфекції, за якої після утворення вірусного потомства клітина або гине, або видужує, і не містить вірусних компонентів. При *хронічній* вірусній інфекції клітини продовжують продукувати вірусні частки, або їх компоненти протягом тривалого часу й передають цю здатність спадково. Частіше хронічну форму набуває абортівна інфекція, оскільки вірусний генетичний матеріал, звичайно, не входить у склад вірусного потомства, а накопичується в клітинах і передається дочірнім клітинам. Одним із факторів, що викликають хронічну інфекцію, є ДІЧ. Такі частки, потрапляючи в клітину разом з інфекційними

вірусними частками, конкурують із ними за фактори продукції й перешкоджають утворенню інфекційного вірусного потомства. У результаті загибель клітин попереджається. При появі в системі нових чутливих клітин у них знову виникає продуктивна вірусна інфекція з утворенням ДІЧ, і такий цикл повторюється знову.

Гостра інфекція, яка завершується загибеллю клітини (лізисом), носить назву *цитолітичної*, а гостра вірусна інфекція, яка безпосередньо не призводить до лізису клітини, і при якій клітина ще може функціонувати впродовж деякого часу, продукуючи вірусні частки, називається нецитолітичною. Віруси, що викликають загибель клітини, називають цитопатогенними, а ураження клітини позначаються як “цитопатичний ефект”.

Характер цитопатичних змін при вірусних інфекціях може бути різноманітним: дегенерація клітин (вакуалізація цитоплазми, пікноз ядер, хромосомні аберації), утворення внутрішньоклітинних тілець-включень, виникання гігантських клітин (полікаріоцити, симпласти). Лізис клітини – кінцева стадія дії цитопатогенних вірусів. Для прояву цитопатогенності вірусу не потрібно відтворення геному та реалізація усієї генетичної інформації.

Нелітична автономна інфекція є характерною для вірусів, що містять зовнішню ліпопротеїнову оболонку і звільняються з клітини шляхом брунькування. Ретро-, отртоміксо-, параміксо-, аренавіруси здатні викликати продуктивну нелітичну інфекцію клітин. Проте у найтипівішому випадку нелітичний характер властивий абортивним інфекціям, коли відсутні або не проявляються генетичні властивості вірусів, необхідні для здійснення цитопатогенних функцій.

Змішана інфекція. У природних умовах розповсюджений феномен змішаної інфекції, при якій клітина заражується двома або декількома різними вірусами. Можливі варіанти взаємодії вірусів у процесі змішаної інфекції:

1. Один з вірусів пригнічує репродукцію іншого, або пригнічується репродукція обох вірусів (інтерференція вірусів).

2. Вірус підсилює репродукцію другого вірусу в результаті комплементатії. Комплементатія може відбуватися між двома спорідненими або неспорідненими вірусами, наприклад між аденовірусом та аденоасоційованим вірусом людини або SV40.

3. Обидва вірусу суттєво не впливають на процес репродукції кожного, проте може відбуватися порушення морфогенезу обох вірусів.

Форми взаємодії вірусів та клітин. При взаємодії вірусу із клітиною можна виділити такі основні типи: цитопатичну, вірусопатичну, алобіофоричну, резистентну та вірусцитопатичну взаємодії.

Цитопатична взаємодія завжди закінчується деструкцією клітини. У процесі взаємодії може утворюватися та тимчасово існувати новий біологічний комплекс вірус-клітини. У цьому комплексі вірусний геном може функціонувати більш або менш автономно, що проявляється переважно в тому, що репродукція вірусного геному здійснюється незалежно від геному клітини. Як правило, у цьому випадку спостерігається продуктивна вірусна інфекція. Але іноді цикл розмноження може перериватися на будь-якій стадії онтогенезу вірусу та повноцінного потомства не утворюється (абортивна інфекція).

При цитопатичній формі спостерігається, як правило, літична інфекція. Деструкція клітин відбувається в ряді випадків після однієї лише адсорбції віріонів або навіть окремих компонентів на поверхні клітини. У цьому випадку говорять про *цитотоксичну* дію вірусу.

При цитопатичній формі взаємодії геном вірусу, звичайно, не інтегрує з геномом інфікованої клітини.

У багатьох випадках зараження клітини вірусом супроводжується швидким (часто вибіркоvim) пригніченням синтезу клітинних макромолекул – ДНК, РНК, білків. На більш пізніх стадіях інфекційного процесу відбувається повне порушення метаболізму клітини, включаючи припинення

дихання, гліколізу, а також будь-яких синтетичних реакцій. Наприклад, інфіковані вірусом клітини втрачають здатність до мітотичного поділу. Поряд із біохімічними та функціональними порушеннями в зараженій вірусом клітині розвиваються морфологічні зміни, які виявляються за допомогою методів світлочутливої мікроскопії (цитопатична дія (ЦПД)).

Віруси можуть викликати розвиток у клітині деструктивних процесів двома шляхами:

- цитопатичною дією ззовні. Цитотоксичну дію можуть викликати позаклітинні віріони чи навіть окремі їх компоненти. При цьому навіть не обов'язково, щоб вірус потрапив у середину клітини. Так, у аденовірусів білок пентон викликає агрегацію та відділення від скла клітин у культурі. А білки, що входять до складу гексонів та фібрил – різко знижують синтез ДНК, РНК та білків як у зараженій, так і в незараженій клітині.

- цитопатичною дією із середини. Деструкція клітин прямо чи опосередковано пов'язана із проникненням та функціонуванням у ній геному вірусу. Зміни метаболізму клітини, що розвиваються в наслідок цього, можуть бути результатом дії одного чи декількох факторів: пригнічення синтезу ДНК, РНК та білків. У процесі вірусної інфекції відбувається зміна субмікроскопічної організації клітини – гіпертрофія та деструкція клітинних органоїдів, формування нових внутрішньоклітинних структур та ін. Деякі із цих структурних пошкоджень клітини викликаються безпосередньо вірусспецифічними білками. Наприклад, структурні білки ентеровірусів беруть участь у розвитку пізніх цитоморфологічних змін.

Причини цитопатичної дії вірусів можна розділи на такі:

- порушення нормальної життєдіяльності клітин у результаті механічного пошкодження клітинних структур вірусними компонентами (дефекти цитоплазматичної мембрани, які виникають у результаті проникнення чи виходу вірусів із клітини);

- руйнування лізосом і вихід їх ферментів у цитоплазму (автоліз клітин);
- виснаження білкових та енергетичних ресурсів клітин за рахунок “перемикання” клітинних ферментів та білок-синтезуючого апарату на синтез вірусспецифічних компонентів;
- специфічне ушкодження вірусом клітинних молекул.

За терміном виникнення ЦПД поділяють на ранню та пізню. Рання ЦПД виявляється в перші години після інфікування (від 3 годин після інфікування клітинних культур вірусом), спричиняється дією структурних елементів вірусів. У цей період ще не відбулося проникнення вірусу в клітину. Даний тип ЦПД морфологічно проявляється в порушенні клітинного моношару, заокругленні клітин, відокремленні їх від скла. Пізня ЦПД виявляється, коли вірус (чи його геном) потрапляє в клітину й, як правило, на кінцевих стадіях репродукції вірусів у клітині. Пізня ЦПД проявляється в утворенні полікаріоцитів і включень. Вирішальну роль у розвитку деструктивних процесів у клітині на пізніх стадіях можуть відгравати й клітинні білки, у тому числі гідролази лізосом. У результаті пошкодження лізосомальної мембрани у цитоплазму виходять різноманітні клітинні ферменти (ДНК-аза, РНК-аза, фосфатаза, протеаза та ін.), що й призводить до швидкого та повного руйнування інфікованої клітини.

Для характеристики деструктивних змін одношарових культур клітин, що заражені різними вірусами, найчастіше використовується робоча класифікація ЦПД (О.Г. Анджапарідзе, 1962):

1 група. Рівномірно розподілена дрібнозерниста деструкція клітин – виникає при ураженні клітин вірусами поліомієліту, Коксакі, ЕСНО, натуральної віспи, грипу тощо.

2 група. Вогнищева дрібнозерниста деструкція клітин із тяжами незмінених клітин між ними – виникає при ураженні клітин вірусами весняно-літнього енцефаліту, вірус хвороби Ауескі (псевдосказу), спумавірусами тощо.

3 група. Осередкові скупчення заокруглених клітин, що нагадують грона винограду – виникає при ураженні клітин аденовірусами.

4 група. Рівномірно-розподілена крупнозерниста деструкція клітин (клітини збільшені в розмірі, заокруглені) – виникає при ураженні клітин вірусом простого герпесу, вірусом В та ін.

5 група. Утворення гігантських багатоядерних клітин – симпластів та синцитіїв – виникає при ураженні клітин вірусами кору, вісповакцини, герпесу та ін. При цьому типі ЦПД відбувається розчинення клітинних оболонок, внаслідок чого цитоплазма сусідніх клітин зливається, утворюючи єдине ціле, у якому (в основному по периферії) розташовані ядра клітин.

Слід розрізняти терміни симпласт та синцитій. Різниця між цими поняттями полягає в тому, що синцитії виникають у результаті часткового злиття цитоплазматичної мембрани клітин, на відміну від повного злиття мембрани при утворенні симпластів. Таким чином, синцитій – це група клітин, які об'єднані між собою протоплазматичними відростками, а симпласти мають загальну масу протоплазми, у якій міститься багато ядер.

При багатьох вірусних інфекціях у клітинах (у ядрі чи цитоплазмі) різних органів та тканин з'являються особливі утворення, які називають *тільцями-включеннями*. Їх класифікують за локалізацією в клітині, вмістом нуклеїнової кислоти, тинкторіальними властивостями та гомогенністю (гомогенні чи зернисті).

Тілецьця-включення локалізуються вибірково. Так, цитоплазматичні включення характерні при віспі (тілецьця Гварнієрі), сказі (тілецьця Бабеша-Негрі), грипі, парогрипі, чумі великої рогатої худоби та ін. При ринотрахеїті великої рогатої худоби, ларинготрахеїті птахів, аденовірусній інфекції, герпесвірусній інфекції (тілецьця Каудрі), ящури розвиваються включення в ядрі. За своєю природою включення можуть бути

місцями утворення вірусних часток (фабрики віріонів – тільця Гварнієрі), скупченням вірусів (тільця Бабеша – Негрі, поліедри), глибокими хроматину (тільця Каудрі).

Особливою формою деструкції клітин є імунний цитолітичний ефект (імунний цитоліз), що розвивається в інфікованих вірусом клітинах під впливом специфічних противірусних антитіл та дії ефекторних лімфоцитів. Існують дві форми імунного цитолізу:

- клітинний-імунний цитоліз. Клітини-мішені, що містять антигени, індуковані вірусом, лізуються під впливом ефекторних Т-лімфоцитів;
- гуморальний-імунний цитоліз. Під впливом специфічних антитіл та комплементу розвивається швидко (декілька хвилин) ураження структур клітини.

Вважають, що імунний цитоліз є одним з основних механізмів, що забезпечують швидку деструкцію (в певних умовах) інфікованих клітин у зараженому організмі та нейтралізацію вірусу. При цьому не спостерігається пікноз та фагоцитоз клітин, а відбувається їх розпад, що призводить до поширення в організмі вірусних та змінених клітинних антигенів. Останнє може сприяти розвитку аутоімунних та імунопатологічних захворювань.

Вірусопатична взаємодія вірусу та клітини характеризується збереженням та розмноженням клітини та деструкцією вірусу. Клітина резистентна до вірусу чи на стадії його адсорбції на поверхні клітини (наприклад, у результаті інактивуючої дії клітинних рецепторів), чи на стадії проникнення вірусу в клітину. В останньому випадку онтогенетичний цикл розвитку вірусу переривається через деструкцію вірусу, що проникнув у середину клітини, у гіпертрофованому фагосомно-лізосомальному апараті клітини. У цьому апараті можуть руйнуватися не лише віруси, що тільки потрапили в клітину, але й і наново синтезовані віріони.

Алобіофорична форма взаємодії (носійство іншого життя) – така форма взаємодії вірусу й клітини, яка характеризується

тривалим (протягом необмеженої кількості пасажів) “співіснуванням” геномів вірусу та клітин, що забезпечує збереження та розмноження цих видів живих істот та фрагментів їх геномів у природі. При цьому один вид – клітина є носієм іншого виду – неклітинної форми життя (вірус) або частини його геному; та навпаки, вірус може зберігати в складі свого геному фрагмент геному клітини.

Розрізняють такі типи алобіофоричної форми взаємодії:

1. *інтегративна* (інтеграція повного геному чи ДНК транскрипту, інтеграція фрагменту геному чи фрагменту ДНК-транскрипту; інтеграція з продукцією повного вірусу; інтеграція з утворенням неповного вірусу чи окремих віруспецифічних антигенів; інтеграція з продукцією “нових” клітинних антигенів; інтеграція без продукції повного вірусу та синтез вірусних чи клітинних антигенів; інтеграція без зміни метаболізму клітини; інтеграція з трансформацією клітини; включення в геном вірусу фрагменту/тів генетичного (хромосомного чи поза хромосомного) апарату клітини)

2. *персистентна* (персистенція із продукцією повного вірусу; персистенція із продукцією «нових» клітинних антигенів; персистенція без зміни метаболізму клітини; персистенція зі зміною метаболізму клітини).

При взаємодії вірусів із клітинами спостерігаються різні патологічні зміни, які зумовлені рядом факторів:

- особливістю структури вірусів;
- швидкістю репродукції вірусу та кількості інфекційних часток у потомстві;
- чутливістю та пермісивністю клітин до вірусів;
- умовами культивування клітин (склад поживного середовища, рН середовища, температурою культивування). На рівні організму це його реакція на зміни клітин та тканин, які були викликані інфекцією.

Патологічні зміни уражених вірусами клітин зумовлені специфічними та неспецифічними процесами. До неспецифічних процесів відносять процеси, обумовлені змінами деяких ланок обміну речовин, зміною проникності цитоплазматичної мембрани, маргинацію хроматину, вакуолізацію цитоплазми, пікноз ядер, хромосомні аберації, а саме:

- дезинтегративне набрякання ядер клітин – феномен збільшення розмірів ядра клітини в результаті стимуляції обміну речовин при вірусній інфекції;
- цитотоксичну дію вірусів – вплив вірусів на клітину, ще до стимуляції

Усі ці зміни відносять до неспецифічної взаємодії вірусів із клітинами, тому що вони не залежать від дози вірусу, розмірів віріонів, типу клітин, характеру утворення включень, тривалості вірусної інфекції.

Специфічні процеси взаємодії вірусу із клітиною включають:

- різноманітні зміни, що проявляються в пригніченні синтетичних процесів, порушенні функціональної активності, пошкодженні структур клітини та її загибелі (ЦПД, утворення включень);
- цитопроліферативний ефект, який, як правило, призводить до трансформації клітин;
- резистентність клітин до вірусів;
- вірусопатичну дію;
- синтез неповноцінних віріонів та вірусних специфічних антигенів (за абортівної інфекції);
- індуктивний вплив (синтез інтерферонів).

Рівні взаємодії вірусів та клітин. Виділяють 5 основних рівнів взаємодії клітин та вірусів: внутрішньоклітинний (молекулярний), клітинний, популяційно-клітинний, взаємодія на рівні багатоклітинного організму та на рівні популяцій макроорганізмів.

Молекулярний (внутрішньоклітинний). На цьому рівні взаємодіють внутрішньоклітинний вірус зі структурними

елементами клітини. Ці взаємини залежать від локалізації вірусу:

Чужорідна для клітини генетична інформація вірусів у залежності від їх природи може локалізуватися у вільному стані, та у фаголізосомному апараті клітини, у цитоплазмі клітини у формі плазміди чи в інтегрованому вигляді із хромосомним чи позахромосомним генетичним апаратом клітини. В останньому випадку геном одного чи декількох ДНК-вмісних вірусів (чи ДНК-транскриптів) може інтегруватися в одну чи декілька ділянок однієї чи декількох хромосом клітини, а також у позахромосомний генетичний апарат клітини (ДНК мітохондрій та центріолей). У виникаючому при такій взаємодії комплексі вірус-клітина відбувається одночасна репродукція двох інтегрованих геномів, що підкоряється загальній регуляції. Так, при дослідженні лімфобластоїдних клітин *Raji*, було встановлено, що вони містять близько 50–60 геномів ВЕБ на клітину й існують у вигляді цитоплазматичних плазмід. Плазмідна ДНК знаходиться під клітинним контролем (синхронна реплікація, відсутність більшості вірусспецифічних функцій).

Клітинний. Визначається властивостями вірусу та клітини. У пермісивних для репродукції вірусу системах, вірус адсорбується й взаємодіє з однією інтерфазною клітиною, чи клітиною, що ділиться, одно- чи багатоядерною клітиною, симпластом чи гетерокаріоном (внутрішньо- чи міжвидовим клітинним гібридом).

Популяційно-клітинний. Визначається взаємодією вірусу з популяцією диплоїдних, клональних чи гетерологічних клітин *in vitro*, з популяцією гетерологічних клітин в органій культурі чи органі багатоклітинного організму.

При таких формах взаємодії можливе пасування вірусів та формування багатьох поколінь вірусів. Основною особливістю вірусної інфекції в клітинній популяції є гетерогенність системи в зв'язку з гетерогенністю вірусних часток та клітин, що входять до складу популяції. Вона проявляється за наявності в популяції

вірусу зрілих, неповноцінних, вегетативних форм, окремих компонентів вірусу, асоціацією вірусів із різних родин. Клітини в кожній клітинній популяції широко варіюють за чутливістю до вірусу, та інфекція може протікати не так, як на клітинному рівні. Наприклад, при ураженні вірусом, що викликає в клітині продуктивну інфекцію, чутливі клітини популяції можуть загинути, і в популяції за рахунок деякої кількості нечутливих клітин може встановитися хронічна інфекція.

Рівень багатоклітинного організму. Репродукція вірусу знаходиться під контролем імунологічних механізмів гуморального та клітинного імунітету макроорганізму. Значну роль у формування резистентності організму до вірусу відграють генетичні фактори – спадковість.

Рівень популяції макроорганізмів. Взаємодія вірусів у популяції людей, ссавців, птахів, комах тощо. Значна роль у формуванні вірусної патології людей належить зоонозам, змінам оточуючого середовища та соціальним умовами життя. Отже, по мірі переходу від найбільш простого – внутрішньоклітинного рівня до найбільш складного – взаємодії вірусів із популяцією макроорганізмів значно збільшується число форм, варіантів та наслідків взаємодії вірусу з хазяїном. Крім того, проблема взаємодії популяцій вірусів та клітин може ускладнюватися за рахунок гетерогенності популяції вірусів та наявності у ній зрілих, неповноцінних форм вірусу та окремих їх компонентів, а також асоціацією неспоріднених вірусів (ко-інфекція, яка може призводити до інтерференції, посиленої репродукції обох вірусів).

Класифікація та загальна характеристика вірусних інфекцій на рівні організму

У результаті взаємодії вірусу та макроорганізму перш за все страждає клітина, у якій вірус розмножується, і при зміні якої потрапляє в наступному в інші клітини макроорганізму. Процеси, що відбуваються на молекулярному та клітинному рівні, а саме взаємодія факторів патогенності вірусів із

клітинними та гуморальними факторами захисту макроорганізму, відображаються на тканино-органному рівні. Тканинна диференціація клітин хазяїна зумовлює специфічність інфекційного процесу та виконує захисну роль, відмежовуючи зони розмноження вірусів. Тому основні риси патогенезу інфекційного процесу формуються на тканинно-органному рівні, відображаючись у наступному на організменному рівні, визначаючи маніфестність проявів інфекційного процесу. Особливості патогенезу та клініка інфекційного процесу на організменному рівні відображаються на перебігу епідемічного процесу на екосистемному, визначаючи характер та інтенсивність реалізації того чи іншого механізму передачі збудника. Таким чином, інфекційний процес характеризується різноманіттям складних взаємодій як на кожному рівні системи, так і між цими рівнями.

В.М. Ждановим та А.Г. Букринською (1986) була запропонована класифікація вірусних інфекцій на рівні організму. Критеріями цієї класифікації є генералізація вірусу, довготривалість інфекції, прояв клінічних симптомів та виділення вірусу в оточуюче середовище (рис.3.2).

Заснована на цих ознаках класифікація є умовною, як і будь-яка інша, оскільки одна форма інфекції може переходити в іншу, вогнищева – в генералізовану, гостра інфекція – в хронічну, латентна – в хронічну та ін.

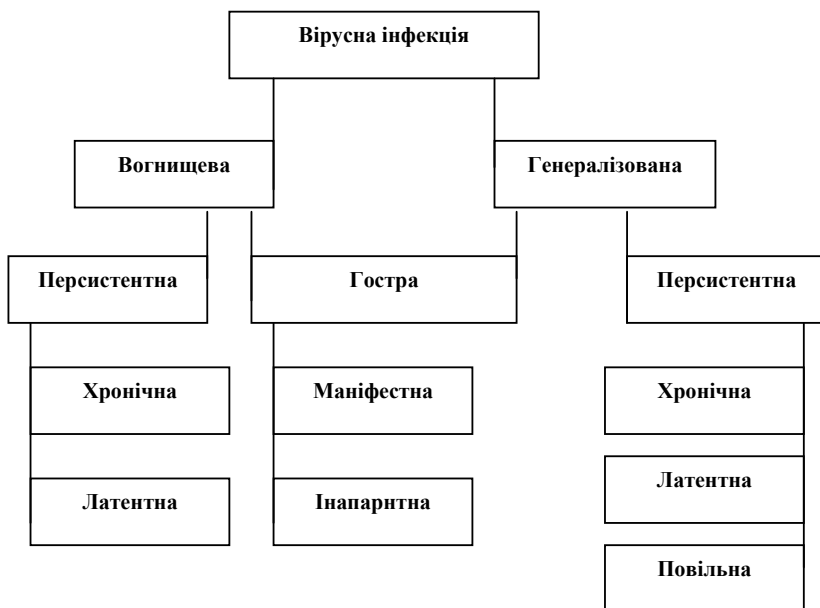


Рис 3.2 Класифікація вірусних інфекцій на рівні організму

Вірусні інфекції можна розділити на дві великі групи:

- *вогнищеві* – дія вірусу проявляється біля вхідних воріт інфекції у зв'язку з його локальною репродукцією (наприклад, риновірусна інфекція, інфекція, викликана РС вірусом тощо);
- *генералізовані* – після обмеженого періоду репродукції вірусу в первинних вогнищах відбувається генералізація інфекції, і вірус досягає чутливих тканин, формуючи вторинне вогнище інфекції (наприклад, кір, натуральна віспа тощо). Порівняльна характеристика вогнищевих та генералізованих інфекцій представлена в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Порівняльна характеристика вогнищевих та генералізованих інфекцій

Властивості	Вогнищеві інфекції	Генералізовані інфекції
Місце патологічного процесу	Вхідні ворота	Системи органів і тканин
Інкубаційний період	Відносно короткий	Відносно довгий
Наявність вірусемії	Рідко	Звичайно
Довготривалість імунітету	Короткотривалий	Як правило довготривалий
Імунні механізми	Секреторні антитіла (IgA), локальний клітинний імунітет	Гуморальні антитіла (IgM, IgG), системний клітинний імунітет

Гостра інфекція – відбувається протягом відносно невеликого проміжку часу, перебіг супроводжується виділенням вірусів в оточуюче середовище. Закінчується елімінацією вірусів з організму. Може протікати як в клінічній (маніфестній), так і в субклінічній (інапарантній) формі. Результатом є загибель організму або повне одужання. Відповідає продуктивному типу інфекції на рівні клітини (гепатит А, грип, реовіруси та ін).

Один й той же вірус може викликати як гостру, так і персистентну інфекцію в залежності від стану організму, насамперед від імунної системи. Наприклад, вірус кору може викликати як гостру інфекцію, так і повільну – підгострий

склерозуючий паненцефаліт. Віруси гепатиту В, аденовіруси та віруси герпесу можуть викликати гостру та персистентну інфекції, тощо (табл.3.3).

Таблиця 3.3

Віруси людини, що можуть призводити до персистентних інфекцій

Вірус	Місце персистенції	Наслідки (хвороба)
Аденовіруси	Аденоїди, мигдалики, лімфоцити	Дані відсутні
Вірус простого герпесу типу 1 та 2	Чутливі та рухливі ганглії	Висипи на обличчі (“лихоманка”), генітальний герпес
Вірус вітряної віспи/ оперізуючого лишая	Чутливі ганглії	Оперізуючий лишай, висипи, постгерпетична невралгія
Вірус Епштейна–Барр	В-лімфоцити, назофарінгеальний епітелій	Лімфома, карцинома
Вірус цитомегалії	Нирки, слинні залози, лімфоцити, макрофаги, клітини строми	Пневмонія
Вірус герпесу людини 6-го типу	Лімфоцити	Менінгоенцефаліт, вторинна інфекція
Вірус герпесу людини 7-го типу	Лімфоцити	Дані відсутні
Вірус герпесу людини 8-го типу	Ендотеліальні клітини, В-лімфоцити	Саркома Капоші, хвороба Кастельмана,

		первинна лімфома серозних порожнин
Вірус гепатиту В	Печінка, лімфоцити	Цироз, гепатоцелюлярна карцинома
Вірус гепатиту С	Печінка	Цироз, гепатоцелюлярна карцинома
Вірус гепатиту D	Печінка	Патології, подібні до тих, що виникають при гепатиті В
Поліомавірус JC	Нирки, ЦНС	Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
Поліомавірус BK	Нирки	Геморагічний цистит
Поліомавірус MS	Клітини карциноми Меркеля	Карцинома клітин Меркеля
Папіломавіруси	Шкіра, епітеліальні клітини	Папілома, карцинома
Парвовірус B19	Клітини-попередники еритроцитів кісткового мозку	Апластичний криз при гемолітичній анемії, хронічна персистентна анемія. водянка плода, красноклітинна аплазія кісткового мозку
Аденоасоційований вірус	Багато тканин організму	Дані відсутні

Віруси Коксакі	Клітини міокарду	Міокрадити
Вірус червоної висипки	ЦНС	Прогресуючий краснушний енцефаліт
Вірус кору	ЦНС (нейрони, гліальні клітини)	Підгострий склерозуючий паненцефаліт
HTLV-1, HTLV-2 (віруси, що викликають Т-клітинні лейкози людини 1 та 2 типу)	Т лімфоцити	Лейкемія
ВІЛ	CD4 ⁺ Т лімфоцити, макрофаги, мікроглія	СНІД
Ендогенні ретровіруси	Усі клітини організму	Дані відсутні

Персистентна інфекція (*persistentia* – впертість, постійність) виникає при довготривалій взаємодії вірусу і організму. Виділяють ряд механізмів, які обумовлюють персистенцію вірусів (табл.3.4).

Таблиця 3.4.

Механізми та фактори персистенції вірусів

1. Низька патогенність вірусів для пермісивних клітин хазяїна (вірус червоної висипки, цитомегаловірус).
2. Неефективна антитільна відповідь організму хазяїна, його толерантність до окремих вірусів (неонатальна інфекція плода людини вірусами гепатиту В, С, D, лімфоцитарного хоріоменінгіту).

3. Неефективні реакції клітинного імунітету (підгострий склерозуючий паненцефаліт – вірус кору).
4. Дефектність інтерференової відповіді (віруси гепатиту В, герпесу, грипу, Коксаки, везикулярного стоматиту).
5. Відсутність усіх форм імунної відповіді (пріони).
6. Інфікування лімфоцитів та макрофагів з продукцією в них вірусних часток (віруси Епштейна–Барр, імунodefіциту людини).
7. Порушення процесів елімінації комплексів антиген-антитіло (віруси гепатиту В, грипу типу А).
8. Пролонгована циркуляція ДІ-часток вірусів (віруси грипу, кору).
9. Формування ts-мутантів та збільшення їх питомої ваги в популяції вірусу (віруси грипу, везикулярного стоматиту, простого герпесу першого типу).
10. Антитілозалежна експансія (вірус імунodefіциту людини).
11. Інтегративні взаємозв'язки вірусів та клітини (віруси гепатиту В, цитомегалії, простого герпесу першого типу, папіломавіруси).

Персистентні інфекції можуть бути латентними, хронічними або повільними.

Латентна інфекція – „прихована” інфекція, що не супроводжується виділенням вірусу в оточуюче середовище. Пов'язана з інтеграцією геному вірусу у геном клітини, з дефектним станом вірусу або з персистенцією субвірусних компонентів (аденовіруси, герпесвіруси, ВІЛ, ВГВ). Під впливом ряду факторів (факторів реактивації) може відбутися активація вірусу, і латентна інфекція може перейти в гостру або хронічну.

Хронічна інфекція – довготривалий патологічний процес з періодами ремісій та загострень (вірус виділяється в зовнішнє середовище). Прикладами хронічних інфекцій є аденовірусні, герпесвірусні інфекції, хронічна форма вірусного гепатиту В, С

та ін. При хронічній інфекції вірус завжди виявляється та часто виділяється, проте захворювання може не проявлятися або бути пов'язаним з імунопатологічними порушеннями.

Хронічні інфекції можна розглядати як гострі інфекції (клінічні або субклінічні), при яких хазяїн втрачає здатність боротися з вірусом; іноді захворювання проявляється в похилому віці в результаті імунопатологічних або неопластичних ускладнень. Різниця між латентними та хронічними інфекціями залежить або від можливостей виявлення вірусу, або має більш суттєві основи, як у випадку герпесвірусів в періоди між рецидивами ендегенного захворювання.

Повільна інфекція – характеризується дуже довгим інкубаційним періодом (місяці та роки), з наступним повільним, але неухильним розвитком симптомів захворювання, які призводять до важких порушень функцій організму і летального наслідку (куру, хвороба Крейцфельда–Якоба, скреїпі, підгострий склерозуючий паненцефаліт, викликаний вірусом кору). При повільних інфекціях кількість вірусу (пріону) в організмі зростає поступово впродовж тривалого часу, що передуж прояву захворювання.

Із самого початку вивчення повільних інфекції усі аспекти цієї проблеми розглядалися як вірусологічні. Лише подальші дослідження стали основою для нового підходу для класифікації повільних інфекцій та їх збудників, в основу якої була покладена природа самих збудників. Тому нині виділяють повільні інфекції, що викликаються вірусами (табл.3.5), та повільні вірусні інфекції, викликані пріонами (табл.3.6.).

Повільні вірусні інфекції, що викликаються вірусами

Нозологічна форма	Збудник
Людина	
Підгострий склерозуючий паненцефаліт	Вірус кору (<i>Paramyxoviridae</i>)
Підгострий післякоровий лейкоенцефаліт	-«-
Прогресуюча вроджена червона висипка	Вірус червоної висипку (<i>Togaviridae</i>)
Прогресуючий краснушний паненцефаліт	-«-
Підгострий герпетичний енцефаліт	Вірус простого герпесу (<i>Herpesviridae</i>)
Підгострий аденовірусний енцефаліт	Аденовіруси h7 та h32 (<i>Adenoviridae</i>)
Прогресуюча багатовогнищева лейкоенцефалопатія	Вірус JC та SV-40 (<i>Polyomaviridae</i>)
Хронічний інфекційний мононуклеоз	Вірус Епштейна–Барр (<i>Herpesviridae</i>)
Цитомегаловірусне ураження мозку	Цитомегаловірус (<i>Herpesviridae</i>)
Кожевніковська епілепсія та прогресуючий бульбарний параліч	Вірус кліщового енцефаліту (<i>Flaviviridae</i>)
Хронічний енцефаліт при імунodefіциті	Вірус поліомієліту та ECHO (<i>Picornaviridae</i>)
Хронічний гепатит	Вірус гепатиту В (<i>Hepadnaviridae</i>) та D (<i>Deltavirus</i>)
Інфекційний гепатит	Вірус гепатиту А (<i>Picornaviridae</i>)
Хронічний гепатит	Вірус гепатиту С (<i>Flaviviridae</i>)

СНІД	ВІЛ (<i>Retroviridae</i>)
Т-клітинна лімфома	HTLV-1 HTLV-2 (<i>Retroviridae</i>)
Сказ	Вірус сказу (<i>Rhabdoviridae</i>)
Лімфоцитарний хоріомеєнінгіт	Вірус лімфоцитарного хоріомеєнінгіту (<i>Arenaviridae</i>)
Тварини	
Вісна/меді	Вірус вісни (<i>Retroviridae</i>)
Інфекційна анемія коней	Вірус інфекційної анемії коней (<i>Retroviridae</i>)
Лімфоцитарний хоріомеєнінгіт мишей	Вірус лімфоцитарного хоріомеєнінгіту (<i>Arenaviridae</i>)
Сказ	Вірус сказу (<i>Rhabdoviridae</i>)
Африканська чума свиней	Вірус африканської чума свиней (<i>Asfaviridae</i>)
Повільна вірусна інфекція мишей	Вірус грипу типу А (<i>Ortomyxoviridae</i>)

Пріони (від англ. *proteinaceous infectious particles*, PrP — інфекційні білкові частки) є особливим класом інфекційних агентів, що викликають невиліковні захворювання ЦНС людини та тварин – губкоподібні енцефалопатії (Табл.3.6.).

Таблиця 3.6.
Агенти губкоподібних енцефалопатій

Назва хвороби	Природний хазяїн	Пріон
Скрепі	Вівці та кози	Пріон скрепі
Трансмісивна енцефалопатія норок	Норки	ТМЕ пріон

Синдром хронічного виснаження	Олені	CWD пріон
Губкоподібна енцефалопатія корів	ВРХ	BSE пріон
Губкоподібна енцефалопатія котів	Коти	FSE пріон
Екзотична енцефалопатія копитних	Ніала та великі куду	EUE пріон
Куру	Людина	Куру пріон
Хвороба Крейтцфельда–Якоба	Людина	CJD пріон
Синдром Герстмана–Штраусслера–Шейнкера	Людина	GSS пріон
Смертельне родинне безсоння	Людина	FFI пріон

Враховуючи можливість реактивації персистуючих вірусів, інтенсифікацію їх репродукції з утворенням повноцінних інфекційних віріонів під впливом екзо- та ендогенних факторів у епідемічному плані їх носії є потенційно небезпечними як джерело збудника інфекції, здатне у будь-який момент стати причиною не лише окремого захворювання, але і спалаху.

Отже, персистенція вірусів є основою ряду механізмів епідемічного процесу, визначаючи збереження джерела збудника інфекції в міжепідемічний період із можливістю його змін, активації та формування при певних інфекціях епідемічно актуальних штамів.

Крім того, використовуючи механізм епідпроцесу, персистуючий вірус, хоча і не так інтенсивно як при гострій інфекції, зберігається в популяції хазяїна, в певних соціально-екологічних умовах, при сприятливих обставинах розширює ареал свого існування.

Поширення вірусів у організмі

Вірус проникає в організм різними шляхами, які визначаються локалізацією чутливих клітин в організмі та механізмом передачі вірусів від одного хазяїна до іншого.

Деякі віруси використовують строго визначений шлях проникнення в організм. Наприклад, ортоміксовіруси, ряд параміксовірусів, коронавіруси, аденовіруси, риновіруси здатні репродукуватися лише в клітинах слизових оболонок дихальних шляхів людини, а, значить, єдиним шляхом їх проникнення в організм є повітряно-краплинний. Інші віруси здатні репродукуватися в різних клітинних системах (політропні). Наприклад, віруси герпеса та натуральної віспи здатні викликати захворювання при внутрішньошкірному, внутрішньовенному, інтраназальному та внутрішньомозковому введенні. Можливі наступні шляхи проникнення вірусу в організм: повітряно-краплинний, аліментарний, трансмісивний, через шкіру, статевий, парентеральний та вертикальний.

На розповсюдження вірусів в організмі впливають такі фактори, як природа вірусів, тропізм вірусів, чутливість хазяїна до вірусу та вірулентність вірусу.

Початок вірусної інфекції та розповсюдження вірусів по організму завжди починається з контакту віріонів з епітеліальними клітинами, які вистилають поверхні тіла. Частина кожної із цих клітин, що стикається з оточуючим середовищем, називається апікальною поверхнею. На відміну від неї базолатеральні поверхні, якими клітини контактують із суміжними та клітинами нижчих шарів. Для цих клітин характерне полярне розташування білків та ліпідів на плазматичній мембрані, результатом чого є формування двох «протилежних» доменів. Руху макромолекул між епітеліальними клітинами заважає тісний контакт між ними, який обмежує клітини біля апікальних боків латеральних мембран. Багато вірусів ініціюють ураження при проникненні в апікальні частини епітеліальних чи ендотеліальних клітин, за рахунок приєднання до поверхневих молекул, специфічних для цих ділянок. Віруси, які проникають у апікальні мембрани

епітеліальних клітин і репродукуються лише в них, можуть передаватися латерально від клітини до клітини навіть без переміщення в інші шари епітеліальних та ендотеліальних клітин. Ці віруси, як правило, викликають локальну інфекцію. В інших випадках щойно утворені віріони транспортуються до базолатеральної поверхні та звільнюються в нижче розташовані шари клітин та тканин, що підсилюють рух вірусів до інших місць реплікації.

Існує багато спеціалізованих шляхів проникнення вірусів до чутливих клітин. Наприклад, деякі епітеліальні тканини містять М клітини (спеціалізовані клітини, що розміщуються над групами лімфоїдних клітин у шлунку – Пейерові бляшки). М клітини приймають участь у передачі речовин у Пейерові бляшки, а деякі віруси, наприклад, поліовіруси чи ВІЛ 1, можуть транспортуватися через них за рахунок механізму, який називається транцитозом. *Трансцитоз* (діацитоз) – специфічний транспорт в мембранній упаковці, завдяки якому відбувається переніс окремих молекул через клітину. Цей механізм, який характерний для деяких видів клітин (наприклад, епітеліальних), об'єднує ознаки екзо- та ендцитозу. За рахунок механізму транцитозу ВІЛ-1 інфікує мобільні клітини (наприклад, дендритних клітин, що представлені в різних тканинах організму) при проходженні через епітеліальний шар клітини. Інші віруси теж можуть досягати нижчерозташованих тканин за рахунок цього механізму.

У середині організму віруси можуть поширюватися за допомогою *клітинного, лімфогенного, гематогенного та нейrogenного* шляхів.

У випадку місцевої інфекції слизових оболонок, як, наприклад, при заразній нежиті, аденовірусній інфекції, відбувається поширення вірусу по респіраторному епітелію. Можлива безпосередня передача від клітини до клітини. Проте швидке охоплення великих ділянок слизової оболонки скоріш за все можливе за рахунок участі поверхневої рідини, яка рухається під дією ворсинок або міжклітинної рідини. Для

ентеровірусів велике значення має інфікування через слизову оболонку кишок.

Лімфогенний шлях. Лімфатичні судини є одним з основних шляхів, по яким вірус поширюється від місця початкової локалізації (шкіра, слизова оболонка дихальних шляхів та ШКТ). Прикладом поширення вірусів по лімфатичній системі є ураження лімфатичних вузлів після підшкірної противіспенної вакцинації, при кору, червоній висипці, інфікування мигдаликів та аденоїдної тканини при аденовірусної інфекції. Інфіковані лімфатичні вузли можуть бути вторинним вогнищем інфекції.

Гематогенний шлях є основним шляхом поширення вірусу в організмі, і вірусемія є звичним симптомом при більшості вірусних інфекцій. У кров віруси можуть надходити із лімфатичної системи, переноситися за допомогою лейкоцитів (табл.3.7), проникати у кровоносні капіляри із первинно інфікованих тканин. Вірусемія підтримується шляхом постійного надходження вірусів у кров або при порушенні механізмів елімінації вірусів із крові. Тривалість знаходження вірусу в крові може визначатися розміром вірусної частки: крупніші вірусні частки швидше видаляються із крові, ніж дрібні, тому вірусемія, звичайно, має місце при ентеровірусних інфекціях. Проте такі відносно дрібні віруси, як тогавіруси менш ніж за одну годину на 90 % виводяться із крові.

Ряд вірусів використовують спеціальні механізми для підтримання тривалої вірусемії. Деякі віруси (наприклад, віруси віспи) мають здатність репродукуватися в клітинах судинного епітелію, звідки безпосередньо потрапляють у кров; багато вірусів фагоцитуються макрофагами (деякі навіть можуть репродукуватися в цих клітинах), які розносять їх по організму та захищають від імунних факторів.

Формування віремії

Тип клітин	Вірус	Тривалість віремії
Моноцити/макрофаги	Вірус денге Вірус червоної висипки Вірус кору Вірус лімфоцитарного хориомеїнігіту ВІЛ ЦМВ Вірус віспи мишей	Гостра Персистентна Гостра Персистентна Персистентна Гостра Гостра
В лімфоцити	Вірус лейкемії мишей ВІЛ	Персистентна Персистентна
Т лімфоцити	ВІЛ HTLV-1, ВІЛ-6, ВІЛ-7	Персистентна Персистентна Гостра
Еритроцити	Вірус Колорадської кліщової гарячки	Гостра
Нейтрофіли	Вірус грипу	Гостра
У вільному стані в плазмі	Поліовіруси Вірус жовтої гарячки Вірус гепатиту В	Гостра Гостра Персистентна

Доставка вірусів макрофагами у лімфатичні вузли може сприяти встановленню інфекції, оскільки при розмноженні вірусів в клітинах лімфоцитів відбувається активне надходження новосинтезованих нащадків в кров. Так, віруси грипу та парагрипу адсорбуються на еритроцитах, віруси кору, паротиту,

герпесу, поліомієліту, кліщового енцефаліту – на лейкоцитах, а деякі віруси здатні репродукуватися в лейкоцитах.

Після проникнення вірусу в кров із первинного місця реплікації, наступні реплікативні події потребують інвазії нових клітин та тканин. Виділяють три основні типи розташування кровоносних судин у тканинах, які визначають шляхи інвазії тканин. У одному випадку тканини багаті на синуси, у яких макрофаги формують частину з'єднання між кровоносною судиною та тканиною. У другому випадку в тканинах ендотеліальні клітини з'єднані із щільною базальною мембраною. В інших випадках у ендотелії знаходиться проміжки (отвори).

Основні типи розташування кровоносних судин у тканинах, що визначають шляхи інвазії тканин

1. Наявність ретикуло – ендотеліальної системи в тканинах печінки, селезінки, кістковому мозку та наднирниках. Тканини печінки, селезінки, кісткового мозку та наднирників характеризуються присутністю синусів із макрофагами. Такі макрофаги утворюють ретикуло-ендотеліальну систему, яка функціонує як фільтр для крові та звільнює чужорідні частки. Ці клітини можуть забезпечувати проникнення вірусів у різноманітні тканини. Наприклад, віруси, що уражують печінку, головний орган фільтрації та детоксикації, як правило, проникають із крові. Присутність вірусів у крові незмінно призводить до інфекції Купферовських клітин – макрофагів, що вистилають синуси печінки. За рахунок транскитозу через Купферовські клітини та ендотеліальні клітини, без реплікації в них, віруси досягають нижче розташованих гепатоцитів. В іншому випадку, віруси можуть репродукуватися в Купферовських клітинах та клітинах ендотелію, і лише після цього уражувати гепатоцити. Інші механізми проникнення вірусів можуть призводити до запалення та некрозу тканини печінки, результатом чого може бути формування гепатиту.

2. Проникнення через тонкий шар ендотеліальних клітин – у ниркових клубочках, підшлунковій залозі, клубовій та товстій

кишках. Деякі тканини позбавлені синусів, а значить макрофаги не приймають участі в інвазії вірусами. Для проникнення в такі клітини, вірус має спочатку приєднуватися до ендотеліальних клітин, звичайно, до ендотелію капілярів чи вен цей процес відбувається у місцях, де швидкість протікання крові низька та найтонший ендотелій. Ендотеліальні клітини не характеризуються високою фагоцитарною активністю, таким чином, вірусні частки проникають в ці клітини за рахунок спеціальних рецепторів. Для збільшення шляхів адгезії, вірус має бути присутній у високій концентрації та циркулювати протягом тривалого періоду. Зрозуміло, що існує конкуренція між адгезією та звільненням вірусів із клітин ендотеліальної системи. За умови приєднання вірусів, що розповсюджуються гематогенним шляхом, до стінок судин, вони можуть проникати в клубочки нирок, підшлункової залози, клубової та товстої кишок. Клітини ендотелію, що формують стінки капілярів із численними отворами (між клітинами є проміжки і вони з'єднані не міцно), дозволяють вірусам чи вірус-інфікованим клітинам проникати в нижче розташовані тканини (напр. поліовірусам). Деякі віруси (ВПГ, вірус жовтої гарячки, вірус кору) проникають через ендотелій за допомогою інфікованих моноцитів чи лімфоцитів. Такий механізм називається *diapedez* (вихід формених елементів крові крізь неушкоджені стінки судин).

3. Наявність щільної основної мембрани (плівки) – основи гемато-енцефалічного бар'єру – у ЦНС, сполучних тканинах, серцевому м'язі, ендотелії капілярів. У деяких частинах мозку виявлено ендотелій капілярів із численними отворами та несуцільну базальну мембрану. До цих високо васкуляризованих сайтів відносять хоріоїдні (судинні) сплетіння (*plexus chorioideus*), що знаходиться у бокових, третьому та четвертому шлуночках. Судинні сплетення III та IV продукують більше ніж 70 % цереброспінальної рідини, що омиває спинний мозок та шлуночки головного мозку. Деякі віруси (вірус епідемічного паротиту, деякі тогавіруси) проходять через ендотелій капілярів

та проникають у строму хлороїдного сплетіння. Звідти віруси за рахунок транцитозу або попередньої реплікації можуть проникати через епітелій у цереброспінальну рідину. Потрапивши в цереброспінальну рідину ці віруси уражують епендімні клітини шлуночків та проникають у нижче розташовані мозкові тканини.

Інші віруси можуть безпосередньо інфікувати чи транспортуватися через ендотелій капілярів (пікорнавіруси, тогавіруси, буньявіруси та парвовіруси). Деякі віруси проходять крізь ендотелій, за допомогою інфікованих моноцитів чи лімфоцитів (ВІЛ, вірус кору, вірус інфекційного паротиту). Підвищення локальної проникності ендотелію капілярів, що викликається, наприклад, вазогенними амінами, підвищує проникнення вірусів у головний та спинний мозок.

Відомо, що вірус Коксакі реплікується в скелетних та серцевому м'язах, а вірус червоної висипки уражує сполучні тканини. Механізм проникнення вірусів у м'язи із крові не є добре вивченим. Проте відомо, деякі віруси Коксакі можуть реплікуватися в культурі ендотеліальних клітин. Ці віруси після репродукції в середині клітин стінок капілярів можуть проникати у клітини м'язів.

Нейрогенний шлях поширення вірусів в організмі. Багато вірусів розповсюджуються з первинних сайтів інфекції через проникнення до локальних нервових закінчень (табл.3.8). Для деяких вірусів (вірус сказу, альфагерпесвіруси) нейрогенний шлях розповсюдження є визначальною характеристикою їх патогенезу. Для інших вірусів (поліовіруси, реовіруси) інвазія нервової системи не є типовою й необхідною для встановлення захворювання, спричиненого даними вірусами. Для цих інфекцій характерними є гематогенний шлях розповсюдження збудника. Інші віруси (вірус паротиту, ВІЛ, вірус кору) можуть реплікуватися в мозку, проте їх розповсюдження відбувається гематогенним шляхом, а не через нейрони.

Можна виділити наступні етапи встановлення інфекції в ЦНС:

1. Проникнення в нейрон через аксон, чутливе закінчення, чи в “тіло” клітини, у залежності від місця інфікування.

2. Транспортування вірусної чи субвірусної частки (нуклеокапсид) у напрямку до “тіла” нейрону, де відбувається реплікація.

3. Реплікація геному.

4. Збірка вірусних часток, які звільняються з інфікованого нейрону направленим способом.

Таблиця 3.8

Поширення вірусів до ЦНС

Шлях розповсюдження	Віруси
Нейрогенний	Вірус поліомієліту, вірус жовтої лихоманки, вірус гепатиту мишей, вірус Венесуельського енцефаліту, вірус сказу, реовірус 3 типу, ВПГ-1, ВПГ-2, вірус псевдосказу
Через нюхові нейрони	Вірус поліомієліту (в експерименті), ВПГ, коронавіруси
Гематогенний шлях	Вірус поліомієліту, вірус Коксаки, аренавіруси, вірус епідемічного паротиту, вірус кору, ВПГ, ЦМВ

Віруси можуть мігрувати по закінченням чутливих чи рухливих нейронів. Вони можуть бути транспортовані в середині аксонів, у цих випадках віруси переміщуються вздовж чутливих закінчень нейрону, досягаючи дорзальних закінчень нервових вузлів, у той час, як ті віруси, що рухаються вздовж рухливих закінчень нейрону досягають рухливих нейронів. Віруси також можуть транспортуватися у внутрішньонервовому просторі чи в інфікованих Шванівських клітинах. Розрізняють антероградний та ретроградний напрямок руху вірусів по нервовим закінченням.

У випадку ретроградного шляху розповсюдження вірус уражує аксон та “рухається” до тіла клітини, де й відбувається реплікація. Новосинтезовані частки потрапляють у наступний нейрон через трансинаптичний контакт. Частки, що проникли у закінчення аксону другого нейрона, ініціюють другий цикл реплікації та розповсюдження. За умов антероградного шляху – вірус уражує дендрити чи тіло нейрона та реплікується. Після цього вірусні частки розповсюджуються до закінчення аксону, де віріони перетинають синапс і проникають у дендрити чи тіло другого нейрона. Там відбувається другий цикл реплікації.

Хоча віруси, що уражують нервову систему завжди є нейротропними, вони здатні уражувати й інші типи клітин.

Поширення вірусу від периферії до ЦНС може відбуватися і без генералізації, обумовленої виходом вірусу в кров, оскільки периферійні нерви та нервові волокна нюхової луковиці потенційно є прямими шляхами поширення

Нюхові нейрони характеризуються незвичайною будовою: вони присутні в нюховому епітелії та їх аксони та закінчення їх аксонів знаходяться в синаптичному контакті з луковичками нюхових нейронів. Волокна нюхового нейрону проходять через кістки черепа через отвори в павутинній оболонці мозку. Деякі віруси, наприклад ВПГ, здатні проникати у ЦНС саме за допомогою цього механізму.

Ольфакторний шлях поширення виявлений в експерименті, але малоімовірний в природних умовах. Так, у мишей, заражених інтраназально вірусом простого герпесу, інфекція поширюється з ольфакторних ділянок слизової до ЦНС двома шляхами. У деяких мишей після масованого зараження клітин слизової та підслизового шару відбувалося проникнення вірусу через решіткову пластинку до мозкових оболонок. У інших випадках зараження ендоневральних та периневральних клітин ольфакторних волокон призводило до інфекції паренхіматозних клітин нюхової луковиці.

Присутність вірусу у ЦНС, як і в інших органах, не обов'язково проявляється як захворювання. Хоча вірус може

досягти ЦНС, хвороба може і не розвинутися, якщо вірус не розповсюдиться по ЦНС і не відбудеться первинне або вторинне пошкодження будь-якої функції ЦНС. У ЦНС, як і в інших органах і тканинах, для зараження клітин, можливо, необхідні особливі клітинні рецептори, розташовані у плазматичній мембрані.

При вивченні вірусних інфекцій нервової системи слід розрізняти поняття нейротропності, нейроінвазивності та нейровірулентності. Нейротропні віруси можуть інфікувати нервові клітини; інфекція може відбуватися через нейрогенний чи гематогенний шлях розповсюдження з первинного місця проникнення. Нейроінвазивні віруси можуть проникати в ЦНС (спинний та головний мозок) після ураження периферійного сайту. Нейровірулентні віруси може викликати захворювання нервових тканин, яке проявляється нейрогенними симптомами та часто закінчується загибеллю організму.

Так, наприклад, ВПГ характеризується низькою нейроінвазивністю ЦНС, проте високою нейровірулентністю. Цей вірус завжди проникає в периферійну нервову систему, проте рідко в ЦНС. Наслідки проникнення вірусу простого герпесу у ЦНС тяжкі, часто смертельні. Вірус епідемічного паротиту характеризується високою нейроінвазивністю проте низькою нейровірулентністю. У більшості випадків інфекція призводить до інвазії ЦНС, проте нейрогенні симптоми помірні. Вірус сказу характеризується високою нейроінвазивністю та високою нейровірулентністю. Цей вірус уражує перефіричну нервову систему та розповсюджується до ЦНС із 100 % летальністю, якщо не забезпечується антивірусна терапія відразу після інфікування.

Тропізм вірусів

В основі тропізму вірусів лежить чутливість до вірусу певних клітин, а значить, тканин та органів. Ця властивість вірусів заражати лише певні клітини називається залежним від хазяїна

обмеженням. Вірулентність не ідентична «залежному від хазяїна обмеженню», однак при деяких інфекціях причини, що обумовлюють вірулентність вірусів, можуть визначити і виникнення інфекції. Наприклад, вірулентність вірусу грипу в різних клітинних системах обумовлена ступенем нарізання попередника гемаглютиніна на дві субодиниці – велику та малу, яке здійснюють клітинні протеази. Це нарізання залежить як від розміру, структури та конформації ділянки білка, так і від наявності та концентрації специфічних клітинних протеаз. При відсутності нарізання інфекція не виникає, а різна його ступінь буде визначати вірулентність вірусу в даній клітинній системі.

Вірулентність вірусу, як було зазначено вище, визначається багатьма факторами організму: вік, стать, конституція, харчування, наявність стресу, природний та набутий імунітет, інтерферон. Ці фактори можуть визначити перебіг інфекцій та її закінчення.

Усі події, що спостерігаються в заражених вірусами клітинах культури, виявляються і в цілому організмі. Проте інфіковані клітини важче виявити в забарвлених препаратах тканини, оскільки інфекція може мати обмежений характер завдяки відсутності чутливості до вірусу у більшості клітин даного органу або захисним механізмам хазяїна. Але деякі цитопатичні зміни у інфікованих клітинах є достатньо важливими для того, щоб бути патогномонічними ознаками деяких вірусних хвороб у людини та тварин, наприклад тільки Негрі при сказі, гігантські клітини Уортина при кору, гігантські клітини при цитомегаловірусній інфекції.

Руйнування заражених клітин безпосередньо внаслідок дії вірусу відіграє безумовно, важливу роль в патогенезі. Проте сублетальні стани (наприклад, «мутне набрякання» клітин ендотелія дрібних судин або клітин мозку) також можуть здійснювати глибокий вплив на функцію органів. Навіть дрібні функціональні порушення в клітинах міокарда або нейронах можуть мати життєве значення. Центральна нервова система у

значному ступені до ранніх ушкоджень, на що вказує, наприклад ранні парестезії при поліомієліті у людини.

Ураження клітин часто є не результатом прямої токсичної дії вірусу, а розвиваються внаслідок імунологічної реакції на продукти вірусної інфекції. Крім того, інтактний організм на відміну від клітин в культурі має систему кровообігу. Циркуляторні порушення, викликані запаленням або вірусним ураженням стінок судин (прямим або непрямим), безумовно вносять свій внесок в патологічну картину, викликаючи набряк, аноксію, крововиливи, інфаркти. У тяжких випадках усі ділянка, кровопостачання якої здійснюється ушкодженою судиною, може некротизуватися.

Шляхи виділення вірусів з організму

Звільнення вірусу з макроорганізму – необхідна ланка інфекційного процесу.

Віруси, що уражують шкіру, кон'юнктиву або слизові оболонки, звичайно, елімінують з ексудатами або секретами з місць ураження. Якщо місцеві ураження супроводжуються швидким некрозом, як при віспі, то вихід вірусу відбувається швидко. Внаслідок некрозу поверхневих клітин слизової оболонки дихальних шляхів при заразній нежиті та грипі віруси звільнюються також швидко. Відносно мала тривалість такої екскреції може бути результатом швидкого порушення чутливості клітин, продукції інтерферону та синтезу антитіл. Екскреція вірусу зі слизової оболонки кишок відбувається повільніше. Екскреція вірусу при генералізованих інфекціях залежить, головним чином, від органів, у яких відбувається остаточна його продукція. Якщо вірус може виділятися декількома шляхами, то один із них переважає.

Віруси можуть виділятися з організму такими біологічними рідинами як: респіраторні секрети (слина та мокротиння), екскременти, кров, сеча, сперма та грудне молоко. Також віруси можуть виділятися при ушкодженні шкіри.

Шлях виділення вірусу з організму реалізується в залежності від його тропізму. Так, дерматропні віруси виділяються з ексудатами й секретами, пневмотропні віруси – з респіраторними секретами, енеротропні – з фекаліями та з мозку загинувших людей, а пантропні віруси – з фекаліями, сечею носовими та іншими ексудатами.

Екскреція зі слиною та мокротинням. При деяких захворюваннях, наприклад, паротиті, вірус екскретується зі слиною, оскільки інфекція локалізується в слинних залозах. Вірус може знаходитися в слині при місцевих ураженнях слизової оболонки роту, зокрема, при простому герпесі, корі, віспі, саме тому слина є важливим фактором зараження. Екскреція вірусу з мокротою має місце при інфікуванні нових хазяїв при респіраторних захворюваннях.

Екскреція з калом. Ентеровіруси часто виявляють в калі, що є наслідком розвитку інфекції слизових оболонок кишківника, а іноді в інших тканинах та органах.

Місце розмноження вірусів, що виділяються з кишківника, може бути різним. Вони можуть виділятися із тканини стінки кишківника, верхніх відділів шлунково-кишківкового або дихальних шляхів, потрапляти в кишківник з жовчю, можливо з панкреатичними секретами.

Поліовірус часто виділяється з тонзиліто-фарингіальної ділянки в гострій стадії хвороби. Деякий час він може виживати в шлунковому соку, пройти крізь шлунок та з'явитися в калі без розмноження в кишківнику. Проте виявлення вірусу в стінках товстої кишки при паталогоанатомічних дослідженнях і значна тривалість кишкової екскреції в осіб, яким увели атенуовані штами, – дають підставу підтверджувати його репродукцію в стінках кишківника.

Різні типи ЕСНО-вірусів можуть викликати генералізовані захворювання з ураженням ЦНС, у таких хворих вірус легко виділяється з калу. Очевидно, генералізація інфекції також відбувається з місця первинної репродукції вірусу в кишківнику. Теж саме можна перебачити й у відношенні екскреції з калом

вірусів Коксакі. Вони виявляються у деяких здорових дітей і зрідка обумовлюють генералізовані захворювання, асептичний менінгіт або герпангіни.

Аденовіруси також можуть виявлятися в калі, хоча вони й викликають ураження кон'юнктиви та верхніх дихальних шляхів. Імовірно, ці віруси потрапляють у кишки при проковтуванні, але також можлива репродукція деяких штамів у стінках кишок, що доведено виділенням їх у дітей, хворих на гастроентерит та мезентеральний аденіт.

При інших генералізованих інфекціях кишки можуть уражатися вторинно, наприклад, при тяжких формах віспи.

Екскреція із сечею. Деякі віруси, зокрема, віспи, викликають специфічне ураження нирок. Окрім того, при генералізованих інфекціях віруси виділяються із сечею впродовж стадії вірусемії. Із сечі виділяються віруси епідемічного паротиту, кору, червоної висипки, Коксакі та ін. Наявність вірусу в сечі під час генералізованих інфекцій може бути наслідком виділення його із крові; і якщо екскреція із сечею більш тривала, то можливо вірус розмножується у клітинах нирок або ділянках сечового каналу.

Очевидно, для поширення цих захворювань екскреція вірусу із сечею не має великого значення, оскільки існують шляхи, за допомогою яких вірус може проникати легше й у більшій кількості.

При гострих генералізованих інфекціях вірус, звичайно, виділяється впродовж гострої фази захворювання, іноді – у період реконвалесценції. Проте при деяких інфекціях його екскреція з місцевих уражень може спостерігатися протягом декількох місяців або років.

При поліомієліті сироваткові антитіла обмежують вірусемію. У більшості випадків вірус з'являється в крові лише на ранніх стадіях паралітичних форм хвороби або перед розвитком паралічу. Екскреція з калом, що продовжується впродовж декількох місяців після появи антитіл, очевидно, є результатом персистенції вірусу у стінках кишок.

При деяких гострих інфекціях слизових оболонок, особливо заразній нежиті та грипі, екскреція вірусу після гострої стадії захворювання зупиняється, що обумовлено швидкою деструкцією та відторгненням інфікованих клітин слизових оболонок, а також появою місцевих противірусних антитіл, що зв'язуються з вірусом грипу та нейтралізують його.

Збірні групи вірусів, що викликають масові інфекції

Тропізм вірусу до певних клітин та органів характерний для більшості вірусних інфекцій. У залежності від ураження тих чи інших органів та тканин розрізняють інфекції шкіри, кишкові, інфекції дихальних шляхів нейроінфекції, тощо.

Респіраторний тракт часто є вхідними воротами інфекції, в одних випадках викликаючи патологічний процес в його верхніх та нижніх відділах, в інших – призводячи до системного захворювання. Гострі респіраторні вірусні захворювання (ГРВЗ) є найпоширенішими захворюваннями і становлять до 90 % усіх інфекційних хвороб. Патогенні для людини респіраторні віруси входять до складу наступних родин: *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Coronaviridae*, *Adenoviridae*, *Herpesviridae*, *Parvoviridae*.

Шлунково-кишковий тракт (ШКТ) можуть уражувати близько 200 збудників, які відносяться до 13 родин вірусів, що здатні до реплікації в тканинах та органах ШКТ: *Adenoviridae*, *Astroviridae*, *Caliciviridae*, *Coronaviridae*, *Flaviviridae*, *Hepadnaviridae*, *Hepeviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Parvoviridae*, *Picornaviridae*, *Reoviridae*, *Togaviridae* та некласифікованого роду *Deltavirus*. При цьому інтродукція вірусів у ШКТ може супроводжуватися різними клінічними синдромами – від інапарантних форм до тяжких захворювань, що закінчуються смертю. Дуже велике значення в патології печінки мають гепатити, що передаються парентеральним шляхом, - гепатити В, С, D, G.

Проникнення вірусів через гематоенцефалічний бар'єр призводить до ураження ЦНС з тяжкими наслідками. Нині відомо близько 85 вірусів, що здатні викликати у людей ураження ЦНС. Ці віруси належать до таких родин: *Arenaviridae*, *Herpesviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Retroviridae*, *Rhabdoviridae*, *Flaviviridae* та *Togaviridae*.

Одним з найбільш актуальних є проблема нових інфекцій та інфекцій, що знову виникають (*emerging-reimerging infections*). Вважають, що вони є непередбачуваними і можуть викликати надзвичайні епідемічні ситуації, боротьба з яким на етапі їх виникнення дуже важка або неможлива.

Шкіряні інфекції. Інтактний епідерміс є непроникним для вірусів. Ушкодження, що охоплюють дерму, пов'язано з розривом лімфатичних судин а, значить, з можливістю поширення інфекції по лімфатичних шляхам. У розповсюдженні вірусів від однієї частини дерми до іншої та від дерми до епідермісу важливу роль відіграють макрофаги.

Будь-який шкірний висип, пов'язаний з вірусною інфекцією називається *екзантемою*. Якщо висип з'являється на поверхні слизових, вона називається *енантемою*. Серед багатьох вірусних інфекцій, більшість супроводжується екзантемою. Кір, червона висипка, герпес, що викликається вірусами простого герпесу та оперізуючого лишая, та парвовірус В19 майже завжди призводять до появи екзантеми.

Майже при усіх вірусних екзантемах, вивчених до тепер, вірус знаходиться в ділянці шкірних покривів. Вважають, що під час віремії вірус розноситься з током крові та потрапляє в шкіру. Існує думка, що екзантема – це результат місцевої шкірної реакції організму хазяїна на вірус.

У людини до місцевих вірусних інфекцій шкіри слід віднести, насамперед, папіломавірусну інфекцію та інфекцію, обумовлену вірусами герпесу першого та другого типів.

Пухлини, що індукуються вірусами. У шкірі можуть розвиватися декілька вірус-індукованих пухлин, причому кожна з них охоплює певний клас клітин.

Папіломи, індуковані вірусом папіломи людини (ВПЛ), обмежуються лише епідермальними клітинами. Розмноження вірусу починається в базальних клітинах, але дозрівання віріонів відбувається лише після того, як клітини кератинізуються.

Після інфікування ВПЛ в клітинах епідермісу порушується нормальний процес диференціювання, особливо це стосується клітин шипуватого шару, в якому спостерігається клональна експансія інфікованих ВПЛ клітин базального шару, які пройшли лише первинну стадію диференціювання. Ця клональна експансія пов'язана з їх трансформацією та наступною малігнізацією. При цьому спостерігається деформація внутрішніх шарів епідермісу та загальне потовщення шкіри. На стадії розвинутої інфекції клітини шипуватого шару епідермісу при переході в зернистий шар виявляються найбільш активними у синтезі вірусних ДНК. В результаті виявляється сильно ураженим зернистий шар епідермісу. Причому експресія пізніх генів (*L1* та *L2*) на цьому етапі відсутня. Вона спотерігається лише на кінцевому етапі диференціювання в роговому шарі, де і відбувається активна збірка зрілих вірусних часток, їх виділення з клітин та брунькування безпосередньо на поверхню шкіри.

Фіброми, викликані поксвірусами міксоми кролів, супроводжуються активною проліферацією фібробластів дерми. При цьому епідермальні клітини можуть бути інфіковані, але вони не проліферують. Ураження, викликані поксвірусом Яба (уражуються мавпи), пов'язані з інфільтрацією та проліферацією макрофагів дерми, тобто вони є гістіоцитомами.

Оскільки вірус простого герпесу (вірус герпесу людини першого та другого типів) є нейродерматропним, він уражує шкіру та слизові оболонки (частіше всього в ділянці статевих органів) і може призводити до ураження центральної нервової

системи (менінгіти, енцефаліти). Крім того, вірус простого герпесу є причиною розвитку кон'юнктивітів та кератитів.

Вірус простого герпесу тривало персистує в організмі та володіє трансформуючими властивостями. Встановлена властивість ВПГ-2 викликати неопластичну трансформацію клітин *in vitro*, що свідчить про небезпеку виникнення вірус індукованих пухлин. Деякі дослідники пов'язують з ним можливість індукувати рак шийки матки.

Етіологічним фактором саркоми Капоші (багато вогнищева злоякісна пухлина судинного епітелію, що уражує шкіру, лімфовузли та практично усі внутрішні органи) є вірус герпесу людини 8-го типу, особливо у осіб з ВІЛ-інфекцією, порушенням протипухлинного імунітету, наявністю антигену HLA-Dr5. Проявляється червоними або фіолетовими бляшками і вузлами та набряком оточуючих тканин. Захворювання часто поєднується з іншими новоутвореннями (хвороба Ходжкіна, лімфосаркома, тощо), а також виникає на в результаті ятрогенного впливу імуносупресивних препаратів. Мультицентричний розвиток, повільна еволюція ідіотипічного типу саркоми Капоші, можливість регресу вогнищ уражень, а також наявність гістологічних ознак запалення при відсутності ознак клітинної атипії дозволяють припустити, що хоча б на початку свого розвитку саркома Капоші є реактивним процесом, а не справжньою саркомою.

Аденовіруси та парвовіруси не викликають уражень шкіри в місці проникнення.

Ураження шкіри при генералізованих інфекціях. Кровоносні судини дерми відіграють головну роль у розвитку висипів, які характерні для багатьох генералізованих вірусних інфекцій. Чутливі нерви дерми є, ймовірно, тими місцями, звідти деякі віруси починають шлях до ЦНС (наприклад, вірус вітряної віспи – оперізуючого лишая). При нападах болю оперізуючого лишая вірус поширюється відцентрово по нервовим волокнам та уражує клітини шкіри базального шару епідермісу.

Слід зазначити, що при штучному ураженні, при внутрішньошкірному або підшкірному введенні, проникнення вірусу відбувається у відносно великому об'ємі рідини, в той час як при природній інфекції він або проникає через пошкодження, що викликане травмою або укусом членистоногих, або потрапляє у шкіру, поширюючись по судинам або нервам при інфекціях, що викликають висип.

Віспа мишей – стандартна модель генералізованої інфекції з висипом. При зараженні природним шляхом вірус проникає через шкірні подряпини або через дихальні шляхи. Доза, достатня для зараження одного лише епідермісу шляхом легкої скарифікації, значно перевищує дозу, необхідну для зараження у тому випадку, коли скарифікація зачіпає дерму. Це, ймовірно, пояснюється тим, що фібробласти та макрофаги дерми значно чутливіші до вірусу ніж епідермальні клітини. У подальшому вірус поширюється по фібробластам та макрофагам дерми, заражує епідерміс та викликає утворення локальних уражень шкіри. Припухлість, що утворюється в місці первинного ураження, є частково результатом неспецифічної реакції на зараження, а частково обумовлена клітинним імунітетом; власне заражені клітини не розмножуються. Вільний вірус, а можливо, й заражені макрофаги проникають у лімфатичні судини дерми, що призводить до генералізації інфекції.

Багато вірусів, що належать до різних таксономічних груп, викликають ураження шкіри при генералізованій інфекції або ж певних ділянок шкіри при зворотних інфекціях (табл.3.9).

Таблиця 3.9

Віруси, що викликають шкірний висип

Таксономічне положення	Наявність висипу	Висип відсутній або не зареєстрований
<i>ДНК-вмісні віруси</i>		
<i>Adenoviridae</i>	Людські аденовіруси 1, 2,	Більшість

	3, 7(?)	аденовірусів
<i>Herpesviridae</i>	Вірус простого герпесу 1, 2 –го типу; вірус вітряної віспи/оперізуючого лишая, вірус Епштейна–Барр, герпесвірус людини 6, 7, 8-го типу	Цитомегаловіруси (дуже рідко)
<i>Iridoviridae</i>	Віруси лімфоцитозу риб	
<i>Asfviridae</i>	Вірус африканської чуми свиней	-
<i>Poxviridae</i>	Більшість	-
<i>РНК-вмісні віруси</i>		
<i>Picornaviridae</i>	Віруси Коксакі А9, А16, А23 (В1, В3, В5), віруси ЕСНО 9, 16, (4, 6, 18), вірус ящура	Більшість вірусів Коксакі, більшість вірусів ЕСНО, поліовіруси, карідовіруси
<i>Caliciviridae</i>	Вірус везикулярної екзантеми свиней	Вірус Норфолк, вірус Саппоро
<i>Togaviridae</i>	Віруси Чикунгунья, О'ньонг-ньонг, Росс–Ривер, вірус червоної висипки	Більшість альфавірусів
<i>Flaviviridae</i>	Вірус західного Нілу, вірус денге	-
<i>Paramyxoviridae</i>	Вірус кору Вірус чуми м'ясоїдних Вірус чуми ВРХ	Вірус парагрипу Вірус епідемічного паротиту Вірус хвороби Ньюкасла
<i>Rhabdoviridae</i>	Вірус везикулярного стоматиту	Вірус сказу
<i>Reoviridae</i>	Реовірус 2	-

<i>Arenaviridae</i>	Вірус Хунін	Мачупо, вірус	Вірус лімфоцитарного хоріоменінгіту
---------------------	----------------	---------------	---

Індивідуальні ураження при генералізованому висипу описуються як плями (макули), папули, везикули та пустули. Тривале локальне розширення субпапілярних судин дерми викликає утворення макули, а при наявності набряку та інфільтрації клітин цієї ділянки макула перетворюється на папулу. Первинне ураження епідермісу звичайно призводить до утворення везикули, утворення виразок та струпів, але ще до утворення виразок везикула може перетворитися на пустулу, якщо присутній значний клітинний ексудат. Вторинне ураження епідермісу може призвести до лущення, а при більш значному ураженні судин дерми – до геморагічного та петехіального (*petechii* – точкові крововиливи у шкіру або слизові оболонки діаметром 1–2 мм) висипу, хоча в генезі цих уражень суттєву роль відіграють також тромбоцитопенія та порушення згортання крові.

Висип при натуральній віспі. Типовим прикладом генералізованої вірусної інфекції з висипом є натуральна віспа. Інкубаційний період при віспі триває в середньому 10–12 днів, після чого з'являються симптоми захворювання. Воно починається раптово: виникає гарячка, головний біль, втрата апетиту, нудота. Може початися продромальний еритематозний висип, і через декілька днів з'являються ознаки ураження шкіри та слизових оболонок глотки (мезофаринкса). Шкірні ураження прогресують від плям до папул, везикул і пустул, які починають підсихати на 10–11 день. У легких випадках хвороби температура знижується відразу після появи висипу, а саме в цей час у сироватці звичайно виявляються антитіла.

Моделі, що використовувалися для дослідження вірусних інфекцій з висипом включали віспу мишей, віспу кролів та натуральну віспу у мавп. Ці поксвірусні інфекції є задовільними моделями натуральної віспи, і, можливо, вітряної, але не таких

хвороб, як кір та червона висипка, при яких первинна взаємодія вірусу та клітини не має цитоцидного характеру.

При вивченні патогенезу віспи мишей було встановлено, що при шкірному зараженні «первинне ураження» у місці введення вірусу, та його прояв (первинна ознака захворювання) відмічало кінець інкубаційного періоду. Тим часом вірус потрапляв через лімфатичні судини спочатку в місцевий лімфатичний вузол, потім в кров'яне русло (первинна віремія), і надалі локалізувався в печінці та селезінці. Після інтенсивного розмноження вірусу в паренхімі печінки та в селезінці розвивалася вторинна віремія, за якою відбувалося виникнення вогнищ інфекції в шкірі та слизових, що викликало появу висипу.

Подібні механізми розвитку висипу описані й при міксоматозі, віспі кролів, менш визначено при віспі овець та канарок. Фенером було зроблено припущення, що аналогічна послідовність подій має місце в інкубаційному періоді при усіх вірусних інфекціях з висипом та, що щось подібне відбувається при усіх гематогенних генералізованих вірусних інфекціях (за винятком місця кінцевої локалізації). Печінка та селезінка, вірогідно, лише зрідка є «центрального вогнищем», як при віспі мишей; при різних вірусних інфекціях роль головного механізму розмноження вірусу, що призводить до віремії, можуть відігравати легені, кістковий мозок, лімфатичні вузли, м'язи або ендотеліальні клітини капілярів.

У деякій мірі вторинна локалізація вірусу при генералізованих інфекціях може визначатися видом віремії, тобто тим, чи вільний вірус в плазмі чи зв'язаний з клітинами. При віспі мишей вірус, скоріш за все, видаляється з крові під час первинної віремії ретикуло-ендотеліальними клітинами печінки та селезінки. Так, більша частина вірусу, введенного мишам внутрішньовенно, швидко видаляється з крові купферовськими клітинами печінки, в яких відразу після зараження виявляється великі кількості антигену. Зараження клітин паренхіми печінки відмічається через 10 годин після інокуляції, і титр вірусу в

печінці наростає ступінчасто, по мірі того як вірус розмножується спочатку в крайових клітинах, а потім послідовно поширюється на все нові групи клітин паренхіми. До 23–30 години майже усі клітини паренхіми стають інфікованими.

У шкірі вірус спочатку заражає ендотелій капілярів та венули дерми, а потім поширюється на епідерміс, в якому розвиваються типові дегенеративні зміни, що призводять до утворення везикул. Вогнищеві ураження при висипі поширюються також на слизову ротової порожнини та верхніх дихальних шляхів. Оскільки тут відсутній ороговілий плоский епітелій, ці вогнища прориваються швидше, ніж ураження шкіри, що визначає їх суттєву роль для передачі інфекції на ранній стадії захворювання. Однією з можливих причин розмноження вірусу саме в шкірі є більш низька температура шкіри. Багато вірусів не можуть добре розмножуватися (показано в культурі клітин та на курячих ембріонах) при температурах, характерних для гарячкових реакцій (38–41 °C).

Інкубаційний період закінчується з появою симптомів захворювання, та при натуральній віспі це співпадає в часі з масованою вторинною віремією. Тяжкість симптомів відповідає рівню віремії, оскільки остання, скоріш за все, відображає інтенсивність розмноження вірусу у внутрішніх органах. Рівень віремії впливає на обсяг вторинного ураження шкіри та слизових, і таким чином, тяжкість висипу.

Загальні симптоми при віспі подібні до таких при багатьох інших інфекційних захворювань. Ці симптоми звичайно пояснюються токсичною та пірогенною дією продуктів руйнування заражених вірусами клітин. Більш вірогідніше, що продромальний висип та раптова поява загальних симптомів, а також наступний розвиток шкірних проявів, має імунологічну основу. На ранній стадії натуральної віспи у сироватці крові присутні розчинні антигени, і ранні симптоми можуть бути обумовлені взаємодією цих антигенів з антитілами, особливо з IgM, в результаті чого утворюються імунні комплекси, що

активують комплемент та запускають цим цілу низку фізіологічних реакцій. При зараженні вірусом вісповакцини типове шкірне ураження не розвивається (навіть при розмноженні вірусу) в тих випадках, коли відсутня імунна відповідь.

Висип при кору. Існує думка, що висип при кору має імунологічний основу. Можлива схема патогенезу така: вірус кору спочатку уражує клітини дихальних шляхів, розмножується в первинно заражених клітинах, але не викликає в них розвиток некрозу; потім вірус переходить в лімфатичні вузли, можливо шляхом міграції заражених альвеолярних макрофагів, як це було показано при аерозольному зараженні мишей вірусом віспи мишей. Тут розмноження вірусу відбувається повільно: показником інфекції лімфоїдної тканини є поява гігантських клітин Уортина. Некроз все ще не характерний для заражених клітин, але невелика кількість вірусу потрапляє в кров і розноситься до епітеліальних поверхонь, включаючи слизову глотки, кон'юнктиву, дихальні шляхи, шкіру і навіть травний тракт та сечовий міхур. Розмноження вірусу не призводить до утворення пошкоджень до тих пір, поки не почнеться загальна імунна реакція в кінці інкубаційного періоду. Вона призводить до руйнування інфікованих клітин та утворення уражень на слизовій, виходу вірусу у зовнішнє середовище та кров, а незабаром і до появи висипу. Ця схема придатна і для патогенезу інших екзантемних захворювань, таких як червона висипка, при яких первинна взаємодія з вірусом не носить цитотоксичного характеру.

Інфекції дихальних шляхів. З точки зору вірусних інфекцій важливими є наступні характеристики дихальної системи:

- наявність миготливого епітелію, клітини якого підтримують розмноження багатьох респіраторних вірусів;
- дифузна тканина та представлена скупченнями лімфоїдна тканина, що синтезує антитіла, які поступають на поверхню епітелію;

- рух війок, що просувають шар слизу вверх по епітелію дихального тракту до глотки, де слиз видаляється при заковтуванні чи відхаркуванні.

Рух слизу під впливом війок – важливий захисний механізм, і припинення цього механізму внаслідок паралічу війок або порушення секреції слизу може викликати резистентність до вірусної інфекції. Віруси, що викликають ураження дихальної системи, ймовірно, поширюються між епітеліальними клітинами, в той час, як віруси, що проникли в організм через легеневу систему, але викликають генералізовану інфекцію або ураження по типу герпангіни, проникають через базальну мембрану в субепітеліальну лімфоїдну тканину.

Інфекції, що локалізуються в дихальних шляхах. У тварин, що живуть угрупованнями, як людина, віруси, що уражують органи дихання, досить чисельні та мають велике значення. Деякі з них проникають в дихальні шляхи, розмножуються та виводяться потім з організму, не викликаючи значних загальних ушкоджень. Інші проникають через дихальні шляхи без видимих місцевих ушкоджень, а потім поширюються по всьому організму, викликаючи генералізовану інфекцію, часто зі вторинним ураженням дихальних шляхів і наступним виділенням вірусу в середовище (табл.3.10).

Таблиця 3.10

Вірусні інфекції дихальних шляхів

Місце локалізації	Таксономічне положення	Віруси
Локалізовані у верхньому відділі дихальних шляхів (нежить, фарингіт тощо)	<i>Adenoviridae</i>	Аденовіруси людини 1–7, 14, 21
	<i>Orthomyxoviridae</i>	Вірус грипу А (людина, птахи, коні), вірус грипу В (людина)
	<i>Paramyxoviridae</i>	Віруси парогрипу

	<i>Coronaviridae</i> <i>Picornaviridae</i>	людини 1–4 (людина, тварини), респіраторно-синцитіальний вірус штами коронавірусів, виділені від людини Близько 100 серотипів риновірусів, віруси Коксакі А 21, В2-В5
Локалізовані у нижньому відділі дихальних шляхів (круп, бронхіт, бронхіоліт, пневмонія)	<i>Adenoviridae</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Orthomyxoviridae</i> <i>Paramyxoviridae</i> <i>Coronaviridae</i> <i>Paroviridae</i>	Аденовіруси людини 1–7, 14, 21 Вірус інфекційного ринотрахеїту ВРХ, вірус ринопневмонії коней, вірус ларинготрахеїту птахів Віруси грипу А та В Віруси парагрипу 1–3, респіраторно синцитіальний вірус, метапневмовіруси Вірус SARS Бокавіруси
Генералізовані інфекції – дихальні шляхи як входні ворота інфекції	<i>Poxviridae</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Poliomaviridae</i> <i>Orthomyxoviridae</i>	Віруси натуральної віспи, віспти мишей, віспи овець, тощо Вірус вітряної віспи/оперізуючого лишаю Вірус поліоміє (миші) Вірус грипу А (чума птахів)

	<i>Paramyxoviridae</i>	Віруси хвороби Ньюкасла, кору, чуми м'ясоїдних, чуми ВРХ, епідемічного паротиту
	<i>Picornaviridae</i>	Вірус ящура

Розглянемо приклади деяких вірусних інфекцій дихальної системи: риновірусну інфекцію, при якій уражується лише верхній відділ дихальних шляхів; грип, при якому розмноження вірусу відбувається як у верхньому, так і в нижньому відділах дихальної системи; віспу мишей, як модельну систему для вірусів, що викликають генералізовану інфекцію без початкового ураження дихальної системи.

Риновірусні інфекції. Помірні захворювання дихальних шляхів типу «застуди» викликається багатьма вірусами, проте риновіруси та коронавіруси мають серед них найбільше значення. Риновіруси у людей викликають гострі респіраторні інфекції, які проявляються гострим ринітом. У дітей раннього віку можливі ускладнення – отит, трахеобронхіт і пневмонія. При зараженні експериментальних тварин риновірусами не описане захворювання, клініка якого еквівалентна застуді у людини, хоча у шимпанзе можна викликати безсимптомну риновірусну інфекцію.

Віруси проникають в організм людини і репродукуються в епітеліоцитах оболонки носу, що супроводжується дегенерацією клітин, розвитком місцевої запальної реакції катарального характеру з повнокров'ям та розширенням судин, помірною лімфомоноцитарною інфільтрацією, різким набуханням, набряком слизової оболонки та значною секрецією.

У ході інфекційного процесу утворюються віруснейтралізуючі антитіла, що зберігаються впродовж багатьох років. Проте постінфекційний імунітет строго

типоспецифічний, тому можливі повторні захворювання, зумовлені іншим серотипом.

Інкубаційний період не перевищує 7 днів, в середньому триває 1–3 дня. Вірус удається виділяти впродовж перших чотирьох днів, але не в період реконвалесценції. Класичні симптоми застуди у людини – значне виділення рідкого водянистого слизу з верхніх відділів дихальних шляхів та наступне утворення густого слизувато-гнійного відділення, яке на пізніх стадіях іноді може бути обумовлене вторинною бактеріальною інфекцією слизових оболонок порожнини носу та придаткових пазух. При легкій застуді активність війок зберігається, але вона може бути порушена на катаральній стадії при тяжкій формі. Первинне вірусне ураження може зробити слизову оболонку більш чутливою до інвазії з боку не досить численної, але різноманітної бактеріальної флори, яка присутня в нормі на слизових оболонках, та застуда може привести до гнійного синуситу, або рідше до отиту.

Грип. Для грипу інкубаційний період становить 1–2 доби. Віруси грипу потрапляють в організм через дихальні шляхи разом з краплинами вологи та частками пилу (механізм передачі – аерозольний). Чим менше розмір крапель, тим глибше вірус проникає у дихальні шляхи. Репродукція вірусу відбувається у клітинах епітелію слизової дихальних шляхів. Завдяки короткому інфекційному циклу вірусу (6–8 год) при потрапленні однієї вірусної частки у верхні дихальні шляхи вже через 8 годин кількість вірусного потомства досягає 10^3 , а наприкінці першої доби – 10^{27} .

У патогенезі грипу можна виділити такі особливості: чітка епітеліотропність вірусу та висока інтенсивність і велика питома вага інтоксикації.

Вірус грипу розмножується в слизових оболонках носа, зіві, гортані, трахеї, бронхів. Ураження слизової оболонки дихальних шляхів є закономірним і постійним явищем, звідси і розвивається патологічна картина грипу.

Клітини миготливого епітелію втрачають ворсинки, набувають неправильної форми, їх цитоплазма стає зернистою. У ряді випадків, особливо на початку захворювання, в їх цитоплазмі спостерігаються дрібні базофільні, багаті на РНК включення з незначним просвітленням навколо. У складі цих включень виявляють віріони та нуклеопротейди клітинного походження. Частина базофільних включень оточена оксифільними ободками, поряд з цим зустрічаються і оксифільні включення як реакція-відповідь на вірус, що проник.

Зв'язок між окремими клітинами епітелію часто руйнується. Частина їх десквамується. Внаслідок цих змін багатошаровий циліндричний епітелій стає рихлим, проте зв'язок клітин з нижчерозташованою тканиною зберігається. Через 2–3 дні після початку захворювання зміни епітеліальної вистілки стають значними, відбувається різке розрихлення епітеліального пласта, клітини починають розташовуватися невідповідно. Часто спотерігається відторгнення поверхневих шарів епітеліальної вистілки із збереженням лише одного–двох базально розташованих рядів клітин.

При більш тривалому перебігу хвороби зміни стають більш вираженими. На цій стадії процесу епітеліальна вистілка дихальних шляхів на значній ділянці злущується. Просвіти частини бронхів виявляються заповненими відторгнутими клітинами бронхіального епітелію, що розташовані поодинокими пластами.

У ділянках слизової оболонки зів та носоглотки, вкритій багатошаровим плоским епітелієм, такі дистрофічні зміни епітелію не спостерігаються. Проте в мигдаликах спостерігається порушення цілісності вистілки, що супроводжується повнокров'ям тканини органу, а іноді незначними, частково лейкоцитарними інфільтратами.

Відносно рано, навіть через декілька днів після появи перших клінічних симптомів захворювання, спостерігаються ознаки регенерації епітелію. Вони полягають у тому, що в окремих

ділянках видні недиференційовані епітеліальні клітини потовщеної форми.

У респіраторних відділах легень при неускладненому грипі на ранніх стадіях хвороби відбувається накопичення аморфних рідких білкових мас. Це поєднується з крововиливами в альвеолах, а у дітей – і з утвореннями гіалінових мембран.

Клітини альвеолярної вистілки, все більше збільшується в розмірі, спочатку мають напівмісячну форму, а потім заокруглюються. На ранніх стадіях в змінних таким чином клітинах міститься антиген вірусу. В подальшому по мірі збільшення розмірів клітин, їх цитоплазма стає зернистою, ядра спочатку стають гомогенними, а потім відбувається їх лізис.

На ділянках з подібними змінами часто, не дивлячись на відсутність бактеріальної мікрофлори, визначають одиночні нейтрофільні лейкоцити, а також альвеолярні макрофаги.

Макроскопічні зміни органів дихання, не ускладнених вторинною бактеріальною інфекцією, незначні. З перших днів хвороби виникає гіперемія слизової оболонки носової порожнини, яка стає рожево-червоною. У носових ходах з'являються слизуваті або слизувато-гнійні маси. У слизовій оболонці під'язичної ділянки гортані, а також трахеї й великих бронхів виявляються розширені дрібні кровоносні судини і точкові крововиливи. Трохи пізніше і в цих ділянках дихальних шляхів виявляється дифузне повнокров'я. Слизова оболонка вкривається мутним слизом. Ступінь враженості такого катарального ларинготрахеїту буває різноманітною. У самій легеневій тканині визначаються помірні повнокров'я, набряк, вогнища гострої еміфіземи.

Вірус грипу, розмножуючись і руйнуючи клітини епітелію, потрапляє не тільки в дихальні шляхи, але й в кров. Вірусемія під час грипу короткочасна. Вірус також виділяють із сечі та спинномозкової рідини хворих.

Важливим патогенетичним початком служать токсичні властивості вірусу. Інтоксикація є одним з найхарактерніших показників вірусної інфекції і надійною ознакою для

диференціації від інших гострих респіраторних вірусних захворювань людини.

Вірус грипу проявляє токсичну дію на судинну та нервову системи. Підвищення проникності судин, ламкість їхніх стінок, порушення капілярного кровообігу спричиняють появу геморагічних явищ у хворих на грип (носові кровотечі, точкові геморагії на шкірі і слизових оболонках, множинні крововиливи в альвеоли та речовину головного мозку). Розвиток геморагічної форми грипу є найчіткішою ознакою глибокого ураження судин. Основний процес відбувається, вочевидь, в діенцефалітній ділянці, де містяться регуляторні механізми вегетативної нервової системи. Значні зміни відбуваються і в симпатичних нервових гангліях.

Окрім впливу на нервову систему, вірус грипу може призводити до некротизації епітелію кишечника. У лімфатичному апараті кишечника спочатку виявляється помірна гіперплазія ретикулоцитів. В подальшому ентероцити, іноді на значних ділянках, некротизуються. Зміни, подібні до вищеописаних, виникають в печінці та підшлунковій залозі. Часто спостерігаються зміни в нирках. Максимальне ушкодження виявляють у дистальних відділів каналців.

Описані зміни і залоз внутрішньої секреції (наднирники, гіпофіз).

Судинні ураження сприяють ранньому приєднанню ускладнень. Грип відкриває ворота для вторинної бактеріальної інфекції, з якою і пов'язують виникнення пневмонії та бактеріального кон'юнктивіту. Вторинне запалення легень розвивається у 15–30 % захворілих на грип на 5–7 день від початку захворювання. Найчастіше причинами бактеріальних пневмоній є пневмококки, гемофільна паличка та стафілококки. Небезпечним ускладненням є бронхіоліт, який в похилому віці і в дітей характеризується тяжким перебігом і може супроводжуватися явищами легеневої недостатності. Як ускладнення трапляється й бронхіт, запалення придаткових пазух носа, мигдаликів, середнього вуха, пієліт.

Ускладнення у вигляді вірусного енцефаліту та менінгіту з'являються внаслідок проникнення вірусу через гемато-енцефалічний бар'єр. Розмноження вірусу в оболонках та тканинах мозку призводять до запалення, внаслідок якого тимчасово порушуються функції головного мозку. Підвищується внутрішньочерепний тиск, з'являються патологічні рефлекси. В цілому грипозний енцефаліт та менінгіт носять доброякісний характер та не призводять до стійких порушень функцій ЦНС.

Іншими ускладненнями при грипі є запалення серцевого м'яза, вірусне ураження кишечника, кон'юнктивіт.

У маленьких дітей, які під час захворювання вживали аспірин може розвинути синдром Рейе (Рея), який проявляється тяжкою блювотою та втратою свідомості, що надалі переходить в коматозний стан. Вагітним, які захворіли на грип, можуть загрожувати викидні. Особливо небезпечно, якщо жінки захворіли на грип у другому та третьому триместрі вагітності. У ряді випадків у людей з ослабленою імунною системою та хворобами легень розвивається так званий "бліскавичний" грип. Така форма грипу характеризується швидким та тяжким перебігом (близько 3 днів) та високою вірогідністю летальних наслідків.

Грип є серйозним потрясінням для організму навіть здорової людини, але для осіб з хронічними захворюваннями він є ще більш загрозливим. Отже, ще одним видом ускладнень є загострення хронічних захворювань (хронічний бронхіт, бронхіальна астма, цукровий діабет, серцева недостатність, пієлонефрит, тощо).

Початкова респіраторна інфекція при віспі мишей. Поксвіруси при шкірному ураженні викликають чітке первинне ураження, але при зараженні через дихальні шляхи, яке має місце при натуральній віспі та віспі кролів первинних уражень не виявляється.

Поширення поксвірусів від первинно інфікованих клітин слизової бронхів відбувається повільно, вірус затримується

базальною мембраною. Дрібні місцеві ураження не проявляють себе ні клінічно, ні епідеміологічно, їх можна виявити лише при вивченні цілої легені за допомогою серійних зрізів. Вірус може переноситися в лімфатичні вузли інфікованими мігруючими альвеолярними макрофагами без його розмноженні в легені; таким чином генералізація інфекції відбувається без утворення первинного ураження.

У мишей, інфікованих аерозолем, що містить частки різного розміру, достатньо великі ураження також розвиваються у верхній частині дихальних шляхів, особливо в слизовій оболонці нюхової області (носові раковини та носова перетинка). Вірус, що виділяється з носу заражених мишей в інкубаційному періоді, походить, ймовірно, з цих вогнищ ураження.

Немає точних даних про ранню стадію зараження людини вірусами вітряної віспи, кору, епідемічного паротиту, червоної віспи, натуральної віспи. Епідеміологічні дані вказують на те, що зараження відбувається через дихальні шляхи, але вірус не викликає уражень та не виділяється з них до тих пір, поки не розвивається генералізовану інфекція з ураженнями в роті та у верхній частині дихальних шляхів.

Інфекції травного тракту. Епітелій порожнини рота постійно травмується в процесі пережовування їжі, й ушкоджена його поверхня є вхідними воротами для вірусних інфекцій, серед яких одними з найбільш важливих у людини є простий герпес та герпангіни (інфекція, що викликається вірусами Коксакі).

При генералізованих інфекціях з висипом звичайно спостерігається енантема в ротовій порожнині та стравоході; вона відрізняється від екзантеми на шкірі, оскільки, хоча стравохід та порожнина рота вистелені плоским епітелієм, відсутній ороговілий сухий поверхневий шар. Вірус виділяється з порожнини слизової оболонки при кашлі й зі слиною, що може відігравати суттєву роль при поширенні інфекції. Еритема може

поширюватися ще й на кишечник (наприклад, при тяжкій формі кору).

Слизова глотки містить багато скупчень лімфоїдної тканини, серед яких головні – мигдалики та аденоїди. Вони не мають лімфатичних синусів (як в лімфатичних вузлах); мигдалики зчерчені глибокими борознами (криптами), вкритими епітелієм. Їх значення при вірусній інфекції не зовсім зрозуміле; вірогідно, в них можуть синтезуватися антитіла; вони можуть слугувати вхідними воротами інфекції (наприклад, для поліовірусу); нерідко вони бувають хронічно інфікованими аденовірусами, а іноді і такими вірусами, як цитомегаловірус та вірус простого герпесу.

Як первинна, так і вторинна вірусна інфекція рідко уражує шлунок та дванадцятипалу кишку. Віруси, що потрапляють сюди, швидко інактивуються під впливом кислого середовища, протеолітичних ферментів та жовчі. Тільки ентеровіруси, реовіруси, віруси гепатиту, аденовіруси і парвовіруси можуть вижити в цих умовах та заразити клітини тонкого кишечника. Риновіруси чутливі до кислої реакції середовища, а більшість вірусів, що мають зовнішню оболонку руйнуються солями жовчних кислот.

Клітини епітелію ворсинок тонкого кишечника постійно злущується та заміщуються новими, так що кожні 7–8 днів відбувається повна зміна клітинної популяції. Сполучна тканина, що заповнює серцевину ворсинок та простір між ними (*lamina propria*), містить дрібні секреторні залози, щільну сітку лімфатичних та кровоносних судин, а також вільні макрофаги, лімфоцити та плазматичні клітини. В товщі *lamina propria* присутні також чисельні скупчення лімфоїдної тканини; подекуди вони утворюють крупні скупчення – пейєрові бляшки. Як одиночні, так і агреговані лімфоцити та плазматичні клітини є, мабуть важливими джерелами *IgA*. Специфічні антивірусні антитіла, що продукуються цими клітинами відіграють важливу роль у захисті проти реінфекції кишечника вірусами.

Таблиця 3.11

Вірусні інфекції травного тракту та печінки

Місце локалізації	Таксономічне положення	Віруси
Кишковий тракт	<i>Adenoviridae</i> <i>Picornaviridae</i> <i>Coronaviridae</i> <i>Caliciviridae</i> <i>Paramyxoviridae</i> <i>Astroviridae</i> <i>Reoviridae</i>	Аденовіруси людини та птахів Ентеровіруси (поліовіруси, віруси ЕСНО, Коксакі, тощо), параеховіруси Коронавірус ентериту свиней, вірус трансмісивного гастроентериту свиней Вірус Норволк Віруси інфекційного гастроентериту свиней, гепатиту мишей Вірус хвороби Ньюкасла Астровіруси Ротавіруси
Печінка	<i>Poxviridae</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Picornaviridae</i>	Вірус віспи мишей Віруси Епштейна–Барр (інфекційний мононуклеоз), простого герпесу (діти, миші) Віруси гепатиту качок, гепатиту А

	<i>Arenaviridae</i>	людини Вірус лімфоцитарного хориомеїнігіту
	<i>Coronaviridae</i>	Вірус гепатиту мишей
	<i>Deltavirus</i>	Вірус гепатиту D
	<i>Hepadnaviridae</i>	Вірус гепатиту В людини
	<i>Hepeviridae</i>	Вірус гепатиту E
	<i>Flaviviridae</i>	Вірус жовтої гарячки, вірус гепатиту C
	<i>Reoviridae</i>	Реовірус третього типу (миші)
	<i>Bunyaviridae</i>	Вірус гарячки долини Ріфт

Віруси більшості родів ніколи не викликають первинної інфекції шлунково-кишкового тракту, оскільки вони гинуть при контакті з кислим середовищем шлунка та жовцю дванадцятипалої кишки. Кишечник, проте, може бути інфікованим вторинно при генералізованому ураженні. Єдиними ДНК-вмісними вірусами, які регулярно викликають первинне зараження шлунково-кишкового тракту є аденовіруси.

Аденовірусні інфекції травного тракту. Ураження шлунково-кишкового тракту – викликають типи 40 та 41. Крім того, ці типи аденовірусів здатні призводити до кишкової інвагінації, аденіту очеревини, апендициту.

Інфекційний гастроентерит свиней. Це тяжке захворювання поросят, при якому уражується лише тонкий кишечник. Спочатку уражується тонкий кишечник, причому симптоми розвиваються через добу після перорального зараження. Вірус розмножується в циліндричному епітелію кишки, викликаючи швидку та масову загибель клітин, що призводить до різкого

вкорочення війок. Запальна реакція при цьому не розвивається та війки не оголюються, їх вкорочені залишки вкриті незрілими епітеліальними клітинами. Функціональна втрата значної частини поверхні кишки призводить до тяжкої діареї, зневоднення, дисбалансу сольового обміну, а іноді й до загибелі. Може мати місце віремія. Крім того, вірус виявляється в нирках та в легенях, але це не проявляється жодними симптомами.

Ентеровірусні інфекції. Ентеровіруси є паразитами кишечного тракту. Деякі з них викликають у людини діарею, але частіше інфекція є безсимптомною. Деякі ентеровіруси (поліовірус, деякі віруси Коксакі та ЕСНО) можуть викликати генералізовану інфекцію після проникнення та первинного розмноження в шлунково-кишковому тракті.

Збудник поліомієліту проникає через рот, часто через брудні руки, забруднений посуд та воду. Первинне місце реплікації – лімфоїдні тканини, які пов'язані з ротоглоткою та тонким кишечником. Протягом 1 доби вірус потрапляє до лімфатичних вузлів очеревини, де і відбувається реплікація. Після того вірус проникає через кишковий бар'єр у кров'яне русло. Починається первинна віремія. У ряді випадків вірус проникає через гематоенцефалічний бар'єр та потрапляє в спинний мозок, викликаючи ураження рухової інервації. Вірус поліомієліту – політропний – має здатність репродуватися у двох різних типах клітин: лімфоїдних/епітеліальних у кишечнику та у нейронах ЦНС.

Вірусні гепатити.

Гепатит А. Вірус гепатиту А (рід *Hepatovirus*) є збудником гепатиту А – гострої циклічної хвороби з переважно фекально-оральним механізмом передачі, що характеризується ураженням печінки і, яка проявляється синдромом інтоксикації, збільшенням печінки та жовтяницею.

Джерелом інфекції є хворі з безжовтяничною, субклінічною інфекцією або хворі в інкубаційному, продромальному періоді та початковій фазі періоду розквіту хвороби, у фекаліях яких виявляється вірус гепатиту А або його антигени. Провідний

механізм зараження на гепатит А – фекально-оральний, що реалізується через водний, харчовий та контактнo-побутовий шляхи передачі. Сприятливість до гепатиту А людей, у яких немає імунітету, загальна. Вона має сезонні коливання. Найчастіше захворювання реєструється у дітей старше 1 року (особливо у віці 3–12 років) та у молодих осіб.

Після зараження вірус з кишечника проникає в кров, виникає віремія, яка обумовлює розвиток токсичного синдрому в початковий період хвороби, з наступним потаплинням в печінку. В результаті проникнення та реплікації вірус безпосередньо цитолітично діє на гепатоцити, з подальшим розвитком запальних та некротичних процесів переважно в періпортальній зоні печінкових долей та портальних трактів. Внаслідок комплексних імунних механізмів реплікація вірус припиняється, і він виводиться з організму людини.

Інкубаційний період при гепатиті А становить в середньому 21–28 днів (від 7 до 50 днів). Результат перенесення гепатиту А звичайно сприятливий. Повне видужання спостерігається в 90 % хворих, в інших випадках відзначаються залишкові явища. Летальність не перевищує 0,04 %.

Гепатит А характеризується поліморфізмом клінічних проявів. Розрізняють наступні форми ступеня вираженості клінічних проявів: субклінічну, стерту, безжовтяничу та жвтяничу. За тривалістю перебігу: гостру та затяжну. За ступенем важкості захворювання: легку, середньої важкості та тяжку. Видуження можливо без залишкових явищ та з такими: постгепатитний синдром, ураження жовчовивідних шляхів (дискінезія, холецистит).

Ще одним прикладом вірусу, що викликає розвиток гепатиту і характеризується фекально-оральним механізмом передачі є вірус гепатиту Е (під *Hepevirus*). Клінічний перебіг захворювання легкий, хронізація відсутня. Проте у вагітних жінок у 20 % випадків розвивається тяжка форма захворювання, що протікає з геморагіями, гемоглобулінурією, гострою печінковою недостатністю та 15 %-ю смертністю.

Велике значення в патології печінки мають віруси, що викликають розвиток парентеральних гепатитів В, С, D, G. Щорічно в світі інфікується близько 50 млн. людей, приблизно 3 млрд. є носіями вірусу, гине близько 15 млн. людей.

Гепатит В. Вірусний гепатит В (ВГВ) – одна із найсерйозніших проблем охорони здоров'я у всьому світі у зв'язку із захворюваністю, що безупинно збільшується, негативним впливом на стан здоров'я й працездатність людини через частий розвиток несприятливих наслідків (хронічний гепатит, цироз печінки, гепатокарцинома) і смертністю як від гострих, так і від хронічних форм інфекції.

Джерело ВГВ інфекції – хворі на гострий або хронічний гепатит В та вірусоносії. Механізм передачі інфекції кровно-контактний. Він реалізується природними або штучними шляхами – парентеральним, статевим, від матері до дитини. Реалізації цих шляхів передачі сприяє тривала та інтенсивна вірусемія, часто без ознак розвитку інфекції.

Інкубаційний період від 6 тижнів до 6 місяців, в середньому 60–120 днів. Летальність може досягати 6–12 %.

У механізмі розвитку патологічного процесу при ВГВ виділяють декілька провідних ланок (за В.Ф. Учайкіним): проникнення збудника в організм – зараження; фіксація на гепатоциті та проникнення всередину клітини; розмноження вірусу та виділення його на поверхню гепатоциту та в кров; залучення імунологічних реакцій, направлених на елімінацію вірусу; ураження інших органів та систем; формування імунітету, звільнення від збудника та видужання. Контакт з ВГВ звичайно призводить до самеобмежуваної інфекції. Яка може бути як із клінічними проявами, так і без них. У ряді випадків повного видужання хворих з елімінацією вірусу не настає, і такі особи стають хронічними вірусоносіями. Хронічне вірусоносійство може бути в абсолютно безсимптомній формі (так звані, здорові носії) або ж супроводжуватися розвитком персистуючого й хронічного активного гепатиту В. Ризик тривалого вірусоносійства залежить від ряду причин, з яких

найважливішими є вік, у якому людина заразилася цим вірусом. Для дорослих ризик носійства після гострої інфекції становить 5–10 %, а для дітей грудного віку він може перевищувати 50–90 %. У чоловіків носійство формується частіше, ніж у жінок. Тривала ВГВ – інфекція є чинником ризику розвитку первинної гепатоцелюлярної карциноми. При виході вірусної частки із клітини, добудування внутрішнього ланцюга ДНК припиняється, вірус потрапляє із гепатоцита в кров при гострому ВГВ цей процес звичайно самолімітується. Якщо ДНК вірусу проникає в генوم гепатоциту, то розвивається хронічний гепатит В. Припускають, що невеликі дози *HBsAg* викликають слабе антигенне подразнення, тому легкі й середнетяжкі форми гострого ВГВ частіше хронізуються, ніж важкі.

Вважають, що ураження гепатоциту при ВГВ – результат дії імунної системи на *HBsAg*. На елімінацію вірусу впливає й стан імунної системи макроорганізму. Підвищення рівня трансаміназ пов'язують із пошкодженням гепатоцитів, що містять *HBsAg*, імунокомпетентними клітинами організму. Очищення гепатоциту від вірусу відбувається шляхом його загибелі за рахунок реакції клітинного цитолізу. Антигени вірусу (*HBcorAg*, *HBeAg*, *HBsAg*), що при цьому звільнюються, та специфічні антитіла, що виробляється до них, приводять до утворення імунних комплексів, які фагоцитуються макрофагами й виводяться нирками. Імунні комплекси спричиняють розвиток при ВГВ-інфекції гломерулонефриту, артралгій, артеріїту, шкірних висипань ті ін.

Вірусний гепатит С. Вірусний гепатит С (ВГС), як і вірусні гепатити В та Д, відноситься до антропонозних нетрансмісивних кров'яних вірусних інфекцій. Джерелом інфекції є хворі на гепатит С, насамперед із хронічним плином, і хронічні латентні носії ВГС. Механізм зараження парентеральний, шляхи передачі множинні – штучні й природні. До теперішнього часу точно документовано два шляхи передачі ВГС: парентеральний і вертикальний. Більше 50 % випадків ВГС пов'язують саме з парентеральним механізмом передачі. Результати більшості

досліджень показують малу ймовірність передачі інфекції від жінки, у якої виявлені антитіла до ВГС, до новонародженої дитини (2,8–4,2 %). Передача ВГС статевим шляхом має місце, але відбувається відносно рідко (3–6 %).

Відмінною рисою ВГС є багаторічний торпідний, латентний або малосимптомний перебіг, який здебільшого залишається нерозпізнаним і надалі бурхливо фінішує з розвитком цирозу печінки й первинної гепатоцелюлярної карциноми. Такий плин інфекційного процесу індукують практично всі генотипи ВГС. Є дані про переважні темпи прогресування хронічного плину ВГС-інфекції, викликаной генотипом 1в. Багаторічний плин ВГС-інфекції можна розділити на три послідовні фази – гостру, латентну та реактивації.

ВГС інфікує людину та (в експериментальних умовах) шимпанзе, при цьому виявляючись не тільки в гепатоцитах, але і в гемопоетичних клітках.

Пряма цитотоксична дія вірусу грає, мабуть, незначну роль в патогенезі інфекції ВГС. Це підтверджується тим, що у багатьох хворих на віремію виявляються дуже незначні гістологічні зміни в печінці. Крім того, у хворих з імуносупресією ступінь віремії не корелює із вираженістю пошкоджень гепатоцитів та рівнем трансаміназ.

Гострий гепатит реєструється в 10–20 %, відносно частіше при посттрансфузійному зараженні, ніж при спорадичному. Інкубаційний період становить 6–8 тижнів з можливими коливаннями від 3–4 тижнів до 4–6 місяців і більше. Хронічний гепатит є основною клінічною формою ВГС – інфекції (до 75–80 %). Реєструється переважно у дорослих. При гострій ВГС-інфекції потужна відповідь Т-лімфоцитів сприяє елімінації вірусів, а при хронічній інфекції Т-клітинна відповідь послаблена, або відсутня. При хронічній інфекції спостерігаються дефекти Т-клітинної ланки імунітету (зниження кількості дозрілих Т-лімфоцитів, Т-хелперів-індукторів і імуномодуючого індексу), а також неспецифічної резистентності (зменшення концентрації природних кілерів) на

фоні підвищення вмісту ліпідів та активності неспецифічної естерази в лімфоцитах та здатності лімфоцитарних клітин до проліферації.

Як можливі причини пригнічення імунної відповіді розглядають: блокування процесингу та презентації антигенів; “мімікрія” власних антигенних детермінант; накопичення мутацій “імуного” уникнення; високе вірусне навантаження, в результаті чого розвивається виснаження та порушення функції Т-клітинної ланки.

Інфекції нервової системи. Особливості перебігу інфекцій в ЦНС визначаються анатомічною відмежованістю мозку та його імунологічною “превальованістю”, що обумовлюють відносно рідкісні випадки інфікування ЦНС.

Деякі віруси поширюються по периферійним нервам та досягають клітин ЦНС або дорсальних гангліїв. Чутливі нервові закінчення в шкірі відіграють роль в поширенні вірусів від периферії до центра та від центра до периферії; це вільні нервові закінчення, які проникають в епідерміс не далі гранулярного шару.

Захворювання центральної нервової системи є, як правило, рідкісним явищем, а не нормальний наслідок інфекції; тим не менш багато вірусів, що належить до декількох різних родин, здатні проникати у ЦНС (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Вірусні інфекції центральної нервової системи

Симптом	Таксономічне положення	Віруси
Менінгіт	<i>Poxviridae</i> <i>Herpesviridae</i> <i>Picornaviridae</i>	Віруси вісповакцини (миші, кролі) та ектромелії (миші) Віру простого герпесу 1, 2 Віруси Коксаки В1-6, А7, А9, А23, віруси ЕСНО

	<i>Orthomyxoviridae</i> <i>Paramyxoviridae</i> <i>Arenaviridae</i>	4,6,9,16,30, поліовіруси 1–3, вірус енцефаломіокрадиту Вірус грипу Вірус епідемічного паротиту Вірус лімфоцитарного хоріоменінгіту
Енцефаліт або мієліт	<i>Herpesviridae</i> <i>Poyomaviridae</i> <i>Picornaviridae</i> <i>Togaviridae</i> <i>Orthomyxoviridae</i> <i>Paramyxoviridae</i>	Віруси простого герпесу 1, 2, вірус В, ВВЗ, псевдосказу, хвороби Марека JC (підгострий склерозуючий паненцефаліт) Поліовіруси 1–3, віруси Коксакі А7, вірус енцефаломіокрадиту, вірус Тейлора (миші), хвороби Тешена (свині) Вірус червоної висипки, вірус Венесуельського енцефаломієліту коней, вірус Східного енцефаломієліту коней, вірус Західного енцефаломієліту коней Віруси грипу Віруси епідемічного паротиту, хвороби Ньюкасла, чуми м'ясоїдних, кору (в т.ч. підгострий склерозуючий паненцефаліт)

	<i>Rhabdoviridae</i> <i>Retroviridae</i> <i>Flaviviridae</i>	Вірус сказу Вірус вісни (вівці) Віруси групи кліщового енцефаліту, комплекс вірусів Японського енцефаліту
--	--	--

Проникаючи у нервову систему, вірус розмножується в певних ділянках головного та спинного мозку, судинних сплетеннях та мозкових оболонках. Внаслідок цього можливий розвиток таких неврологічних синдромів, як гострий асептичний (негнійний) менінгіт; гострий енцефаліт та менінгоенцефаліт; гангліоніт (захворювання, пов'язане з ураженнями одного з вузлів симпатичного стовбура) при оперізуючому лишаї та простому герпесі; хронічний інфекційний процес внаслідок повільних інфекцій, обумовлених вірусами та пріонами; енцефаліт при синдромі набутого імунodefіциту (СНІДі); гострий передній поліомієліт.

Деякі представники герпесвірусів уражують клітини ЦНС. Віруси простого герпесу є найбільш поширеною причиною спорадичного летального енцефаліту у людини. Оперізуючий лишай обумовлений активацією латентного вірусу вітряної віспи/оперізуючого лишая, що персистує в клітинах дорсальних гангліїв. Вірус псевдосказу (вірус хвороби Ауескі) може проникати до ЦНС та периферійних нервів у тварин, заражених природним шляхом. Поліомавірус JC виявляється в гліальних клітинах при прогресуючій вогнищевій лейкоенцефалопатії. Серед параміксовірусів людини, що мають здатність розмножуватися в ЦНС, є вірус епідемічного паротиту, який може викликати менінгіт, а іноді енцефаліт, вірус кору, який може уражувати ЦНС при гострій інфекції, а також викликати повільну інфекцію – підгострий склерозуючий паненцефаліт. У тварин дві хвороби, що викликаються параміксовірусами, чума собак та хвороба Ньюкасла у курей, можуть призвести до енцефаліту. Віруси, що найчастіше викликають енцефаліт у

людини, відносяться до родин *Togaviridae* та *Flaviviridae*. Багато з ентеровірусів можуть викликати захворювання ЦНС як рідкісне ускладнення. Віруси ЕЧО та Коксакі можуть викликати менінгіт, а поліовіруси специфічно уражують клітини передніх рогів спинного мозку у невеликої кількості заражених людей.

Вірусний поліомієліт. Вірус поліомієліту уражує нейрони сірої речовини спинного мозку. При паралітичних формах поліомієліту фактично порушується рухова інервація, яка відповідає за рух м'язів. Виникають атрофічні паралічі, частіше нижніх, рідше верхніх кінцівок, у залежності від того який сегмент мозку уражений. Захворювання дуже тяжке, часто призводить до каліцтва. Інкубаційний період 7–14 діб. Поліомієліт висококонтагіозне захворювання, джерело інфекції – хворий з безсимптомною формою. Основний шлях передачі – фекально-оральний, який реалізується контактно-побутовим способом, та аерозольний.

Існує 3 серотипи поліомієліту: серотип Брунгінда, серотип Лансинга та серотип Леон. Серед них серотип Брунгінда відрізняється найбільшою нейровірулентністю, найбільш патогенний для людини та експериментах для мавп; виділяється у 85 % поліомієліту, частіше за все дає паралітичні форми (1 випадок на 100–1000 безсимптомних форм).

У перший тиждень захворювання вірус може знаходитися в навкологлоткових лімфатичних вузлах та зі слизом із зіву при кашлі, чханні може виділятися в оточуюче середовище, заражуючи оточуючих. Протягом 1 доби вірус потрапляє до бризжеїчних лімфатичних вузлів, де і відбувається реплікація. Після того вірус проникає через кишковий бар'єр у кров'яне русло. Починається первинна віремія. У ряді випадків вірус проникає через гематоенцефалічний бар'єр та потрапляє в спинний мозок, викликаючи ураження рухової інервації. Вірус поліомієліту – політропний – має здатність репродуватися у двох різних типах клітин: лімфоїдних/епітеліальних у кишечнику та у нейронах ЦНС. Реплікація вірусу в ЦНС відбувається у сірій речовині, в основному, у моторних

нейронах у передніх рогах спинального та головному мозку. Різні зони лізису утворюються у сірій речовині протягом літчної інфекції та можливо запалення викликається внаслідок гіперімунної відповіді.

Паралітична форма виникає через 4 доби після закінчення малої хвороби. Ступінь паралічу залежить від типу нейронів, які уражуються, та відсотку зруйнованих нейронів. Цей тип спостерігається у дуже малих дітей чи людей похилого віку. У випадку спинального паралічу одна чи більше кінцівок уражуються чи може спостерігатися повний параліч. У випадку бульбарного (уражується довгастий мозок) паралічу уражуються черепні (карніальні) нерви чи респіраторний центр у мозку призводить до паралічу шиї та дихальних м'язів. Не спостерігається втрата чутливості при цьому типі паралічу. Ступінь прояву паралічу може збільшуватися через декілька діб. Параліч може залишитися на усе життя чи може поступово зникати через період від декількох діб до 6 міс. Смертність при “паралітичному” поліомієліті становить 2–3 %. У випадку бульбарного поліомієліту, спостерігається загибель 3/4 пацієнтів, особливо при ураженні дихального центру.

Сказ. Типовим прикладом вірусу, що проникає в ЦНС по нервовим шляхам, є вірус сказу. Майже усі ссавці в більшому чи меншому ступені чутливі до вірусу сказу, але частіше в природних умовах ним заражуються собаки та коти, а також вовки, лисиці, куниці, дикі собаки, гієни, ВРХ. Частіше хворіють молоді тварини. У рукокрилих спостерігається тривале вірусоносійство без клінічних ознак захворювання. Птахи досить стійкі до вірусу сказу. Проте у інфікованої в мозок домашньої птиці, особливо молоді, також розвивається клінічна картина сказу, що закінчується летально.

Вірус сказу знаходиться у слині хворих тварин. При укусах відбувається одночасне ослинення, і вірус крізь пошкоджений шкіряний покрив потрапляє у організм. Велике значення для розвитку інфекції має локалізація укусу. При укусах в обличчя захворювання розвивається у 90 % випадків, в області верхніх

кінцівок – у 63 %, нижніх кінцівок – у 23 %. У середньому захворювання розвивається у 56,6 % випадків. Неушкоджені шкіряні покриви непроникні для вірусу сказу.

Із місця вхідних воріт (рана після укусу, ослинена мікротравма, подряпина) вірус сказу відцентрово прямує по периневральних просторах нервових клітин або ендоневрію шванівських клітин. Встановлено, що швидкість руху вірусу в нервовому стовбурі в напрямку ЦНС становить 3 мм за годину. Розмноження та накопичення вірусу відбувається головним чином у спинному та головному мозку: в нейронах гіпокампа, довгастого мозку, черепних нервів, симпатичних гангліях. Це призводить до виникнення запальних, дистрофічних змін нервової системи. Розмноження вірусу проходить також і у нервових гангліях залозистих органів, особливо в слинних залозах.

Для сказу характерна наявність цитоплазматичних включень – тілець Бабеша–Негрі. Тільця Бабеша–Негрі овальної або кулястої форми, діаметром від 0,25 до 20–25 мкм; мають внутрішню структурованість. Вони виявляються в нейронах амонієвого рогу, зорових буграх, пірамідальних клітинах головного мозку та клітинах Пуркін'є. Особливу увагу слід приділяти виявлення тілець-включень у підщелепних слинних залозах. Виявляються у 90–95 % випадків під час захворювання, декілька рідше – в останні 3–4 дні періоду інкубації.

У залежності від способу та місця введення, концентрації вірусу у суспензії, а також виду тварин інкубаційний період коливається. Найкоротший інкубаційний період спостерігається при укусі голови та кистей рук, більш тривалий при укусі нижніх кінцівок. В середньому тривалість інкубаційного періоду від 8 до 90 діб (10–60). Відмічено, що у тварин він становить 14–20 діб; а у людей – від 8 днів до 1 року. На відміну від “вуличного” вірусу сказу фіксований вірус викликає захворювання у лабораторних тварин з коротшим інкубаційним періодом (4–7 днів). Виділення вірусу зі слиною починається за кілька днів до розвитку клінічних ознак захворювання. Віремія

при сказу переконливо не доведена. Проте вірус сказу у хворих кажанів виділяють з крові, сечі, легеневої тканини, м'язів серця.

Вроджені інфекції. При генералізованих інфекціях з віремією вірус може бути занесений у яйцеклітину або у ембріон. При тяжких вірусних інфекціях це звичайно призводить до загибелі плоду або ембріону. В іншому випадку ембріон може залишитися непошкодженим або органи, що розвиваються, уражуються недостатньо тяжко для летального наслідку, але достатньо сильно для того, щоб виникли вроджені дефекти. При деяких вроджених інфекціях організм, заражений до народження, набуває толерантності до вірусу (табл. 3.13).

У птахів віруси можуть передаватися від матері до заплідненого яйця декількома шляхами. Крім інтегрованої лейковірусної інформації, нащадкам можуть передаватися віріони вірусу пташиного лейкозу. Більшість яєць, що відкладають птахи з віремією, інфіковані, і майже кожна клітина ембріону уражена та продукує вірусні частки. Найбільш вірогідними є наступні шляхи передачі вірусів лейкозу птахів: зараження зародкових клітин яєчника та зараження яйця в проксимальному відділі яйцеводу.

Було показано, що у випадку ураження вірусами лейкозу мишей та молочних залоз мишей відбувається переніс інтегрованого вірусного геному від батьків до нащадків. На додачу до такого вродженого переносу генетичного матеріалу вірусу віремія у матері може призвести до зараження ембріону.

Таблиця 3.13

Приклади деяких вроджених вірусних інфекцій

Родина вірусів	Вірус	Дія інфекції на плід
<i>Poxviridae</i>	Вірус натуральної віспи (людина)	Загибель плоду (аборт)
<i>Herpesviridae</i>	Вірус простого герпесу другого типу (людина)	Тяжке захворювання новонароджених (неонатальний)

	Цитомегаловірус (людина)	герпес) Тяжке захворювання новороджених; ураження мозку та тривала вірусемія у тих, хто вижив
	Вірус вітряної віспи/оперізуючого лишаю	Вітряночний синдром, пневмонія, синдром втрати плоду
	Вірус ринопневмонії коней Вірус герпесу котів	Аборт у коней та мурчаків Гибель плоду (аборт)
<i>Hepadnaviridae</i>	Вірус гепатиту В (людина)	Неонатальна ВГВ- інфекція, хронічний гепатит В
<i>Flaviviridae</i>	Вірус гепатиту С (людини)	Неонатальна ВГС- інфекція, хронічний гепатит
<i>Parvoviridae</i>	В 19 (людина) Вірус H1 (хом'яки) Вірус RV (пацюки)	Водянка плоду, гемолітична анемія, вади розвитку Загибель плоду з дефектами розвитку Загибель та розчинення плоду, гепатит та гіпоплазія мозочку у новонароджених
<i>Retroviridae</i>	ВІЛ Віруси лейкозу птахів (кури)	СНІД Інапаратний перебіг; тривала

	Віруси лейкозу мишей (миші)	віремія, імунологічна толерантність, як наслідок лейкоз (рідко) Інапарантний перебіг; тривала віремія, як наслідок лейкоз (іноді)
<i>Togaviridae</i>	Вірус червоної висипки (людина)	Вроджена червона висипка, пневмонія, інсулінозалежний цукровий діабет, енцефаліт, тощо
<i>Reoviridae</i>	Реовірус першого типу (миші) Реовірус другого типу (миші)	Загибель та розчинення плоду Інапарантний перебіг
<i>Orbiviridae</i>	Вірус синього язика, вакцинний штам (вівці)	Мертвонароджені ягнята, симптоми ураження ЦНС
<i>Papillomaviridae</i>	Віруси папіломи людини	Ювенільний респіраторний папіломатоз
<i>Paramyxoviridae</i>	Вірус кору Вірус епідемічного паротиту	Викидні, вроджений та неонатальний кір Вади розвитку (синдром Дауна, тощо)
<i>Arenaviridae</i>	Вірус лімфоцитарного хоріоменінгіту (миші)	Інапарантний перебіг, тривала віремія; імунологічна толерантність

Іншим прикладом вродженої інфекції у тварин є інфекція, обумовлена вірусом лімфоцитарного хоріоменінгіту (ЛХМ) у мишей. За даними Мімса у ембріонів ранніх стадій розвитку майже усі клітини містили антиген, у більш пізніх ембріонах та у дорослих мишей антиген містили менш 50 % клітин. Проте той факт, що усі клітини були резистентними до суперінфекції ЛХМ при відсутності утворення інтерферону, примусило зробити висновок, що кожна клітина інфікується вірусом впродовж життя.

При більшості вроджених інфекцій вірус переноситься з крові матері до тканин плоду через плаценту, яка слугує фізичним бар'єром для часток вірусу.

Зараження плоду або ембріону вірусами може призвести до різних результатів. Більшість вірусних захворювань матері не впливає на плід. Іноді відбувається аборт (наприклад, при натуральній віспі або при ринопневмонії коней), загибель або розчинення плоду (при парво вірусній інфекції пацюків). В інших випадках ембріон виживає, але виникають вроджені дефекти, викликані порушенням нормального розвитку органів та тканин. Деякі віруси уражують той чи інший орган лише на певній стадії розвитку плоду, а особливо в період морфогенезу цього органу, а іноді віріони особливо легко переходять через плаценту на певних стадіях вагітності. Цитопатогенні віруси, як правило, призводять до загибелі плоду, тоді як при ураженні відносно малопатогенними вірусами (наприклад, вірус червоної висипки) плід виживає, але у нього розвиваються вроджені дефекти.

У людини вірусна інфекція, уражуючи систему фетоплацентарного комплексу, реалізує свою дію через наступні шляхи патогенезу синдрому втрати плоду:

- через внутрішньоутробне інфікування плоду (в тому числі розвиток хромосомних аномалій);
- через порушення в системі місцевого та загального імунітету;

- шляхом ендотеліальних уражень та порушень гомеостазу.

Розглянемо деякі приклади вірусних інфекцій, що призводять до внутрішньоутробного ураження плоду.

Червона висипка. Відомо, що вірус червоної висипки проявляє тератогенний вплив на плід (вроджена червона висипка). Вірус здатний проникати через плаценту і призводити до розвитку персистентної інфекції, що триває і в постнатальному періоді впродовж декількох років. Ця інфекція має генералізований характер і супроводжується появою чисельних форм вродженої патології. Встановлено співвідношення між часом захворювання вагітної жінки та характером ембріопатій: 5-й тиждень вагітності – вроджена червона висипка, 5–7-й – вади серця, 7–8-ий – ураження внутрішнього вуха, 8–9-ий – дефекти розвитку зубів. При ураженні плоду виділяють тріаду симптомів (тріада Грегга): ураження органів зору (катаракти); вади серця та нейросенсорна глухота. Іншими наслідками інфекції є гепатоспленомегалія, тромбоцитопенічна пурпура, синдром затримки розвитку плода, цукровий діабет, мікроцефалія, ураження кісткової тканини, затримка розумового розвитку. Частота уражень плоду залежить від строку вагітності. Захворювання червоної висипки в перші 2 місяця гестації обумовлює появу вроджених вад в 50–60 % випадків, захворювання на 3-м місяці – у 15 % випадків, на 4-му місяці – у 7 % випадків і лише 1 % при інфікуванні після 17 тижнів гестації. При захворюванні на червону висипку великий ризик нерозвинутої вагітності, внутрішньоутробної загибелі плоду, довільних викиднів (близько 15 %), передчасних пологів та мертвонародження. Механізми тератогенної дії вірусу червоної висипки дотепер ще погано вивчений. Проникаючи в плід, вірус викликає порушення мітотичної активності ембріональних тканин та хромосомні зміни. Окрім того, вірус викликає апоптоз клітин, інгібує їх поділ та може порушувати кровопостачання органів плода, що призводить до відставання в

розумовому та фізичному розвитку, мікроцефалії та різних вад розвитку.

Генітальний герпес. Генітальний герпес (ГГ) є одним з найбільш поширених захворювань, що передаються статевим шляхом та найвірогіднішою причиною виразкових уражень геніталій. ГГ найчастіше викликається вірусом герпесу людини II типу (вірус простого герпесу II типу, ВПГ II), але й також вірусом людини I типу (вірус простого герпесу I типу, ВПГ I), – збудником лабіального герпесу. Найтиповішими ускладненнями ГГ при вагітності є неонатальний герпес та підвищений ризик інфікування ВІЛ.

Під час вагітності первинний ГГ в більшості випадків має субклінічний перебіг або взагалі залишається невпізнаним. Хоча іноді на фоні імуносупресії, присутній при вагітності, можуть виникати насправді тяжкі епізоди первинного ГГ. Рецидивуючий герпес під час вагітності може бути невиявленим (клінічно проявляється як рецидивуюча молочниця).

У зв'язку з імуносупресією, що підвищується зі строком вагітності на фоні гестаційного процесу, спостерігається як збільшення рецидивів ГГ, так і частота безсимптомного виділення вірусу.

ВПГ може передаватися плоду внутрішньоутробно, інтранатально (під час пологів) та постнатально. При рецидивуючій інфекції ризик передачі вірусу плоду незначний, оскільки непошкоджена плацента залишається надійним бар'єром на шляху його поширення (5–8 % усіх випадків). Проте при порушенні плацентарного бар'єру ризик внутрішньоутробного інфікування підвищується в декілька разів. Також рідко спостерігається постнатальне зараження плоду (8 %). Більшість випадків інфікування ВПГ спостерігається при природному народженні дитини і становить 90 % усіх випадків неонатального герпесу. Як правило вірус проникає з інфікованих піхвових виділень через очі або носоглотку дитини. Ризик інфікування збільшується, коли до моменту пологів у матері немає достатнього рівня захисних

протівірусних антитіл. Це спостерігається при первинному зараженні на пізніх строках вагітності.

При генералізованій герпетичній інфекції новонароджених уражуються усі органи та в тканинах виникають точкові некрози та запальні вогнища, які виявляються в печінці, надниркових залозах і ЦНС. В печінці, надниркових залозах утворюються фокуси коагуляційного некрозу, сусідні клітини містять внутрішньоядерні включення. Патологічні зміни в ЦНС переважно відбуваються в корі головного мозку; розвивається дифузний енцефалопатичний процес у формі васкулітів, некрозу окремих нервових клітин, проліферації глії.

Розрізняють три основні форми неонатального герпесу:

- дисемінована інфекція: новонароджені з вісцеральними ураженнями, включаючи легені та печінку з або без залученням головного мозку;
- ураження ЦНС (герпетичний енцефаліт);
- локалізована форма (ураження шкіри, очей та роту).

Цитомегаловірусна інфекція. Цитомегаловірусна інфекція є однією з найбільш поширених вроджених інфекцій. При цьому як первинна, так і латентна вірусна інфекція у матері, здатні викликати інфікування та ураження плоду.

У вагітних з гострою цитомегаловірусною інфекцією та реактивацією латентної цитомегаловірусної інфекції великою є вірогідність самозадовільних викиднів, вагітності, що не розвинулася, та внутрішньоутробної загибелі плоду на більш пізніх строках гестації.

Від матері до плоду цитомегаловірус (ЦМВ) може бути переданий антенатально (трансплацентарно), інтранатально та постнатально (через грудне молоко). Ризик вертикальної передачі вірусу плоду при первинній ЦМВ-інфекції під час вагітності становить 30–40 %. При цьому ризик ураження плоду вище при первинному інфікуванні на ранніх строках вагітності. Трансплацентарне інфікування в I триместрі призводить до вад ЦНС – мікроцефалії, гідроцефалії, хоріоретінітам, кальцина там

в головному мозку; блокаді провідних шляхів серця; деформації вушних раковин, тощо.

Трансплацентарне інфікування на більш пізніх термнах може призводити до розвитку прогресуючої жовтухи новонароджених, геморагічного синдрому, гепатоспленомегалії, пневмонії, внутрішньоутробної затримки розвитку плоду.

Гепатит В. Передача вірусу гепатиту В від матері до дитини може відбутися антенатально (під час вагітності), інтранатально (95 % усіх випадків) та в постнатальному періоді. У 2–10 % можлива трансплацентарне інфікування, особливо при наявності різних пошкоджень фетоплацентарного комплексу та інфікування через інфіковане материнське молоко.

Тяжкість перебігу у новонароджених визначається наявністю певних серологічних маркерів у сироватці крові матері та строком вагітності, при якому відбулося інфікування ВГВ. Так, якщо інфікування відбулося в I та II триместрі вагітності, дитина рідко буває інфікованою. Якщо ж гостра фаза захворювання припадає на III триместр, ризик передачі ВГВ плоду становить 70 %. Якщо жінка є носієм HBsAg, то ризик інфікування дитини становить 10–20 %. Якщо, крім того, у матері виявляється HBeAg, це вказує на активну персистенцію вірусу. При цьому ризик інфікування плоду збільшується на 70–90 %. Якщо відбулося інфікування плоду, вірогідність наступної хронізації інфекції може сягати 90 %. Проте у дітей, народжених від матерів з достатнім рівнем імунітету (HBsAg+/анти-HBe), ризик розвитку хронічної інфекції невеликий. Можливою причиною такого високого відсотку розвитку хронічних форм інфекції у новонароджених, що народилися від матерів HBsAg+/HBeAg+, є незрілість імунної системи плоду. При можливому трансплацентарному переході цих антигенів до плоду розвивається вроджена стійкість до ВГВ внаслідок інгібування природних механізмів захисту (клітини Т-супресори).

Парвовірусна інфекція (вірус В19). При інфікуванні вагітних жінок вірусом В19 можливе внутрішньоутробне зараження плоду з розвитком водянки плоду та інших вад розвитку.

При ураженні В19 у кістковому мозку спостерігається аплазія еритроцитів та повний спектр характерних гігантських проеритробластів. Індукція апоптозу підтверджується присутністю в цитоплазмі уражених клітин цитоплазматичних пухирців, крім того можливий безпосередній цитолітичний вплив вірусу на клітини-попередники еритроцитів.

Під час вагітності парвовірусна інфекція реєструється рідко, оскільки хвороба в більшості випадків протікає безсимптомно або не має характерних клінічних проявів. Проте при інфікуванні під час вагітності серонегативних жінок існує великий ризик переривання вагітності та внутрішньоутробного інфікування плода, що відбувається в період віремії. При цьому вірус проявляє тропність до нормобластів плода, що швидко діляться, і викликає тяжку гемолітичну анемію плода, а як наслідок – неімунну водянку та внутрішньоутробну загибель плода. При ураженні серонегативних жінок у 20–30 % випадків інфекція завершується несприятливо для плода. Відсоток загибелі плода 10–15 %. Частіше плід гине, якщо жінка інфікується в перші 18 тижнів вагітності. Проте і в другому триместрі у зв'язку з швидким підвищенням рівня еритроцитів плода та коротким періодом їх життя він стає досить уразливим до парвовірусу. Плід гине через 1–10 тижнів після появи симптомів захворювання у вагітної. У 70–80 % спостережень при серологічному підтвердженні у матері не відмічається пошкоджуючий вплив на плід, що можливо завдяки нейтралізації вірусу швидко синтезованими антитілами. Аномалії плода при парвовірусній інфекції зустрічаються рідко та частіше обмежені різними аномаліями органів зору.

Узагальнення

Віруси є внутрішньоклітинними інфекційними агентами. Увесь реплікативний цикл вірусу відбувається з використанням метаболічних та генетичних ресурсів клітини. Тому патогенез вірусних інфекцій, в першу чергу, слід розглядати на молекулярному та клітинному рівні. Разом з тим, інфекційний процес, викликаний вірусами, розвивається в межах одного або іншого органу або тканини, оскільки більшість вірусів має достатньо високу органну або тканинну тропність. Саме тому характер розвитку внутрішньоклітинних процесів при вірусних інфекціях, з одного боку, визначається, як правило, цитопатичної дією вірусу на клітини даної тканини та органи, а з іншого боку, реакцією внутрішньоклітинних та органних систем захисту від вірусної інфекції. Останні часто мають деструктивний характер та посилюють перебіг захворювання та його наслідки.

Поширення вірусів в організмі може мати локальний або системний характер.

За винятком вірусних уражень, що поширюються по нервовій тканині, вірусна інфекція протікає з вірусемією (віремією). Віремія характеризується ступенем «вірусного навантаження», що безпосередню корелює з ступенем загального токсикозу, тяжкістю стану пацієнта.

Вірусемія призводить до надлишкової секреції лімфокінів ендотеліальними клітинами і ушкодження стінок кровоносних судин з розвитком геморагії, капілярного токсикозу, тканинного геморагічного набряку легень, нирок та інших паренхімних органів. Для ряду вірусів характерна індукція програмованої клітинної загибелі, тобто апоптозу інфікованих клітин.

Багато вірусів уражує імунокомпетентні клітини. Це найчастіше проявляється порушенням функцій та зменшення кількості Т-супресорів, що призводить до реактивації В-клітинного ланцюга імунітету, але зі зниженням функціональних можливостей плазматичних клітин за синтезом

високоафінних антитіл. Одночасно відбувається збільшення вмісту та активації Т-супресорів, а також В-клітин.

Розрізняють латентні форми вірусних інфекцій, при яких віруси тривалий час зберігаються в організмі без клінічних проявів, але під впливом несприятливих факторів можуть реактивуватися та викликати загострення захворювання (більшість вірусів герпесу), а також розвиток повільних інфекцій. Останні характеризуються тривалим інкубаційним періодом (місяці та роки), впродовж якого збудник розмножується, викликаючи усе більш очевидні пошкодження тканин. Захворювання закінчується розвитком тяжких уражень та смертю хворого (підгострий склерозуючий паненцефаліт, ВІЛ-інфекція тощо).

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Які фактори впливають на виникнення, перебіг та завершення інфекційного процесу?
2. Назвіть основні ланки патогенезу вірусного захворювання.
3. Які фактори впливають на вірулентність вірусів? Методи кількісного визначення вірулентності.
4. Назвіть основні типи взаємодії вірусів з клітинами.
5. Цитопатична дія вірусів. Класифікація ЦПД за Анджапарідзе.
6. Форми взаємодії вірусів з клітинами. Приклади.
7. Фактори, що лежать в основі класифікації вірусних інфекцій на рівні організму.
8. Порівняти гострі, персистентні, маніфестні та інапарантні вірусні інфекції.
9. Дайте порівняльну характеристику латентних, хронічних та повільних вірусних інфекцій.
10. Специфічні стадії вірусного патогенезу на рівні організму.
11. Дисемінація вірусів в інфікованому організмі.
12. Класифікація вірусних інфекцій за тропізмом до організму хазяїна. Приклади.
13. Наведіть приклади способів елімінації вірусів з організму хазяїна.
14. Віремія. Пов'язана з клітинами та плазматична віремія. Активна та пасивна віремія.
15. Вплив вірусів на пренатальний розвиток людини.

РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ПРОТИВІРУСНОГО ІМУНІТЕТУ

Загальна концепція імунобіології відображає коеволюційну рівновагу між імунною системою та вірусами з метою забезпечення виживання обох: і вірусу, і хазяїна. Така рівновага, зазвичай, проявляється в зменшенні патологічного ефекту інфікуючого вірусу, а також у посиленні неспецифічних та специфічних механізмів стійкості організму-хазяїна.

Існує три основних сценарії взаємодії вірусу та імунної системи:

1 – імунітет домінує над цитопатичними вірусами, 2 – нецитопатичні віруси домінують над імунною системою, 3 – обидва сценарії тонко збалансовані під час гострої або хронічної інфекції.

На природу взаємодії впливають такі параметри вірусу, як цитопатогенність, швидкість накопичення, тропізм до клітин і тканин, чутливість до інших механізмів стійкості (наприклад, до інтерферонів) та наявність хазяїв. Крім того, важлива й та складова самої імунної системи, яка включає специфічність, швидкість розвитку та тривалість гуморальної та клітинної імунної відповіді разом із неспецифічними ефекторними механізмами, такими як комплемент, цитокіни та фагоцити.

4.1. Роль факторів природної резистентності при вірусних інфекціях

Первинний захист організму від вірусів здійснюється фізичними та хімічними бар'єрами організму таким як: кисла реакція шкіри та слизових покривів, секреті слинних, слюзових залоз. При подоланні цих бар'єрів патоген зустрічається з імунними захисними реакціями. Імунний захист здійснює три основні процеси: **розпізнавання, ампліфікація та контроль** за вірусною інфекцією. Імунітет проти вірусної інфекції здійснюється двома системами – неспецифічного (вродженого,

природного) та специфічного (адаптивного, набутого) імунітету (рис. 4.1).

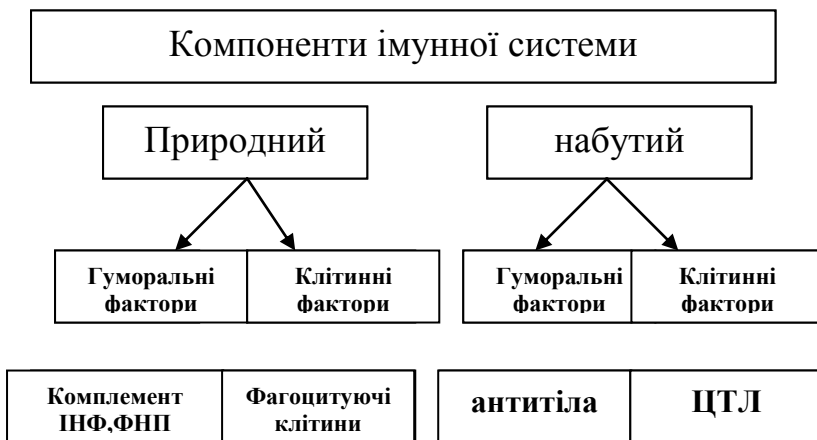


Рис. 4.1 Компоненти імунної системи

Неспецифічний імунітет виступає як перша лінія захисту та як кінцева

її стадія, а набутий виконує проміжні функції специфічного розпізнавання, запам'ятовування чужорідного антигену та підключення потужних факторів природного імунітету на заключному етапі процесу.

Неспецифічні фактори імунітету включають:

- лізоцим, білки гострої фази;
- білкові активатори (цитокіни та інтерферон), які індукують антивірусний стан в інфікованих та неінфікованих клітинах;
- комплекс сироваточних білків – система комплемента, активація якої призводить до лізису вірусінфікованих клітин та вірусних часток;
- цитолітичні лімфоцити – натуральні кілери (НК), які розпізнають та знешкоджують інфіковані клітини;

– макрофаги та нейтрофіли – фагоцитоз корпускулярного антигену, та презентація його лімфоцитам.

Специфічні фактори імунітету – утворення антитіл (В-лімфоцитами) та специфічних Т-лімфоцитів (ЦТЛ).

Неспецифічна система захисту здатна пригнічувати, затримувати або знижувати інтенсивність реплікації вірусів на ранніх етапах розвитку інфекції – до утворення імунних антитіл та **цитотоксичних Т лімфоцитів** (ЦТЛ). Відомо, що ЦТЛ та клітини, що здійснюють реакції **антитіло-залежної цитотоксичності клітин** (АЗЦК), генеруються лише на 5–7 день після проникнення антигену в організм. В той же час як природні цитотоксичні лімфоцити, хоч і не мають тонкої специфічності, генеруються в перші 24 год. після зараження.

Віруси як антигени Вірусні антигени – це продукти вірус-специфічного синтезу, що мають ознаку чужорідності та викликають імунну відповідь. До них відносяться структурні та не структурні вірусні білки. Кожний вірус – це суміш антигенів, які різняться за своєю антигенною активністю. Ділянка антигену, яка розпізнається специфічним лімфоцитом та з якою подальше будуть взаємодіяти антитіла, називають **антигенною детермінантою**. Імунологічна специфічність визначається не всією молекулою антигену, а лише певними ділянками – антигенними детермінантами (епітопами). Специфічність антигену визначається сукупністю детермінант, а його валентність – кількістю однорідних детермінант.

Антигени, що відіграють роль в протівірусному імунітеті, називають протективними (захист організму від інфікування або захворювання).

Унікальна властивість вірусів – облігатний паразитизм – поза чутливої клітини віруси не проявляють властивостей живого організму. Це визначає напрямок механізмів захисту: не знищення збудника, а обмеження його репродукції в чутливих клітинах.

Ступінь вірулентності інфекційного агента – вірусу, з одного боку, та здатність імунної системи хазяїна розпізнавати та

знищувати інфіковані клітини з іншого, є головними факторами, які визначають один з можливих фіналів захворювання: летальний; одужання; установлення персистенції вірусу.

Запалення – важлива складова інфекційного процесу
Запалення – одна з перших реакцій імунної системи на вірусну інфекцію. До симптомів запалення відносять почервоніння та набряк тканини, які свідчать про посилення кровотоку до уражених тканин. У розвитку запальної реакції важливу роль відіграють ейкозаноїди та цитокіни. До перших відносять простагландіни (викликають підвищення температури та розширення кровоносних судин) та лейкотрієни (залучають лейкоцити до вогнища); цитокіни відповідають за взаємодію між лейкоцитами та стимулюють хемотаксис, сприяють загоєнню тканин шляхом знищення патогена. Хоч віруси й не утворюють типових токсинів, однак і віріони, й вірусні компоненти, що накопичуються в уражених тканинах, потрапляючи у кровоток викликають токсичну дію. Не менш токсичні й продукти розпаду клітин. Потрапляння токсинів у кров викликає відповідь організму – лихоманку, запалення, імунну реакцію. Лихоманка – це переважно рефлекторна відповідь на токсини в крові та дія їх на ЦНС.

Якщо лихоманка – загальна реакція організму на вірусну інфекцію, то запалення – це місцева багатокomпонентна реакція. При запаленні відбувається інфільтрація уражених тканин макрофагами, утилізація продуктів розпаду, репарація та регенерація. Одночасно розвиваються імунні реакції – реакції клітинного та гуморального імунітету. На ранніх стадіях інфекції діють неспецифічні кілерні клітини та антитіла класу IgM. Потім вступають у дію основні фактори гуморального та клітинного імунітету. Однак набагато раніше їх, вже в перші години після зараження, починає працювати система інтерферону.

Природа та інтенсивність запалення залежить від виду тканини та від цитопатичної активності вірусу.

Існують три типи цитопатичної дії вірусів: руйнування клітин, співіснування вірусу та клітини (персистентна інфекція) та трансформація клітин.

Прямий цитопатичний ефект, спричинений вірусами, дуже різноманітний. Інфекція цитопатичним вірусом призводить до надмірного пошкодження інфікованих клітин, тому поширення вірусу повинно бути швидко обмежено, якщо «хазяїн хоче пережити інфекцію». Як приклад таких вірусів у людини можна навести нейтотропний поліовірус типу 1, віруси сказу та віспи. Інші віруси, які не індують прямого пошкодження клітин, викликають захворювання, яке є результатом дії імунної відповіді. Прикладами таких слабо цитопатичних вірусів є віруси гепатиту В та С, ВІЛ та вірус лімфоцитарного хоріомеєнігіту мишей. Ці віруси, зазвичай, персистують протягом життя хазяїна та часто передаються від матері через плаценту дитині до народження (ЛХМ) або при пологах (ВГВ, ВГС, ВІЛ).

Цитопатичні віруси також можуть персистувати в організмі хазяїна, але при цьому необхідно, щоб інфекція перейшла у латентний стан у певному типі клітин, щоб вірус зміг ухилитись від імунного нагляду. Більш того, такі віруси не дозволяють імунній системі елімінувати їх з організму. Найвідоміші представники цієї групи є герпесвіруси, які дуже поширені в популяції людини, персистують протягом усього життя в певних типах клітин і час від часу викликають літичну інфекцію (ВПГ, ЦМВ, ВЕБ).

Незважаючи на значні відмінності цитопатичної дії різних вірусів, загалом вони схожі: пригнічення синтезу клітинних макромолекул та виснаження енергетичних ресурсів призводять до загибелі клітини (пошкоджуюча механічна дія при накопиченні часточок на клітинні органели, у тому числі на лізосоми, що провокує руйнування клітини). Так проходять більшість гострих (продуктивних) інфекцій незалежно від структури (віруси герпесу та віспи) та розміру (аденовіруси) віріонів. Пошкодження клітин вірусами, їх загибель та розпад

призводить до переходу вірусної інфекції з клітинного рівня на рівень органів та організму у цілому.

Ступінь залучення організму в інфекційний процес залежить від таких обставин: *кількості загиблих клітин, токсичності вірусів та продуктів розпаду клітин та відповіді організму* (починаючи від рефлекторних до запальних та імунних реакцій). Кількість або величина загиблих клітин впливає на тяжкість інфекційного процесу. Так, наприклад, при грипоznій інфекції чи будуть уражені тільки клітини мерехтливого епітелію верхніх дихальних шляхів або епітелій альвеол, залежить тяжкість перебігу грипу та його наслідки. При вірусному гепатиті В ступінь ураження паренхіми печінки прямо впливає на перебіг захворювання – від безсимптомної інфекції до гострої жовтушної атрофії печінки з летальним результатом.

Роль макрофагів в імунній відповіді Важливу роль в противірусному захисті організму відіграють клітини макрофагально–моноцитарного ряду. Макрофаги приймають участь в захисті організму на всіх стадіях. По–перше, вони здійснюють негайний захист, допоки не відбудеться підсилення імунної відповіді ще до появи ЦТЛ. По–друге, вони викликають активацію Т–клітин, здійснюючи процесинг та презентацію антигену. По–третє, активовані макрофаги виконують ефекторну функцію, викликаючи фагоцитоз, запалення.

Виділяють два механізми, які забезпечують неспецифічну резистентність організму:

зовнішню резистентність – здатність макрофагів інактивувати позаклітинний вірус, пригнічувати вірусну реплікацію в оточуючих клітинах або руйнувати інфіковані клітини;

внутрішню резистентність, для якої характерна здатність макрофагів пригнічувати реплікацію вірусу в самих макрофагах.

На відміну від бактерій віруси більш стійкі до дії ферментів фагоцитів, тому перетравлення відбувається не завжди. Деякі віруси (жовтої гарячки, ендокардиту, гепатиту, простого герпесу) легко інактивуються макрофагами. Для таких вірусів

макрофаги є бар'єром, що перешкоджає поширенню збудника із первинного вогнища інфекції. Інші віруси (ЛХМ, грипу, ЦМВ мишей, лейкозу Раушера, вісповакцини) – резистентні до дії макрофагів. Інші віруси здатні до активної й тривалої репродукції в цих клітинах (Денге, чуми ВРХ, африканської чуми свиней). Якщо вірус розмножується в макрофагах та має цитопатичну активність по відношенню до клітин життєво важливих органів (мозок, печінка) то зазвичай розвивається гостра інфекція із смертельним наслідком. У тих випадках, коли вірус не викликає деструкції фагоцитів та інших клітин хазяїна, формується персистентний тип інфекції. При підвищенні активності макрофагів можлива реактивація вірусу, що персистує в ньому. Персистенція вірусу в клітинах порушує їх функції фагоцитозу, хемотаксису, продукції медіаторів імунної відповіді. При вірусних інфекціях відбувається інтенсивний розпад інфікованих клітин хазяїна під впливом імунних факторів, який може запускати аутоімунний процес з утворенням великої кількості імунних комплексів та розвитком імунокомплексних уражень. Запальна реакція, що розвивається при цьому, може бути проявом імунопатології. Численні віруси запускають аутоімунні запальні реакції, в які, зазвичай, залучаються Т-клітини. Одне з пояснень цього явища є спільність антигенів вірусу з антигенами тканин хазяїна (вірус простого герпесу асоціюють із системним червоним вовчаком) явище, якому знедавна дана назва – молекулярна мімікрія.

4.2 Вірусна інфекція та інтерферон

При зустрічі організму з вірусом саме продукція інтерферону (ІНФ) – розчинного фактору, що синтезується вірус–інфікованими клітинами – є найбільш швидкою реакцією у відповідь на зараження. Системі ІНФ відводять головну роль в одужанні від вірусних хвороб.

ІНФ формує захисний бар'єр на шляху вірусів раніше, ніж специфічні захисні реакції імунітету, стимулюючи клітинну

резистентність, тобто неінфіковані клітини стають непридатними для розмноження вірусу. Тому сучасні методи лікування вірусних захворювань в основному базуються на застосуванні препаратів інтерферону, його індукторів та рекомбінантинних препаратів. Але терапія ІНФ часто зустрічає труднощі, які пов'язані, у першу чергу, із властивостями вірусів уникати, блокувати або ігнорувати захисні механізми ІНФ.

Інтерферон був відкритий у 1957 році в Національному інституті медичних досліджень (Лондон). А. Isaaks та Y. Lindenmann виявили, що клітини тварин, інфіковані вірусом грипу, виділяють у середовище фактор, який запобігає інфікуванню цим вірусом неінфікованих клітин. Фактор перешкоджав (інтерферував) розмноженню вірусу в клітинах і був названий **Інтерфероном**.

За сучасними даними ***ІНФ відноситься до родини цитокінів – білків, які синтезуються в клітинах хребетних та здійснюють широке коло контрольної–регулюючих функцій, спрямованих на збереження клітинного гомеостазу.***

Фунціонування системи інтерферонів складається із етапів, своєрідною «ланцюговою реакцією» організму на втручання чужорідної інформації:

- ІНДУКЦІЯ – «включення» системи ІНФ, що призводить до дерепресії генів ІНФ, транскрипції їх іРНК та наступною трансляцією;
- ПРОДУКЦІЯ – синтез клітинами інтерферонів та їх секреція в оточуюче середовище;
- ДІЯ – захист сусідніх клітин від чужорідної інформації (віруси, бактерії тощо), інтерфероном що утворився;
- ЕФЕКТИ – антивірусний, імуномодулюючий, антипроліферативний, радіопротективний.

Сьогодні описано більше 100 ефектів ІНФ, які і визначають медичну значимість препаратів інтерферонів.

Основні властивості інтерферонів

У залежності від фізико-хімічних властивостей, виду індукторів та клітин-продуцентів виділяють два типи ІНФ.

ІНФ I типу, α/β -ІНФ – поліморфна родина білків (приблизно 20) з високою гомологією первинної структури з молекулярною масою 11–25 кДа. Вони стабільні в кислому середовищі, продукуються у відповідь на присутність вірусів, природних та синтетичних низькомолекулярних речовин різними клітинами: ІНФ- α – лейкоцитами (90 % мають протівірусну активність); ІНФ- β – фібробластами (10 % мають протівірусну активність). Біологічні функції цієї групи інтерферонів: .

- пригнічення реплікації вірусів;
- пригнічення клітинної проліферації;
- підвищення літичного потенціалу натуральних кілерів;
- модуляція експресії молекул головного комплексу гістосумісності (МНС-1).

До I типу відносять також ω (омега), δ (дельта), τ (тау) ІНФ. Останні два виявили в трофобластах як фактор захисту ембріону, який імплантується в стінку матки.

ІНФ II типу, γ -ІНФ або імунний, – кислотолабільний білок з мол. масою 45–80 кДа, який продукується лише двома видами клітин – Т-лімфоцитами під час активації (при взаємодії з антигенпрезентуючими клітинами) та натуральними кілерами (при взаємодії з клітинами-мішенями). Основні властивості ІНФ- γ – активація моноклеарних фагоцитів, підвищення експресії молекул головного комплексу гістосумісності – I та II класу, безпосередній вплив на диференціацію Т- та В-лімфоцитів, активація нейтрофілів та НК, активація васкулярних ендотеліальних клітин (рис.4.2).

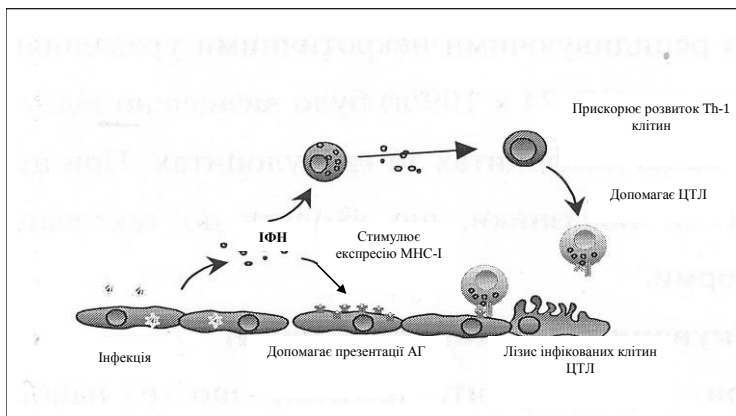


Рис. 4.2 Імуномодуюча роль інтерферону

Молекули ІНФ- α неглікозильовані й існують як мономери, тоді як ІНФ- β та ІНФ- γ функціонують у вигляді гомодимерів і мають залишки вуглеводів. В геномі людини описано 13 генів для ІНФ- α , один ген – ІНФ- β та один ген – ІНФ- γ . Всі вони не мають інтронів та локалізовані на короткому плечі 9-ої хромосоми. Єдиний ген ІНФ- γ розміщений на довгому плечі 12-ої хромосоми та включає три інтрони (табл.4.1).

Таблиця 4.1

Характеристика основних типів інтерферонів людини

Властивості	альфа	бета	гамма
Синоніми	лейкоцитарний тип 1	фібробластний тип 1	Імунний тип 2
Гени	більше 20	1	1
Хромосоми	9	9	12

Стабільність рН2	стабільний	стабільний	лабільний
Активна форма	мономерна	мономерна	димерна
Глікозилювання	ні	так?	так
Тип рецептору Індуктор	тип 1 РНК>ДНК; длРНК	тип 1 РНК>ДНК; длРНК	тип 2 антигени, мітогени ІЛ-12
Імунорегуляція	МНС 1	МНС 1	МНС 2
Клітини–продуценти	лейкоцити епітеліоцити	фібробласти епітеліоцити	лімфоцити, НК

Інтерферон активує макрофаги та НК–клітини, які потім синтезують γ -ІФН, ІЛ-1, 2, 4, 6, ФНП, в результаті чого ці клітини набувають здатність лізувати вірус-інфіковані клітини. Інтерферон- γ є спеціалізованим індуктором активації макрофагів, який стимулює експресію понад 100 різних генів в геномі макрофага.

Індуктори інтерферону

Найбільш потужними індукторами ІНФ є параміксовіруси (віруси Хвороби Ньюкасла, Сендай), альфа-віруси (вірус венесуельського енцефаломієліту коней, вірус лісу Семліки), деякі міксо-, орбі- та тогавіруси. Всі ці віруси мають олРНК та ліпопротеїнову оболонку. Досить активними у відношенні індукції інтерферону є длРНК-геномні віруси (реовіруси). Малоактивними є віруси, що схильні до тривалої персистенції (герпес, онкогенні віруси). Аденовіруси – найменш ефективні індуктори продукції ІНФ. Існує теорія, що вірусна нуклеїнова кислота є головним фактором індукції ІНФ – наявність

дволанцюгової РНК на початкових етапах реплікації вірусу стимулює утворення ІНФ. Механізм індукції ІНФ під дією ДНК–вмісних вірусів пояснюється утворенням гібридів ДНК–РНК або длРНК під час реплікації вірусів.

Серед високоефективних індукторів **природного походження** виділяють низькомолекулярні речовини рослинної природи (поліфеноли, таніни). Крім того у медичній практиці застосовують **синтетичні індуктори** – полірибонуклеотиди (полі І:Ц), поліаніонні полімери та гетероциклічні сполуки.

За останній час накопичено великий фактичний матеріал щодо розуміння контрольно–регуляторних функцій інтерферону. Як відомо, головна функція імунної системи – контроль за підтримкою гомеостазу (білковою константою) багатоклітинної популяції клітин організму; а згідно сучасним уявленням роль нагляду за генетичною стабільністю організму належить інтерферону.

Імунна система має спеціалізовані клітини та органи, їй властива специфічність реагування на чужорідну інформацію. Система ІНФ, навпаки, дисемінована, майже всі клітини організму мають її. Це дозволяє ІНФ активно впливати на весь комплекс захисних реакцій організму.

Рівень ІНФ (суміш – α β γ) відіграє дуже важливу фізіологічну роль у підтримці гомеостазу. Різним клітинам та тканинам організму (лімфоцитам, макрофагам, фібробластам, лімфоїдній тканині, клітинам ШКТ, бронхіального дерева, клітинам Лангергансу, клітинам кісткового мозку) притаманна постійна конституційна продукція ІНФ. Він синтезується місцево, секретується в міжклітинну рідину, де циркулюють клітини лейкоцитарно–лімфоцитарного пулу. Таким чином, у кров потрапляє лише незначна частина ІНФ у дуже низьких концентраціях.

Базовий рівень мРНК генів ІНФ у клітинах–продуцентах не піддається визначенню простими методами. Але вже через годину після початку індукції з'являється до 2000 транскриптів

на клітину. Максимальний рівень індукції ІНФ досягається через 6–12 годин, після чого швидко падає.

Особливий інтерес представляє аналіз фактів, які впливають на інтерферогенез:

- *генетична детермінованість*: відомо, що люди з групою крові А/ІІ мають знижений рівень ІНФ, вакцинація формує протівірусний імунітет повільніше, тому такі люди більш чутливі до ГРВІ й до онкологічних захворювань;

- продукція ІНФ пов'язана із системою *антигенів гістосумісності* – у людей, які мають антигени HLA DR2 знижений рівень продукції ІНФ та знижена активність природних кілерних клітин;

- на імуно– та інтерферогенез впливають *вік та рівень фізіологічного розвитку*. При старінні падає вміст попередників імункомпетентних клітин, відбувається редукція лімфоїдних органів – селезінки та тимусу (на 50 % та 90 %, відповідно). З віком збільшується в крові вміст аутоантитіл та циркулюючих імунних комплексів. Зміна кількісного складу лімфоцитів – основних продуцентів ІНФ – призводить до розвитку необерненого інтерферонового дефіциту у людей похилого віку. Зростає ризик появи неопластичних, вірусних та інших захворювань;

- *білкова та вітамінна забезпеченість організму*.

Вітамін А пригнічує продукцію ІНФ, його антивірусну дію; при дефіциті вітаміну С пригнічуються неспецифічні фактори захисту, клітинно–опосередковані імунні реакції.

Існує пряма кореляція між показниками ІНФ і тяжкістю захворювання та обернена – за показниками сироваточного ІНФ. Підвищені титри циркулюючого ІНФ характеризують гостру стадію захворювання. Знижена продукція ІНФ говорить про уроджену або набуту дефектність інтерференової системи. Активна продукція ендогенного ІНФ свідчить про доцільність ІНФ–терапії. Відновлення (нормалізація) його показників свідчить про одужання пацієнта. Тому визначення ІНФ–статусу в динаміці терапії вірусних інфекцій це – критерій ефективності

лікування. Визначення *інтерференового статусу* – імунологічне дослідження, що направлене на виявлення рівня ІНФ в сироватці крові пацієнта і визначення здатності лейкоцитів периферичної крові продукувати різні типи ІНФ у відповідь на активуючий сигнал (вірусні частинки чи імуномодулятори).

Метою визначення інтерференового статусу є:

1. Дослідження готовності імунної системи до розвитку адекватних імунологічних реакцій.

2. Виявлення рівня продукції ІНФ на даний момент (на фоні якого–небудь захворювання).

3. Підбір імуномодуючих препаратів, на які розвивається максимальна відповідь ІКК.

У крові здорових людей: зазвичай виявляється низький рівень ІНФ, а виділені з крові лейкоцити після стимуляції антигеном дають високу продукцію ІНФ- α та ІНФ- γ . За гострої вірусної інфекції значно підвищуються рівні інтерферонів і більш ніж 70 % клітин знаходяться у стані антивірусного статусу, тобто захищені від зараження вірусами.

В той же час за тяжких вірусних інфекціях система ІНФ дефектна, тобто перебуває у стані функціонального дефіциту. Описано, що гострий інфекційний процес може призводити до транзиторної імуносупресії, яка супроводжується приєднанням вторинної інфекції.

Продукція та секреція прозапальних цитокінів ІФН α/β , ІЛ-1, ФНП, ІЛ-6, ІЛ-8 відноситься до самих ранніх подій, які супроводжують взаємодію патогену з макрофагами; ця рання неспецифічна відповідь на збудник важлива з багатьох причин: вона розвивається дуже швидко, оскільки не пов'язана із необхідністю накопичення клону клітин, які відповідають на конкретний антиген; разом з тим рання цитокінова відповідь впливає на подальші специфічні імунні реакції.

4.3 Молекулярні основи дії ІНФ на клітину

ІНФ гальмує реплікацію РНК та ДНК-вмісних вірусів. Віруси, які чутливі до ІНФ, припиняють віруспецифічний синтез білків. Дія ІНФ на папілома-, поліомавіруси та деякі ретровіруси спостерігається на ранніх та пізніх стадіях репродукції. ІНФ пригнічує первинну транскрипцію міксо-, рабдовірусів. Аденовіруси та вірус натуральної віспи стійкі до ІНФ, оскільки кодують білки-антагоністи, що блокують дію ІНФ.

Для розуміння механізмів дії ІНФ або розвитку вірусіндукованої імуносупресії необхідно розглянути взаємодію ІНФ із сигнальними системами клітини та шляхи формування резистентності до вірусних інфекцій.

В процесі еволюції багатоклітинних організмів при вирішенні задач розпізнавання та захисту від патогенів, з'явились молекули – рецептори, які здатні розпізнавати консервативні ознаки всіх класів мікроорганізмів. Ці рецептори називаються Toll-подібними. За допомогою 11 типів Toll-рецепторів клітини імунної системи, в першу чергу, професійні фагоцити впізнають консервативні компоненти практично всіх мікроорганізмів, в загальній формі полімери органічного походження чужорідні для багатоклітинного організму. Ліганд-рецепторна взаємодія запускає весь комплекс реакцій прородного імунітету. Система ІНФ ініціюється трьома основними класами речовин: молекули ДНК та РНК, глікопротеїни та ліпополісахариди. Ці екзогенні індуктори взаємодіють із клітинними поверхневими Toll-подібними рецепторами (1, 2, 4, 5, 6), або із 3, 7, 8, 9 всередині клітини, або взаємодіють із внутрішньоклітинними протеїнкіназою R (PKR), білками RIG-1 (retinoic acid-inducible gene) та MDA-5 (melanoma differentiation-associated gene 5) (Toll-незалежний. шлях).

Ці внутрішньоклітинні сенсори розпізнають унікальні молекули вірусних дволанцюгових РНК та фосфорильованих з 5'-кінця одноланцюгових РНК. Цей сигнальний каскад

запускається всередині клітини і складається із двох біохімічних шляхів, що ініціюються **PKR**, з однієї сторони, та RIG-1 та MDA-5 – з іншої (рис 4.3). Подалі через декілька проміжних медіаторів відбувається активація транскрипційних факторів Nf- κ B (nuclear factor κ B), AP-1, G-білків, IRF3/7 (interferon regulating factor), які транслюються в ядро та зв'язуються з чутливим до них послідовностями ДНК – генами ранньої відповіді. Стимуляція цих генів важлива для виходу клітини із G_0 – фази та перехід у G_1 – фазу та подальший прогресії клітинного циклу, стимулюють транскрипцію генів ІНФ та синтез його білка.

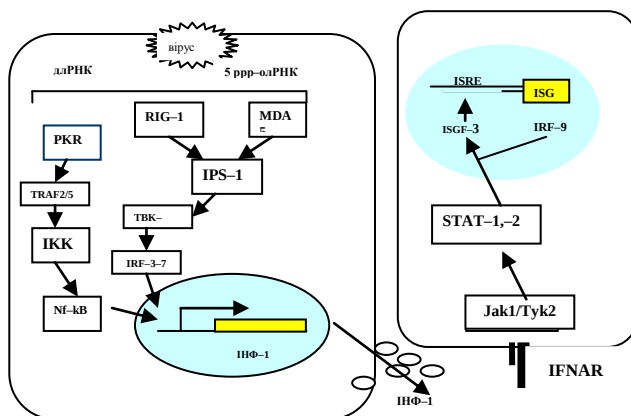


Рис. 4.3 Схема вірусної індукції системи ІНФ

Після завершення першого каскаду реакцій (який закінчується секрецією зрілого ІНФ), настає другий каскад реакцій, пов'язаний із передачею сигналу в сусідні неінфіковані клітини. ІНФ взаємодіє із спеціалізованими рецепторами, які відрізняються для ІНФ I та II типів. Після адсорбції та

зв'язування молекул ІНФ на поверхні клітин через спеціалізовані рецептори (IFNAR) відбувається активація протеїнкіназ JAK–1 TYK–2. Вони фосфорилують сигнальні трансдуктори транскрипції STAT1 та STAT2, які після цього взаємодіють з факторами стимуляції ІНФ IRF–9 (INF–regulated factor) та формують у ядрі гетеродимерний білковий комплекс ISGF3 (INF–stimulated gene factor). Цей комплекс зв'язується із специфічними послідовностями ДНК, і в клітинах починає експресуватися до 30 генів ІНФ–індуцибельних білків, активуються латентні ферменти. Серед останніх у противірусному захисті беруть участь PKR, 2,5–олігоаденілатсинтетаза (2,5–ОАС), РНК–специфічна аденозиндезаміназа (АДАР) та гуанін–3–фосфатази (ГТФ–ази, Мх–білки). Саме ці білки і обумовлюють комплексний ефект клітинної резистентності до вірусів

Центральною ланкою в антивірусному захисті клітин від вірусної інфекції належить длРНК–залежній PKR, яка стимулюється длРНК та клітинним стресом. Активація PKR призводить до фосфорилування фактору ініціації eIF 2, оскільки α -субодиниця eIF 2 є специфічним субстратом для PKR. У результаті цього синтез білка в клітині припиняється. Це блокування однаково ефективне як по відношенню до власних, так і до віруспецифічних мРНК. ІНФ І–го типу, з одного боку, індукує синтез PKR, а, з іншого – активує цей фермент.

Першою ознакою активної репродукції вірусу є внутрішньоклітинне накопичення длРНК (реплікативні форми геномної РНК). Одночасно длРНК є алостеричним активатором PKR. Утворення комплексу віруспецифічних длРНК з PKR фактично смертельно для клітини. В зв'язку із цим патогенному вірусу необхідні додаткові механізми забезпечення трансляції власних мРНК. Дійсно, такий механізм існує, його використовують як віруси грипу типу А різного ступеню патогенності, так і особливо небезпечні віруси Ебола, гепатиту С.

Другий шлях реалізації активності ІНФ – це індукція синтезу 2,5-оліго-А-синтетази. Цей фермент активує ендогенну латентну РНКазу L, яка селективно гідролізує віруспецифічні мРНК, тим самим забезпечує можливість трансляції клітинних мРНК.

Третій шлях пов'язаний з білком Мх – продуктом індукції ІНФ. Експресія Мх блокує вірусну реплікацію шляхом інтерференції з транскрипцією вірусів грипу, везикулярного стоматиту, кору та інших (–) РНК-геномних вірусів. Цей білок інгібує вірусну РНК-полімеразу, блокуючи синтез м-РНК вірусу, а також інтерферує з транспортом вРНП-комплексу із цитоплазми в ядро.

На рівні PKR вирішується доля інфікованої клітини: баланс цих процесів визначається на самому початку інфекції. Якщо рівновага буде переміщуватись в бік трансляції вірусних мРНК, то гіперактивна PKR разом з ІНФ індукують елімінацію інфікованої клітини шляхом апоптозу. Таким чином, виконується правило: якщо інфікована клітина не може бути санована від вірусу системою ІНФ, то вона повинна загинути. Елімінація інфекційного агента відбувається за рахунок ліквідації частини інфікованих клітин.

Інтерферони виконують важливі функції на першому рівні захисту від вірусної інфекції. При потраплянні вірусу до організму підвищення продукції ІФН є найбільш швидкою реакцією організму у відповідь на зараження інфекційним агентом. Система ІФН формує захисний бар'єр на шляху вірусів набагато раніше, ніж специфічні захисні реакції імунітету, за рахунок стимуляції резистентності клітин, роблячи їх непридатними для розмноження вірусів. Продукція ІФН- α , ІФН- β є першим етапом ранньої цитокінової реакції на інфікування вірусом. При високому вірусному навантаженні, зниженні резистентності організму, несприятливій дії факторів навколишнього середовища настає наступний етап цитокінової реакції, що характеризується активацією CD4+ і CD8+T-клітин із формуванням Т- і В-клітинної імунної відповіді та синтезом таких цитокінів, як інтерлейкін (ІЛ)–

1, ІІ–6, ІІ–10, ІІ–15, ІІ–18, фактор некрозу пухлини. Останній підвищує продукцію ІФН– γ , який активує макрофаги, що мігрують до осередку вірусної інфекції та беруть участь в антивірусному захисті. ІФН– γ є ключовою ланкою в неспецифічному та специфічному імунному захисті при вірусних інфекціях. Він чинить регулювальний вплив на більшість клітин імунної системи та їх взаємодію між собою, індукує антивірусну активність ІФН– α та ІФН– β . **Таким чином, природний неспецифічний імунітет на клітинному рівні стримує реплікацію вірусів на ранній стадії, що дозволяє організму „виграти” час і в стислі строки активувати адаптивний імунітет, необхідний для повного знищення інфекційного агента.**

У цілому при проникненні вірусів в клітини розвиток інфекційного процесу прямо залежить від ефективності включення системи ІНФ та здатності клітини–хазяїна протистояти репродуктивним та антиінтерфероновим механізмам вірусів.

Нажаль, адаптаційні механізми вірусів випереджають еволюціонування імунної системи. Сьогодні накопичена достатня інформація про складні взаємовідносини вірусів та системи інтерферонів. Ці відносини залежать від будови та особливостей репродукції вірусів, алгоритму індукції та дії основних типів ІНФ, здатності вірусів пригнічувати або ухилятися від дії ІНФ, участі прозапальних та антизапальних цитокінів в антивірусному захисті. Усе це разом визначає патогенез певних вірусних інфекцій та результат захворювання.

Найбільш детально досліджені взаємовідносини системи ІНФ з вірусами грипу, гепатиту С та деякими іншими актуальними представниками царства *Vira*. Описані три групи вірусних інгібіторів системи ІНФ:

Інгібітори індукції (для першого каскаду) – це білки вірусів: NS1, V (параміксо–), NS3–4 (ВГС), G1(Ханта), Е6 (папілома–), М (BBC), v –IRF (ВГЛ–8).

Інгібітори дії (другий каскад) – С, V (параміксо–), Р(сказ), VP24 (Ебола).

Інтерференція з продуктами ISG (інтерферон чутливі гени) – короткі структуровані вРНК адено-, ВГС, ВІЛ, ВЕБ, діють як псевдосубстрати, які інактивують клітинну PKR.

Так, наприклад, вірус грипу використовує два шляхи подолання впливу центральної ланки антивірусного захисту – активації PKR. Один шлях – можливість специфічного зв'язування вірусного NS-1 білка із длРНК (NS-1 відноситься до неструктурних білків, його синтез передуює реплікації геномних РНК та мРНК, що і створює пул длРНК. Накопичення длРНК індукуює протеїніназу R). Вірусний білок інтерферує із PKR і при цьому не відбувається активація таких важливих факторів запуску генів ІНФ, як Nf-kB , AP-1 , IRF3/7 .

Інший шлях інактивації PKR – активація латентного білка p58 (відноситься до шаперонів), який перешкоджає димеризації PKR (фермент активний лише у вигляді димеру). Отже, цей білок є природним інгібітором PKR.

Вірус гепатиту С інгібує систему ІНФ, використовуючи такі механізми:

- Білок NS5A селективно пригнічує длРНК-залежну PKR у сайті димеризації. Крім того, білок блокує активацію фактора IRF, який регулює експресію генів ІНФ, це найбільш загальний механізм пригнічення ІНФ серед РНК-геномних вірусів.
- Білок E2 також пригнічує активність PKR, конкуруючи з її природним субстратом – фактором ініціації трансляції eIF 2 α . Такий механізм також використовує й вірус віспи.
- Протеаза ВГС 3/4A інгібує активацію IRF-3 та пригнічує синтез ІНФ.
- При інфекції ВГС спостерігається блокування ІНФ-індукованого сигнального шляху JAK /STAT.

Множинність механізмів інактивації противірусних ефектів ІНФ і продуктів його індукції в інфікованих клітинах свідчить про те, що ВГС високоадаптований до реакцій неспецифічних факторів захисту. В умовах різного рівня експресії

віруспецифічних білків цей вірус може або ж пригнічувати систему клітинного захисту, або ж «ухилившись» від реакцій імунної відповіді. Основна боротьба відбувається між системою ІНФ та білками вірусу, блокуючих дію ІНФ на різних рівнях. Слід відмітити, що ВГС в порівнянні з іншими вірусами становить значно більшу небезпеку щодо імуносупресії, оскільки РНК є для нього подвійною мішенню, а генетична детермінованість стійкості до ІНФ дублюється ще й геном поверхневого антигену Е2.

Більшість РНК-вмісних вірусів кодують білки інгібітори сигнальної системи ІНФ (табл.4.2).

Таблиця 4.2

Приклади блокування чи обмеження продукції ІНФ вірусами

Вплив	Вірус
Деградація дЛРНК	вірусної діареї ВРХ (Егпс має активність РНКаз)
“Арешт” дЛРНК	вісповакцини (Е3), Рео (sigma3/A), Рота– (NSP3), грипу А (NS1) , ВПГ (US11), ЦМВ (TRS1), ЦМВмишей (m142/14), ВЕБ (VP35), ВЕБ(SM)
Інгібування ТоП–рецепторної сигналізації	ВГС (NS3/4a), вісповакцини (A52, A46)
Інгібування MDA-5/RIG-I	Параміксо– (V), грипу А (NS1)
Інтерференція з ВАК	Вірус хвороби Борна (P), вісповакцини (N1)
Інгібування деградації IRF-3	Рабдо– (P), Хантаан (G1), ВПЛ–6 (E1), Рота– (NSP1), вірусної діареї ВРХ (Npro), класичної чуми свиней (Npro), ВПЛ–16 (E6), ВПГ (ICP0), ВГ ВРХ–1

	(bICP0), PC BPX, PC, SARS Co–V
Інтерференція з ІКК комплексом	ВПЛ (E7), ВГС (core), вісповакцини, Адено– (E3)
Інгібування NF–kB	Африканської чуми свиней (A238L), вісповакцини (N1), міксими кролів (MNF)
Інтерференція з промотором активації IFN–b	ВГЛ–8 (IRF мімікрин)

Ці білки здійснюють різні сценарії в сигнальному каскаді активації генів ІНФ, але основною мішенню для багатьох високопатогенних вірусів є протеїнкіназа R, що свідчить про ключову роль її у контролі внутрішньоклітинних сигналів.

Цікавими прикладами є особливо небезпечні вірусні інфекції. У цих вірусів ідентифіковано віруспецифічні антагоністи ІНФ. Так, у вірусу Денге виявлено три білки NS2A, NS4A та NS4B, які пригнічують в основному передачу сигналу від рецепторів ІНФ I та II типів. У вірусу непальської гарячки два білки–антагоністи (V–білок пригнічує сигнальну систему активації, а NS1 – блокує продукцію ІНФ–I типу та PKR), а вірус Ебола має унікальний білок VP35, який блокує вірусіндуковане фосфорилювання фактора регуляції (експресії генів) ІНФ I типу IRF–3.

Аналіз патогенезу інфекційних уражень, викликаний цими особливо небезпечними вірусами, показав, що з одного боку віруси мають числені механізми пригнічення ІНФ та деяких цитокінів, а, з іншого – ці віруси спричиняють цитокіновий «вибух». Активний викид прозапальних цитокінів призводить до системного ураження внутрішніх органів і фактично разом з вірусами формує синдроми, що характерні для термінального

стану, який часто закінчується смертю. Так, віруси Ебола та Ласса інфікують альвеолярні макрофаги та дендритні клітини, які починають активно синтезувати прозапальні цитокіни (ІНФ, ФНП, ІЛ–2, ІЛ–10) у високих титрах. Підвищений рівень таких цитокінів призводить до індукції апоптозу як інфікованих так і неінфікованих клітин. Крім того, ураження мононуклеарів та дендритних клітин не сприяє ефективній презентації антигену, яка необхідна для формування імунної відповіді. Отже, основним фактором патогенності, зокрема для зоонозних інфекцій, є генетично контрольована вірусним геномом здатність до пригнічення системи ІНФ.

Загалом протівірусні ефекти інтерферонів зумовлені:

- **універсальністю:** дія на систему синтезу нуклеїнових кислот та білка
- **вираженою тканинною специфічністю;**
- **післядією:** в оброблених ІФН клітинах тривалий час зберігається здатність пригнічувати розмноження вірусів;
- **нечутливістю до індукованих вірусами антитіл.**

4.4 Специфічний або набутий протівірусний імунітет

Набутий протівірусний імунітет формується у результаті реагування імунної системи на інфекцію, обумовлену генетичним або серологічним варіантом вірусу певного виду, та визначається унікальними властивостями імунних Т– та В–лімфоцитів вибірково відповідати на чужорідні антигени та формувати специфічну імунну пам'ять, яка виражається в посиленій та прискореній реакції на повторну зустріч із цим інфекційним агентом.

Віруси та їх антигени спроможні викликати потужні неспецифічні реакції, стимулюючи набутий імунітет, або, навпаки, викликати імуносупресію та імунопатологію. Недостатність імунної системи хворого (найчастіше за дефіциту системи Т–кл) та антигенна мінливість збудника часто

супроводжується його персистенцією та хронізацією процесу. Кожній інфекції притаманний власний спектр гуморальних та клітинних факторів захисту в залежності від біологічних особливостей вірусу та його антигенного складу. Протівірусний імунітет спрямований передусім на нейтралізацію та елімінацію з організму вірусу, його антигенів та інфікованих вірусом клітин. **Визначення специфічності, пам'яті та толерантності, ключові параметри імунної відповіді.** Специфічний гуморальний імунітет опосередковується антитілами, які продукуються плазматичними клітинами та поступають у кров. Такі антитіла розпізнають конформаційні детермінанти в білках, вуглеводах, антигенах (таких як віруси та бактерії), на слизових оболонках та в крові. Попри все, за винятком місця пошкодження, антитіла не можуть проникати в щільні тканини. Клітинний імунітет опосередковується лімфоцитами, які утворюються із стовбурової поліпотентної CD34+ клітини в кістковому мозку, проходять ряд етапів диференціації та дозрівання. Потім CD3+T-лімфоцити мігрують у тимус для завершення диференціації та дозрівання. В тимусі вони дивергують на дві субпопуляції зрілих, але «наївних» типів T-клітин—CD3+CD4+ (хелпери) та CD3+CD8+ лімфоцити (цитотоксичні). Далі вони мігрують у периферичні лімфоїдні органи — селезінку, лімфатичні вузли, шкіру та підслизові лімфоїдні утворення. B-лімфоцити (CD19+, CD20+ клітини) з кісткового мозку мігрують безпосередньо в кров та периферичні лімфоїдні органи.

Розвиток імунної відповіді на вірусну інфекцію

Протівірусний імунітет починає формуватись на стадії презентації вірусного антигену. Відповідь організму на збудник можна розділити на чотири стадії (табл.4.3)

Таблиця 4.3

Стадії розвитку імунної відповіді

Стадії	Клітини, що залучені в розвиток процесу	Імунологічні процеси
Індукція	Макрофаги, ДК, КЛ, антиген–реактивні лімфоцити	Процесинг та презентація антигену
Імунорегуля–торна (проліфера тивна)	Т–х, Т–с, В–с	Активація та взаємодія імунорегуляторних клітин. Проліферація та диференціація клітин
Ефекторна (продуктивна)	Т–кілери, Т–ефектори, плазматичні клітини	Накопичення та активація ефекторних клітин
Імунологіч на пам'ять	Т– та В–клітини пам'яті	Накопичення клітин–пам'яті

Перша стадія індукції включає момент потрапляння антигену (вірусу) в організм, процесинг та презентацію його Т– та В–лімфоцитам.

Вірус, як і будь–який інфекційний збудник, є складним антигенним комплексом, до складу якого входять численні антигенні компоненти, кожний з яких викликає «свій» імунітет. Загалом імунна відповідь розвивається не на вірус або його білок, а на окремі пептиди, низькомолекулярні епітопи збудника. Захоплення вірусу та презентація його антигенів відбувається за участю «професійних» антигенпрезентуючих клітин (АПК) – макрофагів, дендритних клітин (ДК), клітин Лангергансу. Ці клітини захоплюють циркулюючий в крові вірус або зруйновану вірусом клітину та мігрують до регіональних лімфовузлів, де і відбувається презентація чужорідного антигену Т– та В–клітинам.

На всіх етапах Т-клітинної імунної відповіді, починаючи з антигенного розпізнавання, при її індукції (активація Т-хелперів з активаційним маркером CD4+) і закінчуючи ефекторною ланкою (активація цитотоксичних Т лімфоцитів – ЦТЛ з активаційним маркером CD8+), ключову роль відіграють молекули головного комплексу гістосумісності – МНС (major histocompatibility complex) – загальна назва, у людини – HLA (human leukocyte antigens), у мишей– H2 (histocompatibility).

Існує три класи молекул МНС: HLA класу I (HLA–A, HLA–B та HLA–C, HLA–G), які експресуються на більшості ядерних клітин, HLA класу II (HLA–D, HLA–DP, HLA–DQ, HLA–DR), які експресуються на антигенпрезентуючих клітинах (В-ліфоцитах, активованих макрофагах, дендритних клітинах). Продукти генів HLA класу III– це білки системи комплементу та деяких цитокінів.

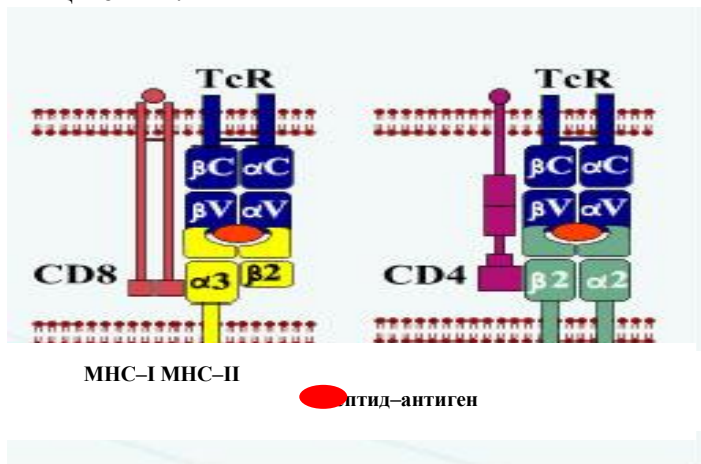


Рис. 4.4 Розпізнавання антигену (МНС–рестрикція)

У середині 80–х років було з’ясовано, що перед тим як бути представленим Т-клітинам, антиген проходить етап внутрішньоклітинної обробки за участю молекул МНС, які не

лише презентують антиген, але й зв'язують його після гідролізу, а потім транспортують на клітинну мембрану. Цей процес називають *МНС–рестрикцією*, який забезпечує розподіл зусиль в імунній системі: Т–клітини спрямовані проти власних змінених клітин, що експресують МНС–молекули та чужорідні пептиди (рис.4.4), а молекули антитіл, що продукуються В–лімфоцитами, елімінують позаклітинний антиген.

Існує два шляхи презентації антигену та способів його обробки. Це представлення ендогенного та екзогенного антигену. **Ендогенний антиген** – це антиген, який синтезувався в інфікованій клітині. Новоутворені вірусні пептиди піддаються деградації убіквітин–залежним шляхом у протеосомах до фрагментів довжиною біля 9 амінокислотних залишків. Подалі ці фрагменти транспортуються в ендоплазматичний ретикулум білками–транспортерами ТАР–1,2 (transporter associated with processing), де вони утворюють комплекс із молекулами МНС І класу. Цей комплекс транспортується в апарат Гольджі, де відбувається глікозилювання (стабілізація) ланцюгів МНС. Потім комплекс вбудовується у плазматичну мембрану для взаємодії із Т–клітинним рецептором (ТсR) CD8+Т–лімфоцитів (рис 4.6). У тих випадках, коли клітина не інфікована вірусом, молекули МНС І класу експонуються на мембрані в комплексі з власним (self) антигеном.

Мішенню для Т–клітин CD8+ є соматичні та імунокомпетентні клітини, які експонують антигени МНС І класу. Ці молекули мають й іншу, не менш важливу, роль – розпізнавання нормальних або генетично змінених клітин природними кілерами. Доведено, що саме експресія власних МНС І класу захищає нормальні клітини від дії кілерних клітин, тоді як заміщення власних пептидів на вірусні в комплексі МНС призводить до підвищення лізису клітин–мішеней.

Екзогенний антиген – це позаклітинний антиген, який був фагоцитований АПК. Процесинг антигену відбувається в ендосомах, а утворені фрагменти мають довжину біля 10–20 амінокислотних залишків. Подалі процес презентації

відбувається як і в попередньому випадку, окрім того що фрагментований пептид зв'язується із молекулами МНС II класу. Комплекс МНС–II класу із антигеном розпізнається CD4+- Т лімфоцитами.

Завдяки можливості вибіркового розпізнавання чужорідних антигенів лише у комплексі із «своїм», тобто генетично однорідними антигенами МНС (феномен МНС–рестрикції), Т-клітини «наглядають» за змінами в стані клітин організму.

Друга стадія – імунорегуляція – характеризується клональною проліферацією, диференціацією імунокомпетентних клітин, спрямованих на певний антиген та дією імунорегуляторних медіаторів. На поверхні Т– та В– лімфоцитів є індивідуальні антиген–зв'язуючі рецептори, завдяки яким вони здатні вибірково розпізнавати та специфічно взаємодіяти із чужорідним антигеном (антигенними детермінантами або епітопами) за рахунок комплементарності (стеричної спорідненості). Спорідненість просторових конфігурацій обумовлює взаємодію антигенних детермінант вірусу із рецепторами Т– та В– лімфоцитів. У результаті в лімфоцитах активуються метаболічні процеси і клітини починають проліферувати в клони абсолютно ідентичних клітин, диференціюватись в зрілі клітини, що виконують певні ефекторні функції. Згідно клонально–селекційної теорії F.M. Burnet (1971), кожному клону імунокомпетентних лімфоцитів притаманний свій унікальний специфічний рецептор, який здатний взаємодіяти тільки з певною антигенною детермінантою.

Регуляція імунної відповіді здійснюється популяцією Т–лімфоцитів, які сприяють встановленню напруженого імунітету. Ці клітини розподіляються на дві субпопуляції : CD4 Т–хелпери та CD8 Т–супресори та цитотоксичні. В свою чергу виділяють хелпери I та II типу. Т–хелпери I типу беруть участь переважно у розвитку клітинного імунітету, в реакціях гіперчутливості уповільненого типу та цитотоксичних рореакціях. Т–хелпери II типу – у розвитку гуморального імунітету та гіперчутливості

негайного типу. Дія Т-хелперів реалізується через продукцію регуляторних цитокінів (табл.4.4)

Таблиця 4.4

Участь Т-хелперів у розвитку протівірусного імунітету

Субпопуляція Т-хелперів	Цитокіни	Ланки імунітету
Т-х I типу	ІНФ- γ , ІЛ-2, 3, ФНП, ГМ-КСФ	Активація клітинної ланки (знищення внутрішньо-клітинного збудника)
Т-х II типу	ІЛ-3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, ГМ-КСФ	Активація гуморальної ланки (знищення позаклітинного збудника)

Третя стадія – ефекторна – активація ефекторних клітин, у результаті відбувається виділення ефекторних медіаторів, розвиток клітинних реакцій та утворення специфічних циркулюючих антитіл.

Специфічне розпізнавання антигену антитілами та цитотоксичними Т-лімфоцитами, як правило, ініціює потужні неспецифічні ефекторні механізми, які контролюють та знищують інфекційні агенти за допомогою системи комплементу (комплемент-залежний лізис), залученням клітин, які відповідають за запальні процеси, фагоцитоз, руйнування клітин (антитіло-залежна цитотоксичність клітин). Якщо вірус знаходиться під контролем імунної системи або виводиться із організму, імунна відповідь поступово згасає. Якщо ж вірус персистує у високих титрах, результатом є імунопатологія, а

персистенція на низькому рівні допомагає підтримувати протективну імунологічну пам'ять.

Четверта стадія – стадія імунологічної пам'яті, завдяки якій організм набуває здатності швидко реагувати на повторний контакт із збудником. Вона характерна для клітинної та гуморальної ланки і залежить від формування дочірніх Т– та В–клітин. Ця форма імунної відповіді пов'язана із накопиченням клону довгоживучих клітин пам'яті, здатних розпізнавати антиген й прискорено та посилено реагувати на нього. В організмі постійно відбувається ресинтез специфічних імуноглобулінів. Імунологічна пам'ять, особливо Т–клітин, дуже стійка і може зберігатись багато років.

Тривалість постінфекційного імунітету залежить від властивостей збудника, інфікуючої дози, стану імунної системи, генотипу, віку та інших факторів. Імунітет може бути короточасним (грип), достатньо тривалим (червона висипка) або довічним (кір, поліомієліт).

Основними ланками специфічного набутого імунітету є:

- 1) опосередкований антитілами гуморальний імунітет, що залежить від В–лімфоцитів лімфоїдної системи;
- 2) клітинний імунітет, опосередкований Т–лімфоцитами.

4.5 Гуморальна ланка імунітету

Гуморальна відповідь – утворення антитіл (рис.4.5) розвивається переважно на поверхневій (структурній) та деякі внутрішні (неструктурні) білки вірусів. Імуногенність вірусних білків залежить від їх хімічної структури, молекулярної маси та численних факторів хазяїна. Інфікуюча доза вірусу, переважний шлях введення та, відповідно, потрапляння в імунну систему вірусних антигенів мають суттєвий вплив на кінетику та спектр індукованих антитіл.

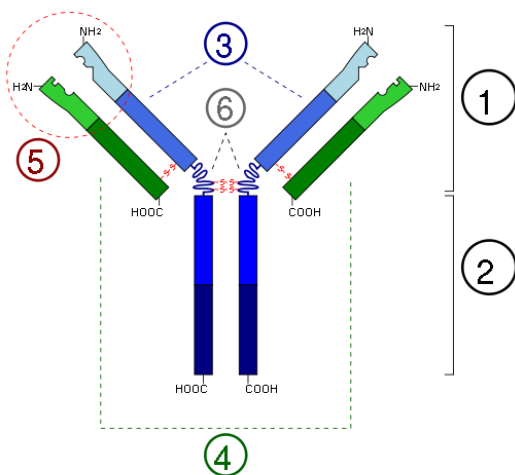


Рис. 4.5 Структура IgG: 1) **Fab** (*fragment antigen binding* – антиген-зв'язуючий фрагмент) 2) **Fc** (*fragment crystallizable* фрагмент, здатний до кристалізації); 3) важкий ланцюг, 4) легкий ланцюг, 5) антиген-зв'язуюча ділянка; 6) шарнірна ділянка

В експериментальних дослідженнях встановлено, що внутрішньовенне введення вірусів грипу стимулює більш виражену імунну відповідь, ніж інтраперитонеальне або підшкірне. В процесі антитілогенезу залучаються багато типів клітин – дендритні клітини, В– та Т–лімфоцити. Реакція В–лімфоцитів починається із зв'язування вірусних (чужорідних) білків з молекулами поверхневих рецепторів (імуноглобулінів), що експресуються на мембрані наївних В–клітин. Певний тип В–клітин генетично запрограмований на експресію рецепторів тільки однієї специфічності. Тобто розпізнає тільки один епітоп, локалізований в молекулі антигену. Інтенсивність утворення сироваточних та секреторних антитіл знаходиться под контролем Т–системи лімфоцитів. CD4⁺ Т–лімфоцити, що

мають на мембрані TcR тієї ж специфічності, що і антигенспецифічні В-клітини, розпізнають даний комплекс, активуються і у відповідь продукують цитокіни — ІЛ-2, гамма-інтерферон, а також ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-5 та ІЛ-10 (рис.4.6)

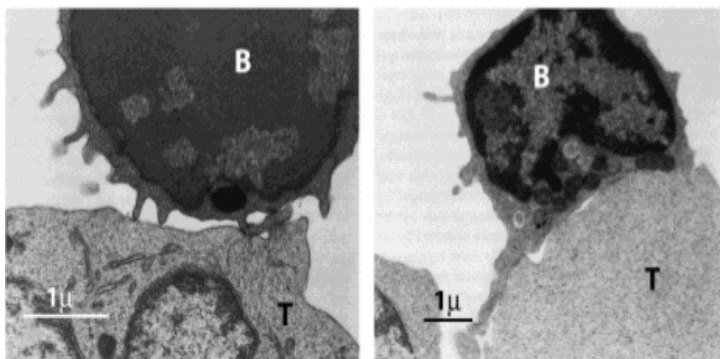


Рис. 4.6 Два шляхи активації В-клітин

(1.-Тимус-незалежна активація антигеном. Відповідає за антитіло-опосередковану або гуморальну імунну відповідь. 2.-Тимус-залежна активація антигеном та прямий контакт з Т-хелперами. Антигени, які активують цей шлях називають тимус-залежними антигенами)

Кількість, спектр та співвідношення цитокінів детермінує інтенсивність проліферації та диференціації активованих В-лімфоцитів у плазматичні клітини (ПК) – продуценти антитіл. ПК у результаті стимуляції синтезують значну кількість противірусних поліклональних антитіл. Специфічність та афінність (ступінь специфічної спорідненості активного центру антитіл до антигенної детермінанти) антитіл під час імунної відповіді суттєво зростає. Одночасно із накопиченням плазматичних клітин та пропорційально їх кількості утворюються епітопспецифічні В-клітини пам'яті. Аналогічності закономірності спостерігаються й при формуванні імунної відповіді на імунізацію.

В той же час, при ряді вірусних інфекцій у біологічних рідинах в гостру фазу антитіла ледве визначаються. Потім впродовж 2–3 тижнів після завершення інфекції їх біосинтез різко зростає, що відповідає вторинній імунній відповіді, побічно підтверджує перенесену інфекцію і визначає резистентність до повторного зараження. Антитіла з противірусною активністю можуть бути виявлені в різних рідинах організму – плазмі або сироватці крові, носовому, глотковому, бронхіальному секретах, цереброспінальною і слізною рідинах; спермі, вагінальному секреті, випорожнюваннях. Розподіл класів антитіл в них варіює. У сироватці крові, як правило, визначаються усі три класи антитіл – IgG (домінують), IgM, IgA. Більшість з них синтезована плазматичними клітинами кісткового мозку, лімфатичних вузлів і селезінки. У рідинах слизових переважають антитіла IgA, вони синтезуються плазматичними клітинами лімфоїдної тканини, що асоціюється із слизовими оболонками. Визначаються також і антитіла IgG, частина яких є результатом трансудації білків з кровоносного русла, а частину синтезовано локально.

Динаміка гуморального імунітету проявляється в першу чергу в зміні синтезу антитіл різного класу (рис. 4.8). Перші етапи імунної відповіді на інфекцію відповідають інкубаційному періоду. На початку продромального періоду у інфікованих осіб синтезуються вірусспецифічні антитіла IgM – основа первинної імунної відповіді. Продукція антитіл починається доволі швидко та за короткий час (1–2 тижні), їх рівень досягає високих значень і в 2–8 рази перевищує рівень антитіл IgG класу. IgM мають відносно слабку спорідненість до антигену. Наприкінці 2–3 тижня вміст IgM та IgG антитіл в сироватці крові практично однаковий. Рівень антитіл IgM деякий час ще залишається такий же, а потім протягом 20–30 днів різко знижується й через 1–3 місяця після завершення інфекції ці антитіла можуть повністю зникнути. **Але якщо титр IgM після 14 днів незмінний або підвищений, це говорить про продовження інфікації.**

Поствакцинальні IgM зникають з кровотоку повільніше, ніж постінфекційні. Слід зазначити, що розвиток первинної гуморальної імунної відповіді (продукція антитіл) досягає свого піку повільніше, ніж накопичення антигенспецифічних ефекторних Т-клітин.

IgM – циркулюють переважно в плазмі крові, лімфі; здатні до преципітації, аглютинації та лізису антигену (рис. 4.7). Вони активно зв'язуються з комплементом, не проходять через плаценту, тому виявлення IgM–антитіл у плоду свідчить про внутрішньоутробну інфекцію (наприклад, при червоній висипці, цитомегаловірусній інфекції, парвовірусній хворобі свиней, тощо). Існування цих антитіл у крові нетривале, період напіврозпаду 8–10 днів.

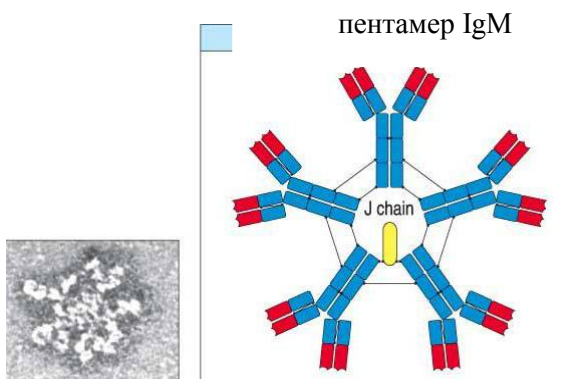


Рис.4.7 Структура IgM

Численні серологічні маркери одного й того ж вірусу дають змогу слідкувати за перебігом інфекційного процесу, а визначення циркулюючих антитіл до різних компонентів вірусу,

дозволяє розрізнити гостру інфекцію (табл. 4.5), стан персистуючого носійства або період одужання

Таблиця 5

Визначення форми ВЕБ-інфекції за серологічними маркерами

Форма інфекції	IgM VCA	IgG VCA	IgG EAD	IgG EBNA
Гостра стадія первинної інфекції	+	+	+	—
Нещодавно перенесена інфекція	—	+	+	+
Давно перенесена	—	+	—	+
Хронічна	+/-	+	+	+/-
Реактивація	+/-	+	+	+/-

В період розквіту захворювання відбуваються як якісні, так кількісні зміни імунної відповіді — переключення антитілоутворення плазматичними клітинами з IgM на IgG, більш інтенсивна їх продукція, дозрівання та підвищення афінитету. Синтез IgG настає через 3–7 днів після зараження або імунізації. Продукція IgG має триваліший характер у порівнянні з IgM, особливо після природного інфікування або імунізації живою вакциною (віспа, поліомієліт, чума великої рогатої худоби).

Стійкі високі титри антитіл до певних структур вірусу відображають також персистенцію вірусу (кір, ВЕБ) або повторну стимуляцію антигеном, але антитіла до деяких вірусів можуть тривалий час циркулювати й без чітких ознак захворювання.

Вміст IgG в сироватці крові під час хвороби найвищий (12г/л); із сироватки крові вони можуть потрапляти в тканинну рідину. IgG долають плацентарний бар'єр, забезпечуючи плід материнськими антитілами, які зникають у новонародженій дитини протягом перших 12–15 місяців життя. IgG формують імунологічну пам'ять.

Концентрація IgG інтенсивно зростає протягом 2–4 тижнів та сягає піку через 1,5–3 та більше місяців і певний час підтримується на постійному рівні. Надалі вірусспецифічні видо– та серотипспецифічні IgG антитіла залишаються тим основним ізотипом антитіл, які здійснюють контроль інфекції в організмі.

Період напіврозпаду IgG становить 25–35 днів. Але, **якщо титри IgG зберігаються на високому рівні довше, це може свідчити про продовження інфекції.** Для повного одужання кількість антитіл повинна перевищувати вміст віріонів та вірусних білків. В таких випадках вірусне навантаження швидко знижується, згасають клінічні симптоми інфекції.

Природне інфікування респіраторними та кишковими вірусами супроводжується утворенням секреторних та сироваткових IgA.

Продукція специфічних антитіл IgA починається дещо пізніше, темпи їх накопичення повільніші, а досягнення піку (не дуже високого) припадає на 4–6-й місяць. IgA представлені у двох формах: сироваткові IgA – у вигляді мономеру, тоді як секреторні IgA є димером (рис 4.8). Мономерна молекула синтезується плазматичними клітинами кісткового мозку, периферичних лімфовузлів, селезінки та інших органів. Димерні форми синтезуються лімфоїдною тканиною шлунково–

кишкового або респіраторного трактів. При цьому сироваткові антитіла цього типу складають $> 70 \%$, а секреторні — $< 10 \%$.

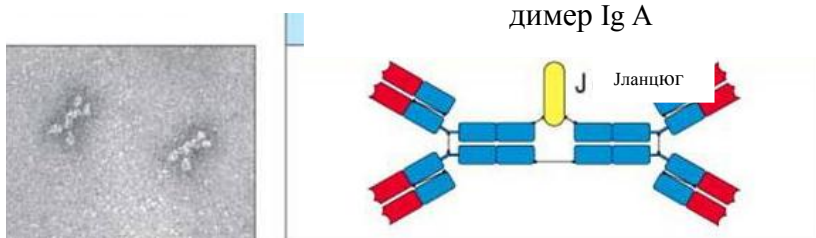


Рис.4.8 Структура Ig A

Додатковий секреторний компонент IgA, можливо, функціонує як поверхневий рецептор клітин секреторного епітелію та надає стійкості цим антитілам до дії протеаз. Біологічна функція IgA – створення місцевого імунітету слизових оболонок; це має особливе значення для формування стійкості організму до вірусів, що проникають через дихальний та кишковий епітелій. Система секреторного імунітету функціонує та регулюється інакше, ніж імунна система в цілому. Вона може корелювати із загальною імунною реакцією або бути незалежною від неї.

Окрім секреторних IgA, суттєве значення у захисті слизових оболонок мають антитіла класу IgM та IgG, які містяться теж у секретах людини. У кишковому тракті IgM відіграє важливішу роль, ніж IgG, а носоглотці – навпаки. Дефіцит імуноглобулінів класу A підвищує чутливість дитини до ГРЗ та кишкових інфекцій.

Тривалість зберігання імунологічної пам'яті за деяких вірусних інфекцій різна. Найдовше, а в деяких випадках позитивно, циркулюють імуноглобуліни в сироватці крові. Антитіла, що здійснюють захист слизових оболонок (їх ще

називають мукозальні) зберігаються від 3–х місяців до декількох років (табл. 4.6)

Таблиця 4.6

Тривалість гуморальної відповіді на гостру вірусну інфекцію

Віруси, що викликають системні інфекції	Сироваткові АТ (роки)	Мукозальні АТ (міс)
Денге	32	
Жовта лихоманка	75	
Кору	65	
Паротиту	12	
Поліомієліту	40	
Гепатиту А	25	
Вітряної віспи	40	
Вісповакцини	15	
Краснухи	14	
Мукозальні інфекції		
Коронавіруси		30
Грип		12
Респіраторно–синцитіальний		3
Ротавіруси		12

Інтенсивна продукція антитіл та їх приріст від гострої фази до періоду реконвалесценції є головним індикатором та критерієм розвитку гострої вірусної інфекції.

Пожиттєвий імунітет спостерігається після низки вірусних захворювань, наприклад віспи, кору, жовтої гарячки, в той же час більшість дорослих людей багато разів хворіють на грип та респіраторні захворювання. Така ситуація залежить від багатьох факторів, найбільш важливі з яких наступні:

- інтенсивність реакції утворення антитіл при генералізованих вірусних інфекціях та ймовірність того, що повторні зараження не проявляться клінічно;

- антигенна стабільність;

- постійна присутність вірусу або вірусних антигенів в організмі.

Механізми гуморального протівірусного імунітету можуть бути різними (табл.4.7), і, залежать від локалізації вірусу – позаклітинна або внутрішньоклітинна. Вірусні білки розпізнаються як чужорідні, при інфікуванні організму утворюються антитіла до багатьох вірусних білків. Але за нормальних умов лише незначна частина цих антитіл має пряму антивірусну дію *in vitro*, такі антитіла вважають *нейтралізуючими*. Вони перешкоджають взаємодії вірусу з клітинним рецептором та унеможливають проникнення його в клітину, тобто вірус стає неінфекційним. Низькі концентрації антитіл в основному нейтралізують вірус, середні та високі – ще й пригнічують зв'язування його з клітиною та перешкоджають проникненню.

Виявилось, що для нейтралізації складних і простих вірусів необхідна відносно незначна кількість молекул антитіл. Так, для нейтралізації 50 % вірусу грипу достатньо 50 молекул антитіл до гемаглютиніну (НА), а для досягнення такого ж ефекту нейтралізації поліовірусу – приблизно три молекули антитіла на одну вірусну частку. Якщо врахувати, що на поверхні вірусу

грипу є приблизно 1000 пепломерів НА, а на капсиді поліовірусу – 60 ідентичних антигенних субодиниць, то виявляється, що для нейтралізації вірусу дійсно достатньо невеликої кількості молекул антитіл.

Таблиця 4.7

Противірусна дія антитіл

Мішен ь	Агент	Механізм
Вільний вірус	АТ без комплементу	Перешкоджання зв'язуванню, проникненню в клітину, роздягання вірусу
	АТ+ комплемент	Пошкодження оболонки вірусу, блокування клітинних рецепторів для вірусу
Клітини, уражені вірусом	АТ+комплемент	Лізис інфікованих клітин, опсонізація віріонів або інфікованих клітин для фагоцитозу

	АТ, пов'язані з інфікованими клітинами	Залежна від АТ реакція цитотоксичності, опосередкована природними кілерами, макрофагами, нейтрофілами
--	--	---

Найпростіший тип нейтралізації спостерігають між простими вірусами (поліовірус) та антитілами з високим афінітетом. Взаємодія складних вірусів, що мають важливі вторинні антигени, із відповідними антитілами низького авідітету (потребують участі комплементу), є більш складною реакцією нейтралізації. Крім того, неповна нейтралізація вірусів може бути обумовлена наявністю клітинних компонентів у складі поверхневих білків (деякі лентівіруси мають залишки сіалових кислот, вірус гепатиту А – клітинні ліпіди тощо). Необхідно пам'ятати, що імунна відповідь не лише сприяє одужанню і забезпечує захист від повторного зараження вірусом, але може викликати патологічні зміни в організмі хворого. Так, наприклад, у присутності антитіл до вірусу Денге, які не мають нейтралізуючої активності, цей вірус розмножується активніше і таке імунне посилення реплікації є причиною більш тяжкого перебігу хвороби. Є повідомлення про те, що при незначній концентрації нейтралізуючих антитіл інфекційність деяких вірусів посилювалась по відношенню до клітин, що несуть на своїй поверхні Fc-рецептор. Імунопатологічні реакції спостерігали й при імунізації проти кору та РС-інфекції. Природне інфікування на фоні недостатності імунітету внаслідок застосування слабкоантигенних інактивованих вакцин супроводжувалось більш тяжким перебігом захворювання, а ніж у людей, що не були вакциновані.

Дія антитіл, окрім нейтралізації вірусу (табл.4.7) полягає ще в тому, що вони викликають руйнування інфікованих вірусом клітин – феномен імунного лізису. Можливі два варіанти такої цитотоксичності. Комплемент-залежна цитотоксичність виникає при дії антитіл на антигени, що експресовані на поверхні інфікованої клітини, з наступною активацією системи комплементу. Відбувається збірка комплексу, що лізує мембрану клітини. Комплемент-залежний цитоліз можливий лише при високій щільності експресії вірусних антигенів на клітинній мембрані (5×10^6 на клітину). У протилежність цьому, для лізису за механізмом АЗЦК необхідна присутність на клітині-мішені лише 103 молекул IgG – така кількість забезпечує зв'язування НК.

Оцінка гуморальної імунної відповіді. Серологічні дослідження з метою виявлення противірусних антитіл у крові, оцінка динаміки їх утворення та рівня (титру) широко застосовується в лабораторній практиці. Головними типами досліджуваних антитіл є нейтралізуючі, інгібуючі гемаглютинацію, комплементфіксуючі, імунофлуоресціюючі, преципітуючі, цитотоксичні. Для оцінки антитілоутворення частіше використовують варіанти імуноферментного аналізу, як найбільш специфічного, чутливого, кількісного, швидкого та автоматизованого. Все ширше в діагностиці та диференціальній діагностиці застосовується метод виявлення антитіл за допомогою імуноблотингу, а також метод імунохроматографічних стрипів тощо.

Уникнення вірусу від нейтралізуючої дії антитіл у популяції хазяїна. Віруси, що викликають гострі летальні інфекції не здатні уникнути або ухилитися від нейтралізуючої відповіді антитіл або інших ефекторних механізмів імунної системи, оскільки біологічний вид хазяїна і сам вірус припиняють своє існування. Внаслідок цього такі віруси на короткий час беруться імунною системою під контроль, вірусам необхідно найшвидше передати інфекцію неімунному організму (стратегія «ударити та втекти»). Оскільки кількість чутливих неімунних хазяїв у

популяції зменшується при кожній передачі, гострі цитопатогенні віруси повинні мати спосіб ухилитися або уникнути від уже існуючого популяційного імунітету. Це досягається шляхом інфікування інших видів; розширення спектру своїх антигенних та протективних детермінант. При цьому віруси утворюють так звані серотипи або підтипи (хоча різні серотипи мають багато спільних детермінант, нейтралізуючі епітопи в них різні). Епідеміологічні спостереження у випадку інфекцій, викликаних вірусом поліомієліту або грипу вказують на те, що серотип–специфічний імунітет не дає перехресного захисту, хоча вірус везикулярного стоматиту та поліовірус мають стабільні серотипи. Навпаки вірус грипу типу А динамічно змінюється для того, щоб уникнути дії популяційного імунітету. Завдяки постійним мутаціям своїх поверхневих білків (антигенний дрейф) або повну їх заміну шляхом реасортації відповідних генів (антигенний зсув – шифт) вірус грипу типу А удосконалив свою здатність ухилятися від дії популяційного імунітету. Антигенний шифт значно збільшує випадки захворюваності вірусом грипу (розвиток пандемії) та рівень смертності. Варіанти вірусу, що виникли внаслідок дрейфу, здатні підсилювати відповідь антитіл–пам'яті на попередній вірус, яким був праймований організм, хоча вже існуючі нейтралізуючі антитіла не захищають від нового варіанта вірусу.

Уникнення вірусу дії антитіл в організмі хазяїна. Схильність до персистенції дозволяє вірусам зменшувати цикли передачі, які необхідні їм для виживання, що дає їм змогу уникнути повного контролю імунної системи над собою. Такі віруси створили власні механізми уникнення гуморальної імунної відповіді – мутації віруснейтралізуючих детермінант під час інфекції. Це вказує на те, що саме імунна відповідь організму призводить до постійної селекції нових варіантів вірусу в організмі окремого хазяїна, які не елімінуються.

Узагальнюючи, можна сказати, що віруси (такі як вірус грипу) уникають імунної відповіді в популяції хазяїна шляхом

антигенного дрейфу, а віруси, подібні до ЛХМ та ВІЛ використовують механізми антигенної варіації в організмі окремого хазяїна. Внаслідок цього з'являються чисельні квазі-види, які не схожі з вірусом, яким первинно був інфікований організм.

Але слід зазначити, що антитіла не здатні впливати на розвиток та розмноження вірусів у клітині. Антитіла малоефективні й у захисті організму від хронічних та повільних інфекцій. Це вказує на те, що стимуляція антитілоутворення при більшості вірусних інфекцій є невиправдованою процедурою та не призводить до суттєвого підвищення протівірусного імунітету. В цілому вона використовується лише для попередження реінфекції.

Формування інфекційних імунних комплексів (ІК) При взаємодії вірусів з антитілами можуть утворюватись імунні комплекси, в яких віруси зберігають інфекційну активність. Розрізняють два види ІК:

перший – утворюється в організмі на ранніх етапах інфекційного процесу, коли в крові присутня незначна кількість протівірусних антитіл, але з часом кількість антитіл зростає і комплекси знищуються. ІК із залишковою інфекційністю можуть формуватись при гальмуванні антитілоутворення або при імунодефіцитних станах, які характеризуються пониженим рівнем синтезу імуноглобулінів;

другий – виявляють навіть при надлишку антитіл, рівень інфекційності такого ІК дорівнює 0,0001–10 % від початкової. Ця залишкова інфекційність отримала назву персистуючої або ненейтралізуючої фракції. Саме такі ІК можуть дисоціювати і їх розглядають як один із факторів розвитку хронічних форм вірусного захворювання.

Тривала циркуляція в організмі таких комплексів призводить по-перше, до постійного інфікування чутливих клітин, по-друге, до антигенної стимуляції віруспецифічних імунокомпетентних клітин. В результаті формуються нові ІК, які містять інфекційний вірус. Описаний феномен посилення

репродукції вірусів при використанні недостатньої концентрації антитіл для альфа-, флаві-, бунья-, рабдо- та реовірусів. Особливо чітко цей феномен проявляється при зараженні вірусом денге макрофагів, де зв'язаний антитілами вірус розмножується набагато краще, ніж вільний.

Імунологічна пам'ять Після інфікування або вакцинації хазяїна імунна система «праймується». Така специфічна імунологічна пам'ять призводить до посиленого захисту проти повторної інфекції. Імунологічну пам'ять зазвичай оцінюють за підвищеними титрами антитіл або збільшеною частотою виявлення специфічних Т-клітин.

Таким чином антитіла мають широкий спектр противірусної активності:

- 1) нейтралізують інфекційність віріонів;
- 2) блокують прикріплення віріонів до рецепторів клітин та проникнення (депротеїнізацію, піноцитоз);
- 3) опсонізація поверхні віріонів, полегшує захват їх фагоцитами, посилюють фагоцитарну реакцію;
- 4) взаємодіють з антигенами вірусів, що циркулюють в крові, утворюючи імунні комплекси;
- 5) активують систему комплемента, лізують оболонкові віруси та інфіковані клітини;
- 6) індукують АЗКЦ інфікованих вірусом клітин НК-клітинами, моноцитами та макрофагами.

4.6 Клітинна ланка імунітету

Такі фактори захисту організму від вірусних інфекцій, як віруснейтралізуючі антитіла, β -інгібітори, температурна денатурація діють безпосередньо на вірус лише тоді, коли вірус, зруйнувавши клітини, виходить в міжклітинний простір. Деякі віруси (наприклад віруси простого герпесу, цитомегаловірус), переходять з клітини в клітину по цитоплазматичним місткам і,

таким чином, уникають дії циркулюючих антитіл. У цьому випадку та у випадку інтегрованої форми інфекції, коли вірусний геном інтегрується в клітинну ДНК, основну роль у становленні імунітету відіграють клітинні механізми, пов'язані в першу чергу з дією специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів, Т-ефекторів ГЧУТ, НК та макрофагів (останні проявляють захисну дію і на ранніх етапах інфекції). Механізми клітинного протівірусного імунітету в цілому дуже складні та базуються на засадах кооперації різних типів клітин – АПК, натуральних кілерів, Т-хелперів, цитотоксичних Т-лімфоцитів та гуморальних факторів: специфічних (антитіла) та неспецифічних медіаторів (ІНФ, цитокіни, комплемент, інгібітори тощо). З клінічних спостережень відомо, що хворі із дефектами гуморального імунітету добре переносять вірусні інфекції, а особи із дефектами в Т-клітинній ланці імунітету, страждають вірусними захворюваннями, які і є клінічним проявом цієї форми імунодефіциту.

До основної популяції Т-клітин специфічної імунної відповіді відносяться ефектори цитотоксичних реакцій: Т-лімфоцити (*CD8+*, *CD4+* цитотоксичні Т-клітини – ЦТЛ) та регуляторні *CD4+* Т-хелпери I та II типів.

CD8+ ЦТЛ експонують на поверхні клітини комплекс молекул: TcR (Т-клітинний антиген-зв'язуючий рецептор), та корецептори *CD3* та *CD8*. Саме ці молекули розпізнають вірусні антигени в асоціації із МНС-I на мембрані вірусінфікованих клітин. Важливу фізіологічну роль у регуляції диференціації ЦТЛ відіграє інтерлейкін ІЛ-2, він також необхідний і для індукції ЦТЛ.

ЦТЛ здійснюють прямий цитолітичний ефект із деструкцією клітини-мішені, окрім клітин імунопривільованих органів (клітини гангліїв периферичної нервової системи, кришталика, тестикул). Загибель клітин настає в результаті сил колоїдного осмосу.

Для лізису клітин необхідні такі умови:

- тісний контакт між ефекторною клітиною (ЦТЛ) та клітиною-мішенню;
- зв'язування TcR із антигеном;
- присутність двохвалентних катіонів (магнію та кальцію), при цьому Mg^{2+} потрібен для зв'язування ЦТЛ із мішенню, а Ca^{2+} – виконує подвійну роль, підсилюючи адгезію та забезпечуючи «летальний удар» – активацію перфторин-гранзимного шляху лізису клітини. Перфторини і гранзими знаходяться в гранулах цитотоксичної клітини; перші утворюють отвори на мембранах клітин, другі (серінові протеази) – руйнують білки (рис 4.9 , 4.10).

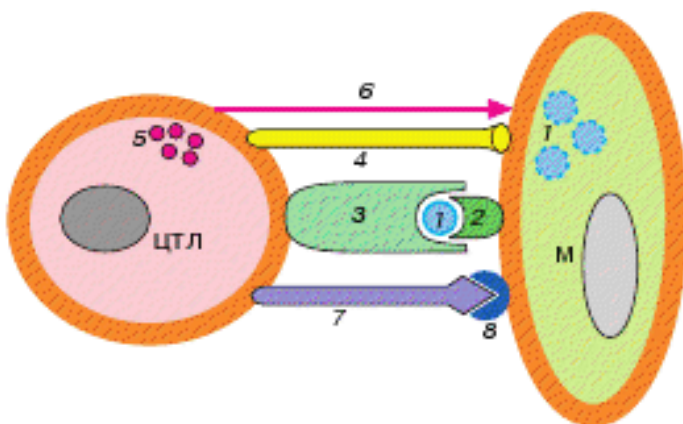


Рис.4.9 Дія ЦТЛ на інфіковану клітину

1–вірусний антиген; 2–МНС–1; 3–антигенрозпізнаючий рецептор ЦТЛ; 4–адгезійна молекула ЦТЛ; 5 –поляризація гранул ЦТЛ; 6 –секреція перфторинів і гранзимів ЦТЛ; 7–мембрано-асоційована форма Fas; 8–рецептор CD95 на клітині-мішені

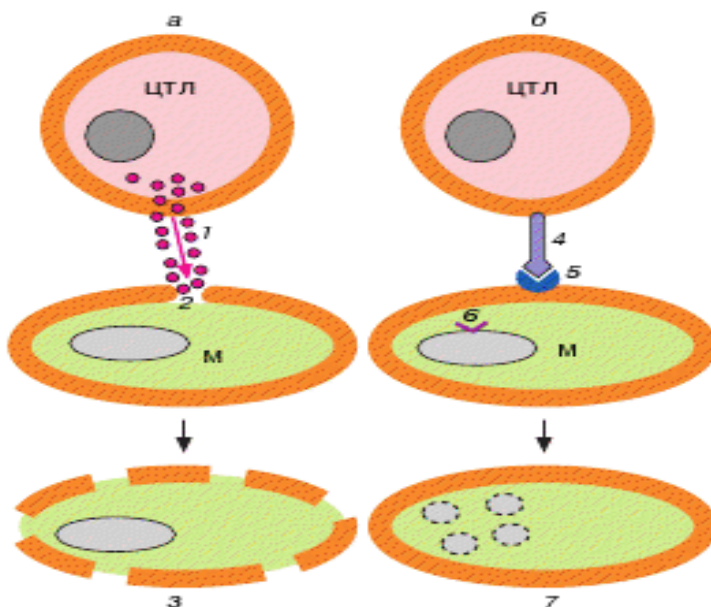


Рис. 4.10 Загибель клітини-мішені двома шляхами

а) лізису (некрозу) б) апоптозу:

1-секреція перфоринів та гранзимів; 2-утворення пор в мембрані клітини-мішені; 3-загибель клітини шляхом лізису (некрозу); 4-мембрано-асоційована форма Fas; 5 – рецептор CD-95; 6-індукція генів апоптозу; 7-загибель клітини шляхом апоптозу

- Процес лізису відбувається досить швидко (за 40–60 сек). ЦТЛ стійкі до дії перфоринів і після взаємодії з клітиною-мішенню та її лізису можуть взаємодіяти з іншими мішенями. Цитотоксичні клітини використовують декілька ефекторних механізмів окрім перфорино-гранзимного. Серед них – індукція апоптозу – активація рецепторів загибелі клітин – Fas (CD95+), клітина гине протягом 4–6 год; апоптоз, опосередкований ФНП,

ІНФ, проходить повільніше і завершується через 18–24 год (рис. 4.11).

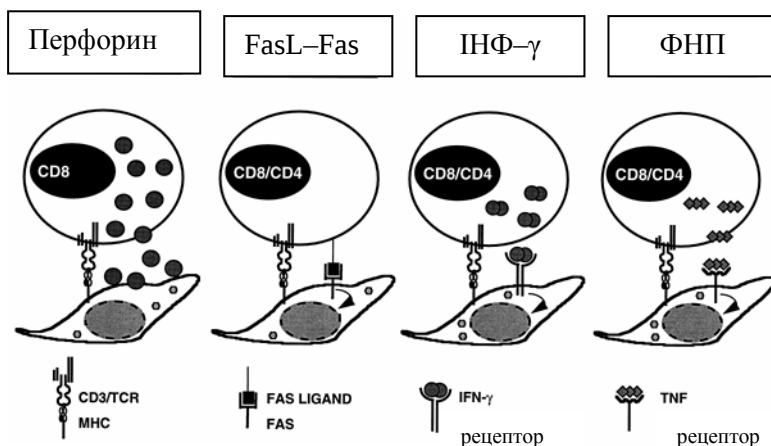


Рис.4.11 Використання різних ефektorних механізмів цитотоксичними клітинами

Специфічні Т-кілери з'являються на ранніх строках інфекції (через 1–3 доби), їх активність сягає максимуму через тиждень і повільно знижується протягом кількох тижнів, хоча клітини пам'яті цитотоксичних Т-лімфоцитів зберігаються тривалий час. Отже, утворення ЦТЛ є ранньою імунною відповіддю, яка часто передуює утворенню циркулюючих антитіл.

Вірусні антигени як індуктори та мішені для ЦТЛ вивчені недостатньо. Але відомо, що основна мішень ЦТЛ при респіраторно-синцитіальній інфекції є N білок, тоді як G білок не розпізнається цими клітинами. За вірусного гепатиту В провідну роль в розпізнаванні ЦТЛ відіграє білок серцевини, а при ЦМВ-інфекції – ранній структурний білок pp89. Індукторами ЦТЛ у ВГП є gpG, а у SV40 – великий Т-антиген. Встановлено,

що за грипозної інфекції в організмі інфікованого утворюються дві популяції ЦТЛ. Одна – типоспецифічна і здатна розпізнавати та лізувати клітини, інфіковані різними штамами вірусу. Інша популяція – штамоспецифічна – і ці клітини розпізнають головним чином НА вірусу грипу. Типоспецифічний імунітет у відношенні до антиген–споріднених вірусів існує й при відсутності віруснейтралізуючих антитіл, що свідчить про важливу роль ЦТЛ у захисті від вірусів.

Імунітет, опосередкований ЦТЛ, відіграє різну роль при вірусних інфекціях. Вважається, що індукція вірус специфічних ЦТЛ при грипі, сказі – важливий компонент імунного захисту. ЦТЛ ефективно елімінують клітини, трансформовані вірусом Епштейна–Барр та вірусом хвороби Марека, ЦМВ, а також клітини, інфіковані вірусом вітряної віспи та гепатиту мишей. Т–лімфоцити, вважають, ефективніше пригнічують реплікацію вірусів, антигени яких експресуються на поверхні клітин на ранніх стадіях інфекції, наприклад, вірусів грипу, герпесу, альфа вірусів. ЦТЛ менш ефективні в захисних реакціях проти тих інфекцій, збудники яких експресують свої антигени на пізніх (флавівірус) стадіях або зовсім не експресують їх (пікорна–, парвовіруси).

Раннє та інтенсивне накопичення високоафінних та високоавідних вірусспецифічних ЦТЛ – сприятлива ознака, що асоціюється із низьким вірусним навантаженням та здатністю імунної системи контролювати інфекційний процес, уповільнене – несприятлива ознака, що асоціюється із високим рівнем вірусного навантаження, хронізацією, прогресією хвороби та летальністю.

CD4+ Т–лімфоцити, окрім імунорегуляції всіх протівірусних реакцій (опосередкованих як ЦТЛ, так і В–клітинами) можуть діяти і як прямі ефекторні клітини (CD4+ЦТЛ), що експресують перфорин. Порушення в системі цитокінів, які контролюють напрямок диференціації Т–лімфоцитів, призводить до руйнування кооперативних взаємодій імунокомпетентних клітин та порушення імунного гомеостазу.

Внаслідок того, що протективна цитотоксична Т-клітинна відповідь викликає пошкодження в інфікованих клітинах хазяїна, рівновага між швидкістю розповсюдження вірусу та кінетикою Т-клітинної відповіді буде визначати або імунний захист, тобто виведення вірусу з організму, або ж імунопатологію.

4.7 Імунопатологія при вірусних інфекціях

До цього часу імунна відповідь на віруси розглядалась лише в межах сприятливої дії на організм хазяїна. Але залучення в імунний процес різних складових, активація цього процесу та збільшення його інтенсивності можуть призводити й до небажаних наслідків, які сприяють патологічним реакціям. Це спостерігається у випадку ураження великої кількості клітини, або пошкодження клітин, пов'язаних з життєво важливими фізіологічними функціями.

Вказані реакції реєструються при хронічних інфекційних процесах, які супроводжуються тривалим (іноді довічним) перебуванням вірусу в організмі. При персистентних вірусних інфекціях періодично можлива поява в крові вірусу (вірусного антигена) на фоні постійної циркуляції протівірусних антитіл.

Антитіла можуть бути задіяні в низці патологічних подій. Утворення комплексу антиген–антитіло є нормальною стадією в процесі звільнення організму від вірусу. Але під час гострої обмеженої інфекції ІК можуть фіксуватись на клітинах, які мають рецептор до Fc–фрагменту імуноглобуліну. В результаті створюються умови для прикріплення та проникнення вірусу в клітини та відкладення імунних комплексів у структурах фільтруючих базальних мембран, таких як ниркові гломерули, синовіальні порожнини суглобів. При персистентній інфекції з безперервним виділенням антигену ІК можуть відкладатися тривалий час, викликаючи хронічні запалення (наприклад,

гломерулонефрити та васкуліти за хронічного гепатиту В). ЦІК запускають ланцюги патологічних змін, які започатковують аутоімунні захворювання, оскільки тривала циркуляція їх навіть при незначному підвищенні в рідинах організму призводить до накопичення у тканинах. Це зумовлює посилену агрегацію та адгезію тромбоцитів, порушення мікроциркуляції крові та облітерації судин гемомікроциркуляторного русла, пошкодження і некрозу тканин. Сформовані циркулюючі імунні комплекси взаємодіють практично зі всіма форменними елементами крові, з комплементом, а також рецепторами багатьох клітин органів і тканин: ендотеліального шару судин, клітин гломерулярного апарату нирок, тощо.

Взаємодія ЦІК з імунокомпетентними клітинами призводить до модуляції імунної відповіді та *формування аутоімунних захворювань (АІЗ)*.

До таких захворювань відносяться: системний червоний вовчак (СЧВ), множинний склероз (МС), ревматоїдний артрит (РА), гломерулонефрит, дерматоміозит та ін. В індукції розвитку СЧВ велику роль відводять персистуючим вірусним інфекціям. Так, встановлено, що у таких хворих виявляли ЦМВ – у 20–40 % випадків, сумісна інфекція ЦМВ+ВЕБ – 47 %; ВЕБ – 99 %, ВГС – 5 % випадків. Ревматоїдний артрит асоціюється із HTLV–1, вірусом гепатиту С, родиною герпесвірусів – ВЕБ, ЦМВ, ВПГ–1, 4.

Імунопатологічні реакції рееструють при набутих вірусних інфекціях (ВІЛ–інфекція, хронічний гепатит В, цитомегаловірусній інфекції, інфекційний моновірусоз) та уроджених вірусних інфекціях (цитомегаловірусній інфекції, червоній висипці тощо). Відмінною рисою останніх є персистенція вірусів в організмі дитини протягом від декількох місяців до декількох років після народження.

Механізми вірусного патогенезу АІЗ виникають:

- Молекулярна мімікрія – структурна подібність епітопів АГ хазяїна з вірусними АГ, відповідальними за запуск перехресної імунної відповіді

- Інфікування генетично схильного організму широким спектром вірусів – як наслідок дизфункція Т– та В– клітин

У досліджах *in vitro* виявлено, що антитіла можуть зв'язуватися на поверхні заражених клітин з глікопротеїнами вірусу кору та змінювати експресію вірусних білків. Це обумовлено звільненням комплексів вірусний антиген – антитіло з поверхні клітини, а також пригніченням внутрішньоклітинного синтезу деяких вірусспецифічних білків. Вважають, що подібна ситуація відбувається за гострого склерозуючого паненцефаліту, коли внутрішньоклітинний вірус кору персистує в клітинах мозку за наявності досить високого титру специфічних антитіл в організмі.

Розвиток пошкоджуючих реакцій клітин макроорганізму може бути пов'язано із наступними механізмами:

- 1) локалізацією (експонуванням) вірусних антигенів на поверхні клітин, інфікованих нецитопатичними вірусами та дією на них факторів клітинного (цитотоксичних клітин — Т–кілерів) та гуморального (цитотоксичних антитіл) імунітету;

- 2) подібністю (гомологією) вірусних антигенів та немаскованих антигенів макроорганізму, внаслідок чого противірусний імунітет набуває риси аутоімунного процесу;

- 3) демаскуванням антигенів макроорганізму, подоланням факторами імунітету гематоенцефалічного, гематоофтальмічного, гематотимічного та інших бар'єрів та розвиток аутоімунних енцефалітів, тиреоїдиту, ураженням тканин ока, гонад;

- 4) запуском під впливом вірусної інфекції проліферації «заборонених» клонів лімфоцитів, що реагують проти власних антигенів макроорганізму.

Вірусні інфекції можуть відігравати пускову, «триггерну» роль. В цих випадках аутоімунні патологічні процеси самопідтримуються після припинення повної (утворення вірусного потомства) або часткової реалізації генетичної інформації вірусу (синтез вірусного антигену), елімінації вірусу з тканин організму.

У зв'язку з цим:

1) протівірусне етіотропне лікування може виявитися: а) ефективним на ранніх стадіях інфекційного процесу, б) неефективним на пізніх стадіях патологічного процесу після елімінації вірусу і розвитку імунної відповіді макроорганізму;

2) обережне застосування на стадії індукції (розвитку) імунної відповіді кортикостероїдів, що володіють, як відомо, імунодепресивною дією. Це може сприяти перебігу вірусних інфекцій

Діагностика захворювань імунних комплексів базується на ідентифікації присутності ІК: вірусного антигену, власних Ig, та комплементу у вогнищі патології.

Антитілозалежна вірусіндукована імунопатологія.

Вважається, що шоківий синдром при вірусній геморагічній лихоманці Денге є результатом посиленої реплікації вірусу, яка обумовлена вірусспецифічними антитілами. Кількість віріонів у крові зростає від 10 до 100 разів. При цьому у хворого підвищується проникненість та ламкість капілярів, знижується вміст тромбоцитів, розвивається кровотеча внаслідок нестачі деяких факторів системи згортання крові. Віруси реплікуються переважно в клітинах системи мононуклеарних фагоцитів – моноцитах та макрофагах. Вони в свою чергу синтезують значну кількість вазоактивних монокінів – ФНП–альфа, ІЛ–1 та альфа–інтерферону. Внаслідок цього розвивається «цитокіновий шторм», що різко посилює судинну реакцію, індукує кровотечу та може закінчуватись шоківим синдромом. Утворення циркулюючих імунних комплексів ініціює внутрішньосудинну активацію комплементу за класичним шляхом. У кров хворого викидається велика кількість низькомолекулярних пептидів – С3а, С4а и С5а. Вони характеризуються високою анафілатосичною та хемотаксичною активностями, підвищують проникненість судинної стінки, викликають міграцію лейкоцитів у вогнище запалення.

Пошкоджуюча дія ЦТЛ

Здатність ЦТЛ руйнувати інфіковані клітини не тільки обумовлює захисний ефект, але є чинником розвитку уражень органів і тканин, тобто розвитку імунопатологічних реакцій. Такі реакції описані для багатьох вірусних інфекцій людини та тварин. Клінічні прояви цих реакцій різноманітні. Так, з активністю ЦТЛ пов'язують розвиток менінгоенцефаліту та загибель мишей після інтрацеребрального введення вірусу лімфоцитарного хоріоменінгіту. Вважають, що ЦТЛ лізують заражені клітини епендими та судинного сплетіння, тим самим порушують проникненість гематоенцефалічного бар'єру, що призводить до набряку мозку. Вираженість неврологічних симптомів залежить від співвідношення кількості клітин–мішеней у ЦНС та у внутрішніх органах.

Вірус Коксаки В3 у заражених мишей викликає тяжкий міокардит, але цього не спостерігається, якщо відбувається ураження тварин із дефектом Т–лімфоцитів, навіть на фоні активної репродукції вірусу у тканинах серця.

В основі захисної та пошкоджуючої дії імунних ЦТЛ лежить єдиний механізм, і реалізують його ті ж ЦТЛ, але різниця в їх кількості. Якщо лізис інфікованих клітин відбувається на ранніх етапах і ураження, що виникли, істотно не порушують гомеостаз, то клінічним проявом є одужання.

У тих випадках, коли імунний цитоліз веде до некомпенсаторних порушень або уражень в життєво важливих органах – виникають різноманітні ознаки патологічного процесу. У 1978 році на 4–му міжнародному конгресі з вірусології імунопатологію назвали обов'язковою «платою» за видужання при вірусних інфекціях.

Імуносупресія при вірусній інфекції.

Імуносупресивний ефект проявляється при багатьох вірусних інфекціях, особливо при розвитку важких клінічних форм. Пригнічення імунітету часто призводить до хронізації інфекційного процесу та розвитку важких ускладнень. Реєструють розвиток імунodefіциту, пригнічення специфічного і неспецифічного клітинного і гуморального імунітету:

зниження функціональної активності НК, макрофагів, рівня взаємодії імунокомпетентних клітин, порушення антитілоутворення тощо. Виявляють також інтерферонодефіцит: зниження здатності лейкоцитів, фібробластів та імунних лімфоцитів продукувати, відповідно, альфа-, бета- і гамма-інтерферони.

Порушення імунітету має не лише загальний системний характер, але і місцевий: зниження мукозального імунітету (імунітету слизових), інтерфероно-утворення в осередках вірусного ураження. Імунодепресивний ефект вірусних інфекцій обумовлений афінністю (тропізмом) багатьох вірусів до клітин моноцитарно-макрофагальної системи (ММС), Т-хелперів, поліморфноядерним нейтрофілам та іншим імуноцитам. Важкі імунодефіцитні стани реєструють при ВІЛ-інфекції, ЦМВ-інфекції, грипі, ВГВ, рецидивуючому герпесі, парогрипі, корі, тощо. При багатьох вірусних інфекціях розвиваються транзиторні порушення імунітету.

Враховуючи вище викладене, алгоритм діагностики вірусних інфекцій у хворих повинен включати наступні етапи:

- 1) імунологічна діагностика: виявлення порушень імунітету шляхом дослідження показників загального і специфічного противірусного імунітету, особливо при важкому, прогредієнтному (хвилеподібна поява симптомів), торпідному (без явних симптомів) перебігу вірусних інфекцій. Слід зазначити, що визначення показників імунного статусу при рецидивуючих вірусних інфекціях, більше інформативно на стадії їх загострення;

- 2) патогенетична імунотерапія за допомогою імуномодуляторів, адекватне виявленим порушенням імунітету з метою їх корекції;

- 3) повторне імунологічне тестуванні після проведеної імунотерапії для визначення її ефективності і досягнення повної імунореабілітації хворих.

Таким чином, окрім критеріїв ефективної терапії хворих (клінічних та вірусологічних (зникнення маркерів реплікації вірусу)), слід використати також імунологічний критерій (нормалізація, оптимізація показників імунного статусу), що вказує на найбільш надійну стабільну ремісію.

Репродукція вірусу в лімфоцитах, нейтрофілах, моноцитах–макрофагах лежить в основі імунодефіциту за Т–клітинним типом, який виявляється при герпетичній інфекції. Механізми імунодепресивної дії обумовлені пригніченням хемотаксису і зниженням активності процесу фагоцитозу, пригніченням функції Т–кл (пам'яті), Т–кілерів, натуральних кілерів, реакції бласттрансформації лімфоцитів, можливий прямої стимуляції Т–супресорів. Крім того, реєструють 50 % зниження рівнів імуноглобулінів класу IgG₂, авідності імуноглобулінів класу М. Реєструють утворення циркулюючих ІК, їх імунопатологічна дія. Вказані патогенетичні і імунологічні особливості розвитку і перебігу герпетичної інфекції необхідно враховувати при лікуванні хворих.

Істотну роль в патогенезі герпетичної інфекції відіграє інтерферонодефіцит. Реєструють пригнічення інтерференової реакції лейкоцитів (ІРЛ), їх здатності синтезувати *in vitro* альфа–інтерферон. Рівні альфа–, бета– і гамма–інтерферонів у хворих із рецидивуючою герпетичною інфекцією знижені в 10–20 разів у порівнянні з контрольною групою. Реєструють також місцеве пригнічення утворення інтерферону у вогнищах герпетичних поразок.

Цитомегаловірусна інфекція займає друге місце після ВІЛ–інфекції за вираженістю супутнього імунодефіциту. ЦМВ–індукований імунодефіцит характеризується лімфоцитозом, нейтропенією, тромбоцитопенією, панцитопенією, пригніченням проліферації і диференціації мієлоїдних попередників в кістковому мозку, зниженням кількості Т–лімфоцитів, зменшенням показників CD4⁺/CD8⁺, функціональною активністю НК, макрофагів, пригніченням реакції бласттрансформації лімфоцитів на мітогени (ФГА і Кін А).

Також реєструють інтерферонодефіцит (зниження рівня сироваточного інтерферону, пригнічення здатності лейкоцитів виробляти альфа-інтерферон), метаболічні порушення (зниження кількості антиоксидантів в крові, антиокислювальної активності сироватки крові).

Отже віруси герпесу протягом всього життя людини чинять постійний з роками посилений «пресинг» на імунну систему макроорганізму, створюючи «порочне» коло: з одного боку реактивація персистуючого вірусу відбувається на тлі транзиторного клітинного імунодефіциту, інтерферонодефіциту, з іншого боку, герпетична інфекція супроводжується подальшим зниженням імунітету. Це призводить до поступового зношування компенсаторних механізмів організму, ініціації розвитку та прогресуванню фази декомпенсації, порушення регуляції апоптичних процесів з наступним розвитком *біологічного згасання (механізм старіння)*

Такі глибокі та тяжкі порушення в імунних реакціях можуть бути наслідком як інфікування імунокомпетентних клітин та пригніченням їх функцій, так і результатом порушення механізмів аутокриної та паракриної регуляції. Перший механізм характерний для вірусу імунодефіциту людини (уражує CD4+ T-лімфоцити і поступово руйнує імунну систему) та вірусів герпесу I та II типів, другий – спостерігається при ВЕБ-інфекції. Встановлено, що ВЕБ продукує білок BCRF1, гомологічний IL-10. BCRF1, як і IL-10, пригнічує продукцію T-хелперами/Tx1 IL-2, ФНПа та ІНФ-гамма, які, як сказано вище, важливі для формування протівірусного імунітету. Віруси кору, герпесу, гепатиту С та інші проникають в лімфоцити або АПК та втручаються в процеси дозрівання та диференціації клітин, модулюють їх функціональну активність. Вірус кору інгібує продукцію мононуклеарними фагоцитами інтерлейкіна 12, цитомегаловірус пригнічує експресію молекул МНС II класу АПК, аденовіруси інгібують транспорт вірусних пептидів та утворення комплексу – пептид + молекули МНС I класу. В розвитку супресивного фенотипу пацієнта важлива роль

відводиться прородним регуляторним Т-клітинам (CD4+CD25+hi). Вони складають від 2–4 % циркулюючих CD4+ Т-клітин. На їх мембрані, як правило, експресується молекули інгібітора ко-стимуляції – ЦТЛА-4 та Toll-рецепторів 4,5,7 та 8. Це означає, що однією з головних стратегій вірусу в інфікованій клітині є блокування ключових процесів нормальної відповіді популяції клітин, порушення кооперації між ними. Отже, в цілому, персистентна або латентна інфекції характеризуються різним ступенем функціональної незрілості вірус-специфічної Т-клітинної відповіді, і цей дефект є головним фактором, що унеможливорює елімінацію патогена із організму, окрім цього вірусіндукована імуносупресія є основним каменем спотикання при розробці ефективних живих вакцин.

Молекулярна мімікрія вірусів При дослідженні первинної структури білків вірусів та людини встановлено наявність однакових або близьких за будовою пептидів (мотивів). Це унікальне біологічне явище отримало назву молекулярної мімікрії.

Для пригнічення функцій імунної системи віруси використовують кілька механізмів мімікрії, які можна умовно класифікувати на віромаскування, віротрансдукцію та віромімікрію.

Віромаскування – це здатність вірусу забезпечувати уникнення імунної відповіді шляхом пригнічення презентації вірусних антигенів. Уперше цей термін запропонували у 2003 р. Джонсон та Мак Фадден в огляді, присвяченому імуномодуючим стратегіям поксвірусів. Для подолання здатності організму-хазяїна розпізнавати чужорідні агенти значна кількість вірусів використовує механізм пригнічення експресії рецепторів та блокаду презентації вірусних антигенів імунокомпетентним клітинам. У першу чергу, цей шлях маскування проявляється в потужному гальмуванні експресії антигенів головного комплексу гістосумісності МНС-I класу (табл.4.8). Зазвичай, спроможність пригнічення антигенів МНС корелює зі здатністю вірусу викликати системне ураження

багатьох типів тканин. Поряд із цим, це призводить до зниження реакції прозапальних лімфокінів на інфекційний агент. Такий шлях пригнічення реалізується ранніми білками аденовірусів (E1A, E3), поксвірусами (особливо вірусом міксоми кролів – білок M13R) та численними представниками герпесвірусів. Подібні білки пов'язані з ендосомально–лізосомальною затримкою та деградацією антигенів МНС–І.

Білок ICP47 ВПГ–1 зменшує кількість антигенів МНС І класу на поверхні інфікованих клітин. ICP47 порушує механізм, пов'язаний із презентацією антигена (за участю tap–білків), інгібуючи транспорт антигенних пептидів в ендоплазматичний ретикулум (ЕР) для формування МНС І класу, що призводить до затримки важких ланцюгів І класу в ЕР.

Клітини HeLa, інфіковані ВПГ– 1 або піддані трансфекції ICP47, стають чутливішими до лізису натуральних кілерів через те, що ICP47 блокує експресію HLA – С на поверхні клітин. Ці дані свідчать про те, що активність ICP47 може робити ВПГ–інфіковані клітини чутливішими до НК– активності, в той же час дозволяє уникати впливу ЦТЛ.

Цікаво, що вірус Епштейна–Барр не блокує експресію молекул HLA І класу у своїх мішенях, В–лімфоцитах. В–клітини, трансформовані ВЕБ, експресують більшу кількість білків HLA І класу на поверхні в порівнянні з неінфікованими клітинами, що захищає їх від лізису НК– клітинами.

Таблиця 4.8

Продукти вірусних генів, що блокують функції антигенів МНС

Вірус	Генний продукт	Функція
Адено вірус	E3/19K	Викликає затримку молекул МНС–І в ЕР, блокуючи їх експресію на клітині

	E1A	Інтерферує з активацією експресії МНС–II, блокуючи сигнальний каскад ІНФ–гамма
ВЕБ	EBNA–1 BZLF–2	Викликає рефрактерність до протеолізу вірусних антигенів Перешкоджає презентацію антигенів через МНС –II
ЦМВ	Pp65 US–2 US– 11 US–3 US–6 US–18	Селективно пригнічує утворення антигенних пептидів 72кДа фактору транскрипції Направляє важкі ланцюги МНС–1 на убіквітиновий шлях деградації Блокує молекул МНС–1 в ЕПР Пригнічує функцію ТАР–білків Пригнічує літичну активність НК–клітин Гомолог ІІ
ВІІ	NEF VPU	Індукує швидкий ендоцитоз МНС–1, інтерферує на рівні процесінгу МНС–1 (розвиток ацидозу в ендосомах) Дестабілізує молекули МНС та, взаємодіючи з СД4, ініціює деградацію комплексу
ВПЛ/ ВПврх	E5 E6	Інтерферує з процесінгом МНС–1 Інтерферує з антиген–презентуючим комплексом
ВПГ	ICP–47	Пригнічення функції ТАР–білків

Наслідком таких процесів є блокада не лише первинних реакцій специфічної відповіді, але й активації НК–клітин (опосередкована через МНС–1), яка є важливим компонентом неспецифічного захисту, що діє разом із системою ІНФ.

МНС І класу – звичайна мішень для вірусів. При вірусних інфекціях часто відбувається різке зниження експресії МНС І білків, що відіграє важливе значення в розвитку імунної відповіді. Зникнення МНС І класу з клітинної поверхні призводить до зменшення ефективного контролю з боку ЦТЛ.

В той же час зниження антигенів МНС І класу на поверхні інфікованих клітин робить їх чутливішими до атаки НК–клітин, адже такі клітини не здатні взаємодіяти з інгібіторним рецептором НК–клітин для МНС І класу. Отже, порушення експресії МНС І класу вірусом тобто поява на поверхні клітини імітаторів МНС І класу, індукція яких спровокована внутрішньоклітинною діяльністю вірусу, може впливати на зниження ефективності розпізнавання ЦТЛ і НК–активності. Таким чином, **віромаскування – це дія вірусних білків, направлена як на ранні форми відповіді імунної системи, так і на первинні реакції презентації вірусних антигенів, без яких неможливе формування специфічного захисту.**

Віротрансдукція – це здатність вірусу та продуктів експресії його геному втручатися в систему внутрішньоклітинних сигналів, які визначають «запуск» неспецифічних реакцій, апоптозу, каскаду прозапальних цитокінів та, в цілому, противірусний захист організму. «Царем» віротрансдукції є вірус віспи. Він має білок K3L, який за кристалічною структурою подібний до фактору трансляції eIF–2 α і є субстратом для протеїнкінази R. K3L має високу афінність до зв'язування з дЛРНК та ініціює її деградацію, що попереджає активацію PKR. Крім того, він безпосередньо взаємодіє з двома доменами PKR та блокує її активацію, у свою чергу не відбувається фосфорилювання фактору трансляції та не блокується ініціація трансляції вірусних РНК. Поксвіруси

кодують гомологи ToII–рецепторів, що дозволяє їм заблокувати передачу сигналів від IL–1.

До віротрансдукції відносяться процеси, пов'язані з регуляцією сигналів апоптозу. Так, поксвіруси та герпесвіруси мають білки, які відносяться до родини v–FIP (об'єднані за наявності ефекторних доменів клітинної смерті DD–домени). Ці білки зв'язуються з каспазою 8 та Fas–асоційованими білками, блокуючи запуск апоптозу. Крім того, поксвіруси кодують унікальні інгібітори серинових протеаз (каспаз) – серпіни, які мають виражені антиапоптичні властивості та здатність пригнічувати індукцію апоптозу, ініційовану перфоринами. ВІЛ може призводити до деградації CD–4 рецепторів, що порушує функції лімфоцитів.

Віромімікрія – об'єднана група вірусних білків, що мімікують (нагадують) цитокіни та їх рецептори. Ці вірусні білки мають структурну та функціонально–доменну гомологію з відомими цитокінами та відповідними рецепторами клітин людини та тварин. Мімікрія – доволі часте явище у взаємодії вірусів та клітин хазяїна. Стратегія протистояння вірусів імунним реакціям включає два варіанти: **вірокіни та віорецептори**

І знову поксвіруси проявляють найбільш ефективний механізм руйнування позаклітинних та внутрішньоклітинних сигналів, які керують активністю ІНФ. Першим прикладом відкриття віорецептору (вірус–кодованого гомологу), направленого проти інтерферону був продукт гену М–Т7 вірусу міксоматозу кролів (названий так, тому що кодується сьомою рамкою зчитування з кінця вірусної ДНК). Пізніше було знайдено значну кількість генів інших поксвірусів, які є гомологічними домену рецептору ІНФ. Всі гомологи рецепторів ІНФ це – секретовані протеїни, 37 – 43 kDa, гомологічні за послідовністю до ліганд–зв'язуючого домену клітинних ІНФ–рецепторів. Подібність з клітинними аналогами досить низька і становить $20 \pm 25\%$. Вірусні α продукти секретуються з інфікованих клітин на рівні, що перевищує 107 молекул на

клітину за годину на ранніх стадіях інфекції, що перевищує нормальну кількість клітинних рецепторів 102–104/кл. Тому всі низхідні сигнальні події, що запускаються ІНФ–залежними рецепторними стимуляторами, блокуються на стадії, що передуює залученню рецепторів.

У вірусу віспи є білок В15R – конкурентний інгібітор, який перешкоджає зв'язуванню ІНФ–гамма зі своїм клітинним рецептором. Ген В15R має 25 % гомології з геном людини. Очищений В15R білок може знижувати гарячку, індуковану ІЛ–1 – головного прозапального компонента, при поксвірусній інфекції. Це перший випадок контрольованої вірусом температури тіла та захисту організму (та вірусу) від надмірної продукції цитокінів. Сьогодні вже доведено, що цей вірусний білок відіграє ключову роль у патогенності поксвірусів і, особливо, в адаптації до певного хазяїна. У вірусу віспи корів ідентифіковано родину вірорецепторів *Srm*, які нагадують розчинну форму клітинних рецепторів – ФНП–альфа, тому вони активні поза інфікованих клітин. Вважають, що еволюція поксвірусів відбувалась завдяки селекції варіантів вірусів, які стійкі до захисних реакцій організму.

Яскравим прикладом вірокінів є ген *BCRF1* ВЕБ, який має 84 % гомології з ІЛ–10 (v–ІЛ–10). Цей інтерлейкін є природним антагоністом ІНФ–гамма. При ВЕБ–інфекції спостерігається глибоке гальмування продукції ІНФ, стимулювання проліферації В–лімфоцитів, збільшення вірусної реплікації разом із ростом клітин і в кінцевому результаті встановлення лімфопроліферативного ефекту (пухлина). Вірус контагіозного моллюску кодує білок *MC148R* (*MCCN*) 104–ак, зі значною гомологією до β хемокінів *MIP–1 β* (макрофагальний інгібітор запалення). Білок *MC148R* має делецію у 5 ак.з. на функціонально важливому N–кінці зрілого пептиду *MIP–1 β* . Подібно до *MIP–1*, вірусний мімікрин здатний інгібувати колонієстимулюючу проліферацію мієлоїдного, еритроїдного та мультипотентного попередника гемопоєзу людини, проте значно в більшій мірі, ніж *MIP*.

Ще три інші віруси: віруси герпесу людини 6, – 8, та ЦМВ мишей здатні кодувати гомологи хемокінів.

Сенсибілізуючий вплив вірусних інфекцій

У основі алергічних реакцій при вірусних інфекціях лежать процеси ініціації особливого типу імунної відповіді у вигляді синтезу алергічних антитіл – імуноглобулінів класу Е. Вони фіксуються на поверхні тучних клітин, базофілів, моноцитів, клітин Лангергансу, еозинофілів. Повторна зустріч з вірусними антигенами супроводжується їх специфічною взаємодією з IgE на поверхні тучних та інших клітин запалення. При цьому відбувається вивільнення медіаторів, що мають гістаміноподібні властивості, які, залежно від локалізації процесу, призводять до розвитку алергічних тканинних реакцій: риніту, кон'юнктивіту бронхіальної астми, кропив'янки, набряку Квинке, при системних реакціях – анафілактичного шоку.

Респіраторні віруси – грипу, парагрипу, аденовіруси, ріновіруси та респіраторно-синтиціальний вірус найчастіше викликають гострі респіраторні інфекції у дітей. Підвищеною чутливістю до вірусної інфекції вирізняються діти з різноманітними порушеннями системного та локального імунітету. Під час репродукції цих вірусів в клітинах епітелію дихального тракту різко збільшується секреція епітеліальними клітинами компонентів слизу. Віруси взаємодіють з білками та клітинами слизових, пошкоджують епітелій, викликають загальнотоксичну дію на організм. У результаті формується запалення. Епітеліальні та мононуклеарні клітини синтезують прозапальні цитокіни – ІЛ-1, ФНП- α , ІЛ-8, інтерферон- α , ІЛ-10. Відмічається масоване пошкодження епітелію дихальних шляхів, підвищується чутливість організму до аероалергенів. Клітини запалення (нейтрофіли, тучні, еозинофіли) секретують медіатори запалення – гістамін, кініни, лейкотрієни, тромбосани. Активовані вірусами та їх антигенами CD4+Tx2 типу продукують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, ІЛ-10, що сприяє посиленій продукції вірусспецифічних антитіл IgE. У дитини формується

атопічний статус. Вірусна інфекція є найбільш вагомим фактором ризику розвитку атопічного синдрому, особливо у дітей із спадковою схильністю до алергії. Клінічними проявами алергії буде бронхіальна астма, бронхіт з алергічним компонентом тощо. Відмітимо також, що у таких хворих вірусні інфекції характеризуються важчим клінічним перебігом.

Вірусні інфекції у імунокомпроментованих осіб

Особи із уродженою або набутою імуносупресією належать до групи ризику за чутливістю до широкого кола вірусних інфекцій. У більшості це відноситься до латентних вірусних інфекцій. Клінічно вони проявляються рецидивуючими інфекціями. Новонароджені із тяжким комбінованим імунодефіцитом (ТКІД) демонструють рецидивуючу вірусну інфекцію вже на ранніх етапах життя (наприклад, ротавірусна інфекція, яка проявляється тривалою діареєю).

Застосування імуносупресивної терапії пацієнтам після трансплантації органів може супроводжуватись генералізованою вітряною віспою або пневмонією, обумовленою ЦМВ або паразитарними інвазіями. У осіб із зниженою продукцією або відсутністю антитіл (гіпо- та агамаглобулінемія) реєструється персистенція вірусів та їх екскреція в оточуюче середовище протягом декількох місяців або років після перенесеної інфекції, а також після імунізації живими вакцинами (поліовакцина).

Сприйнятливість інфікованих клітин до суперінфекції

На фоні вірусної інфекції може розвиватись інфікування іншими вірусів або бактеріями. Вважається, що у хворих на СНІД опортуністичні інфекції, обумовлені, ЦМВ та *Pneumocystis carinii*, розвиваються внаслідок ураження імунної системи ВІЛ. З іншого боку, гомолог хемокінового рецептору ЦМВ US28 може сприяти проникненню ВІЛ-1 в клітини, вже інфіковані ЦМВ. Крім того, вірус герпесу людини 6 типу здатен інфікувати більш ефективно В-лімфоцити латентно інфіковані ВЕБ. Інфікування ВГЛ-6 деяких ВЕБ-позитивних В-клітинних ліній може провокувати до літичного реплікативного циклу ВЕБ. Іншим прикладом може бути посилена експресія і-РНК

генів Е6 та Е7 вірусу папіломи людини (ВПЛ), що було показано у ВГЛ–6–інфікованих та ВПЛ–трансформованих епітеліальних клітинах цервікального каналу. Взаємовплив такого типу також спостерігається й між вірусами одного роду. Наприклад, інфікування ВГЛ–7 *мононуклеарних лімфоцитів периферичної крові* здорової людини може призводити до реактивації латентного ВГЛ–6. Таким чином, віруси різних видів можуть кооперуватись між собою з метою взаємного виживання обох вірусів в організмі людини.

4.8 Механізми уникнення вірусів від імунної відповіді

Співіснування вірусу та імунокомпетентного хазяїна вимагає встановлення балансу між швидкістю реплікації вірусу та його елімінацією з організму, що у результаті й забезпечує виживання обох видів. В арсеналі імунної системи знаходиться велика кількість різних стратегічних підходів для розпізнавання та знищення вірусів, але у відповідь на це віруси накопичили різноманітні засоби уникнення імунних реакцій.

Ймовірність перетворення гострої інфекції в персистентну пов'язують із віком, фізіологічним станом макроорганізму, коінфікуванням, що можливо індукує імунологічну толерантність. Так, аренавіруси, деякі ретровіруси, вірусна діарея ВРХ та класична чума свиней являють особливу проблему пов'язану із транс–плацентарним інфікуванням та тривалим виділення вірусу новонародженим при відсутності ефективного імунітету. В багатьох випадках толерантність пов'язана не з В–клітинами, а з тим, що Т–клітини в значній мірі не реагують на вірус, тобто обумовлена клональною анергією або утворенням супресорних Т–лімфоцитів.

Для вірусів із невеликими геномами (пікорнавіруси, міксовіруси та ретровіруси) характерна постійна зміна будови своїх поверхневих глікопротеїнів і тим самим уникнення розпізнавання імунними клітинами.

Віруси з великим геномом (поксвіруси, герпесвіруси та аденовіруси) синтезують найрізноманітніші білки, які специфічно впливають на їх розпізнавання та на спрямовану проти них дію ефекторних функцій імунітету.

Таким чином, ДНК віруси використовують різноманітні механізми, які дозволяють їм збільшувати час ефективної реплікації та поширення вірусних часток.

Механізми уникнення вірусом імунної атаки в цілому можуть бути поділені на декілька груп:

1. Реплікація без цитопатогенної дії. Аренавіруси та хантавіруси, наприклад, викликають хронічні інфекції у гризунів без загибелі клітин, в яких вони розмножуються. Інфекція, як правило, не супроводжується помітними змінами в організмі. Ретровіруси також не викликають змін в клітинах–мішенях, тканинах та органах природних хазяїв.

2. Латентна непродуктивна інфекція пермисивних клітин. Вірус може розмножуватись продуктивно в клітинах одного типу, а латентність встановлюється в інших ділянках організму. Герпесвіруси в латентному стані знаходяться в нервових гангліях або В–лімфоцитах, а продуктивно розмножуються та викликають гострі ураження в епітеліальних клітинах слизових оболонок. Пермисивність клітин може залежити від стадії їх диференціації або активації. Наприклад, папіломавіруси інфікують базальні клітини епітелію на початку диференціації, але утворюють інфекційні віріони лише в диференційованих кератиноцитах.

4. Часткова експресія вірусних генів. Латенція вірусів може підтримуватись обмеженою експресією генів. Протягом латентної інфекції деякі віруси, такі як герпесвіруси, експресують лише ранні гени, необхідні для підтримки латенції. Під час реактивації, яку часто стимулюють імуносупресія та/або дія цитокінів або гормонів, повний вірусний геном транскрибується

знову. Така стратегія протягом латентного стану захищає вірус від всіх імунних механізмів організму.

5. Уникнення розпізнавання компонентами гуморального імунітету, наприклад, за рахунок зміни імунодомінантних епітопів поверхневих білків вірусу. У цьому випадку вірус посилює продукцію FcR в інфікованих клітинах, що сприяє прискореній елімінації циркулюючих вірус-специфічних антитіл. Крім того, мутації вірусних антигенних детермінант (імунодомінантних епітопів) можуть призводити до уникнення вірусом дії гуморальної імунної відповіді.

Низка вірусів здатна пригнічувати систему комплемента. Відомо, що активований комплемент викликає як прямий лізис віріонів, так і як опсонін полегшує фагоцитоз. Так, вірус віспи корів секретує білки, які здатні взаємодіяти із C4b (завдяки тропності), інгібують класичний шлях активації комплементу. Вірус простого герпесу має глікопротеїн, який зв'язується із C3b, інгібуює класичний та альтернативний шляхи активації комплемента.

6. Особлива локалізація вірусу в організмі, яка захищає його від дії імуніцитів та антитіл (табл. 4.9):

- поширення вірусу в організмі без етапу виходу його з клітини – міграція по міжклітинним місткам (вірус герпесу);

- через формування симпластів та синцитіїв – лентівіруси, морбілівіруси та герпесвіруси (ЦМВ) викликають злиття мембран клітин, забезпечуючи передачу вірусного геному від клітини до клітини, та уникаючи впливу гуморальних імунних механізмів хазяїна.

- тривала персистенція в недосяжних для антитіл органах (аденовірус – у мигдаликах, віруси герпесу – у нервових клітинах чутливих гангліїв трійчастого нерву або дорзальних гангліях, тому що латентно інфіковані нейрони не синтезують вірусні білки, не експресують МНС-молекули, необхідні для розпізнавання),

– проникнення в дочірні клітини при поділі .

Таблиця 4.9

Сайти встановлення латентної інфекції

Віруси	Сайти персистенції	Інфекційність	Значення	Вихід назовні
ВПГ	Дорзальні роги гангліїв Слинні залози	– +	Активація, розвиток симптомів – герпес	+ +
Вітряної віспи	Дорзальні роги гангліїв	–	Активація, розвиток симптомів – висипка	+
ЦМВ	Лімфоїдні тканини	++	Активація+хвороба	–
ВЕБ	Лімфоїдні тканини	+	а	–
	Епітелій	–	Лімфома	–
	Слинні залози	–	Лімфома НФК ЛБ	–
ВГВ	Печінка (вірус потрапляє в кров)	+	Хронічний гепатит ГЦК	+
Поліома ВК, JC	Нирки	–	Активація вагітність, імуносупресія)	+
Вірус корі	Мозок	+/-	ПСПЕ	+
ВІЛ		+	СНІД	–

	Лімфоцити, Макрофаги			
--	-------------------------	--	--	--

ЛБ– лімфома Беркїтта, ГЦК– гепатоцелюлярна карцинома, НФК– назофарингіальна карцинома, ПСПЕ– підгострий склерозуючий паненцефалїт, СНІД –синдром набутого їмунодефіциту

7. Перешкодження клітинному їмунїтету, наприклад, *за рахунок пригнічення презентації вірусних пептидів, а також пригнічення активності натуральних кїлерів. Віруси, які блокують експресію антигенів МНС І класу в їнфікованих клітинах (гострі вірусні їнфекції, в нормі не схильні до хронїзації та тривалій персистенції в організмі хазяїна), здатні викликати потужну НК–відповідь, бо відсутні ліганди (тобто МНС–І білки) для їхніх їнгїбуючих рецепторів.*

Віруси, які не їнгїбують МНС І класу або, навпаки, стимулюють експресію МНС І класу в їнфікованих клітинах («подають» сигнал НК–клїтинам – «Я свій») тим самим їбезпечують виживання їнфікованої клїтини

8. Пригнічення реалїзації ефекторних функцій, наприклад, експресії цитокинів, а також апоптозу їнфікованих клїтин.

9. Зміна антигенних детермінант – шифт та дрейф вірусу грипу, наявність типів, субтипів, квазі–видів в організмі часто одночасно при ВІЛ–їнфекції.

10. Вірусне маскування – мімікрія.

11. Їнфікування їмунокомпетентних клїтин та порушення їх функцій: серед ДНК–геномних вірусів – віруси герпесу, адено–, гепатиту В, поліоми–, папіломи–, парво–, віспи. Серед РНК–геномних вірусів – віруси грипу, корі, червоної висипки, ретро–, поліомїєліту. В результаті пригнічення або

порушення функцій імуніцитів встановлюється персистентна інфекція, хоча в організмі циркулює достатня кількість вірус нейтралізуючих антитіл. Так, наприклад, чутливість Т-клітин до вірусів корелює з їх мітотичним циклом. До активації відповідним антигеном, представленим макрофагом або АПК Т-лімфоцити знаходяться в G_0 -фазі клітинного циклу і в такому стані вони непермисивні для більшості вірусів. Так, віруси грипу, корі, поліомієліту, герпесу, рота-, а особливо ВІЛ, пригнічують імунні реакції Т-лімфоцитів, перешкоджають їх стимуляції. ВІЛ – викликає масовану деструкцію Т-хелперів, віруси герпесу та вірус кліщового енцефаліту – призводять до збільшення кількості Т-супресорів.

Всі вказані стратегії використовуються вірусами для забезпечення продукції нового вірусного покоління та його поширення до інших сприйнятливих хазяїв. І хоч **вірус на один крок завжди випереджає захисні механізми організму** хазяїна, співіснування з вірусом може впливати на еволюцію імунної системи хазяїна.

Таким чином, вивчення **механізмів індукції імуносупресії**, іншими словами, уникнення **імунного нагляду**, допоможе зрозуміти аспекти різних ланцюгів імунної системи, створити ефективні засоби специфічної профілактики та покращити **імунотерапію лікування вірусних інфекцій**.

Узагальнення

Контроль над персистуючими вірусами це тонкий баланс між імунними механізмами хазяїна та імуносупресорними механізмами, які призводять до тривалого конфлікту між вірусом та імунною системою. **Відкриття того, як віруси уникають або модулюють імунну чутливість**, не тільки висвітлює складну природу вірусної персистенції, але також підкреслює важливість специфічних імунорегуляторних механізмів. Віруси еволюціонували разом із своїми хазяїнами та набували гени, які дозволяли їм адаптуватись до змін імунної системи (табл. 4.10).

Відомо, що при порушеннях імунного статусу вірусна інфекція розвивається частіше та характеризується більш тяжким перебігом, що пов'язано із недостатністю імунітету або надлишковою імунною реакцією. Механізми імунопатології за вірусних інфекцій різноманітні та включають як відповідь на персистуючий антиген, так і неадекватну регуляцію віруспецифічної імунної відповіді.

Таблиця 4.10

Інтерференція вірусних компонентів із механізмами імунного захисту

Фактори хазяїна	Віруси	Компоненти вірусів	Механізм
Інтерферони	ВІЕВ Вірус вісповакцин	малі РНКаз гомологи eIF-2-	Блокування активації протеїн кіназ Порушення фосфорилування фактору елонгації протеїнкіназою
Комплекси	Вірус вісповакцин	гомологи комплементу	Блокує комплемент

Антитіла	ВІГ-1	gE-gI	Зв'язує Fc-рецептор, блокує функцію
Цитокіни	Вірус міксоми Вірус фіброми ВЕБ ЦМВ	гомолог рецептору ІНФ гомолог рецептору ФНП гомолог ІІ-10 ранні білки	Блокує активацію клітин Конкурує з рецептором та блокує функцію Пригнічує ефект ІНФ-гамма Блокують транспорт антигенів МНС
Молекули МНС – 1	Аденовіруси	Е-3	Блокує транспорт молекул до поверхні
Природні кілери	ЦМВ	гомолог ІІ-18	Блокує функцію клітин
Апоптоз	Аденовіруси ВЕБ	14,5 К гомологи Bcl 2	Інгібує каспази Антиапоптозний ефект

Герпесвіруси, віруси гепатиту В та С, ВІЛ не тільки персистують, але й репродукуються в клітинах імунної системи, обумовлюючи загибель або зниження функціональної активності цих клітин, а це сприяє розвитку вторинних імунодефіцитних станів, підтримуючи тривалу персистенцію і таким чином, виникає своєрідне “порочне коло”.

Незважаючи на інтенсивне дослідження механізмів противірусного імунітету за останні 70 років, багато моментів (як у випадках самолімітуючих, персистентних та хронічних

вірусних інфекцій) на даний час ще не вирішені. Це обумовлено:

1) надзвичайним різноманіттям видів та варіантів вірусів, їхньою високою мінливістю

2) із зменшенням рівня захворюваності раніш поширених інфекцій (кір, червона висипка, паротит тощо) створюється «ніша», яка заповнюється менш актуальними хворобами

3) збільшенням прошарку людей, які мають той чи інший імунодефіцитний стан: діти з ВІЛ-інфекцією, реципієнти трансплантатів, діти з онкопатологією, люди, у яких розвивається вторинний імунодефіцит внаслідок перенесених інфекцій або внаслідок несприятливих факторів: радіації, токсичних хімічних сполук.

Найбільш повно постінфекційний та поствакцинальний імунітет вивчений при кору, поліомієліті, ВІЛ-інфекції, гепатитах В та С, грипі А. При багатьох як «нових» (герпес 6–8 типів, лихоманка західного Нілу, гепатит G, геморагічні лихоманки Ласса та Ебола), так і «старих» (сказ, кліщовий енцефаліт, натуральна віспа) інфекціях інформація по цьому питанню досить незначна. Разом з тим, розуміння етіологічної та патогенетичної ролі вірусів при гематологічних, онкологічних, алергічних, аутоімунних, імунодефіцитних, кардіоваскулярних, гінекологічних та ендокринологічних захворювань стрімко прогресують. Природньо, що це висуває на перший план задачу інтенсифікації наукових досліджень, як в галузі фундаментальної вірусології, так і стосовно до конкретних завдань діагностики, розробки засобів імунотерапії та імунопрофілактики вірус-обумовлених захворювань.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Які основні відмінності між природнім та набутим імунітетом?
2. Загальна характеристика ІНФ.
3. Назвіть каскади біохімічних реакцій в клітинах, які спричинюють ІНФ.
4. Як вірус грипу уникає дії ІНФ.
5. Як здійснюється розпізнавання мішеней природними кілерами?
6. Поняття імуногенність, специфічність та чутливість.
7. Перелічіть механізми елімінації чужорідних антигенів?
8. Що являє собою процес МНС–рестрикції та які клітини беруть у ньому участь?
9. Імунні комплекси – характеристика та значення в нормі та патології.
10. Молекулярна мімікрія вірусів, її значення.
11. Імунопатологічні процеси при вірусних інфекціях.
12. Приклади уникнення вірусами презентації АГ.

Розділ 5. Профілактика і терапія і вірусних інфекцій людини

5.1 Вакцинопрофілактика

Сьогодні питання профілактики вірусних інфекцій, і вакцинації в тому числі, широко обговорюється на різних рівнях. Стандартні програми імунізації в багатьох країнах розраховані на дітей і дорослих, хоча більша увага приділяється імунізації дітей. Варто зауважити, що безпечність вакцини має не менше значення, ніж її ефективність. В усьому світі вакцинація вважається найбільш ефективним засобом попередження розвитку небезпечних вірусних інфекцій, проте існує багато противників вакцинації. На жаль дискусії між прихильниками і противниками вакцинації, як правило, носять псевдонауковий характер, в той час як кожен з аргументів «за» і «проти» повинен бути підтверджений науковими фактами. Які б суперечки не виникали навколо вакцинації, вже той факт, що кількість зареєстрованих випадків хвороб, проти яких розроблені вакцини, знаходиться на низькому рівні, говорить на її користь. Крім того, дві важливі причини смертності хворих від раку (печінки та шийки матки) сьогодні можна попередити за допомогою вакцин. Вдосконалення технологій виробництва, підвищення вимог до препаратів, які застосовуються для вакцинації, розробка принципово нових вакцин відкривають нові можливості для профілактики небезпечних інфекцій у дітей і дорослих у всьому світі.

Історія створення вакцин

Історія перших спроб отримання вакцини сягає своїм корінням в далеке минуле. З давніх часів лікарі шукали засоби боротьби з чорною віспою – найстрашнішою хворобою в історії людства. Емпіричні спостереження показали, що людина, яка перехворіла на віспу, більше не хворіла цією страшною хворобою. Внаслідок таких спостережень виник метод **варіоляції** (variola – віспа), який полягав у активній імунізації

здорових людей проти натуральної віспи, шляхом введення вмісту везикул хворих людей. В літературі описано багато способів варіоляції. Так древні китайці в II сторіччі до н. е., закладали віспяні струпи від хворих у ніс здоровим людям. Здорові люди хворіли віспою у легкій формі, а потім отримували несприйнятливість до неї на все життя. Даний спосіб захисту застосовувався в Китаї, Індії, Турції, а також деякий час в Європі. У більшості випадків цей метод був досить ефективним у боротьбі з чорною віспою, проте нерідко після проведення варіоляції люди хворіли і помирали від інфекції.

Основоположником вакцинопрофілактики інфекційних захворювань вважають англійського медика **Едварда Женера**, який звернув увагу на те, що перенесена при випадкових ураженнях у вигляді легкої місцевої форми коров'ячої віспи, захищає людину від натуральної віспи. 14 травня 1796 р. Е.Женер у присутності медичної комісії вніс восьмирічному хлопчику Джемсу Фіппсу в надрізи на руці рідину, виділену з везикул на руці жінки, яка інфікувалась при доїнні хворої на віспу корови. Через декілька днів в місці надрізів на руці хлопчика утворились виразки, у хлопчика підвищилась температура, з'явився озноб. Через деякий час виразки підсохли й вкрились кірками, які потім відпали, залишивши невеликі рубці на шкірі. Дитина повністю одужала. Через місяць потому Женер інфікував дитину тим же способом, але вже гноем із нашкірних пухирців хворого на натуральну віспу. У результаті проведених маніпуляцій хлопчик не захворів. Таким чином було доведено, що людину можна інфікувати більш легкою формою подібної хвороби (віспи корів) і після одужання вона отримає надійний захист проти більш важкої форми цієї ж хвороби (натуральної віспи). Стан організму, який забезпечував несприйнятливість організму до інфекційної хвороби, отримав назву «імунітет» (від лат. *immunitas* – несприйнятливість).

Запронований Женом метод, згодом отримавший назву вакцинація (від. лат. *vaccus* – корова), поступово завоював довіру і набув повсемісного застосування. Інша справа, що в

1796 р. Дженнер ще не мав поняття про антигени, інфекції та їх збудників, тому й не міг теоретично обґрунтувати своє відкриття.

Майже через століття був запропонований науковий підхід до вакцинації. Його автором став видатний французький мікробіолог і хімік Луї Пастер. У результаті багаторазових пасажів збудника сказу на мозку кролів Л.Пастер отримав фіксований штам патогену, який в подальшому використав для створення вакцини. Поштовхом для першого застосування вакцини послужив приїзд у липні 1885 р. до Парижу дев'ятирічного хлопчика Жозефа Мейстера, покусаного сказеною собакою. Він виявився першим, кому після великих сумнівів і коливань Пастер зробив щеплення проти сказу. Дослід увінчався повним успіхом – хлопчик не занедужав. З того часу дослідники почали працювати над створенням вакцин проти різних патогенів.

Значні успіхи у створенні вакцин були досягнуті завдяки розробці методу **стабільної атенуації** (ослаблення) мікроорганізмів. До найбільш значимих подій XX століття у виготовленні вакцин варто віднести створення в 50-ті роки препаратів проти вірусів поліомієліту I, II, III типів. Інактивована вакцина проти поліомієліту запропонована лікарем **Д. Солком** у 1953 р., жива вакцина – вірусологом **А.Себіном** у 1956 р.

З початком бурхливого розвитку молекулярної біології і методів генетичної інженерії з'явився новий клас вакцин – генно-інженерні. В них використовуються рекомбінантні білки або фрагменти патогенів, синтезовані в клітинах лабораторних штамів бактерій або дріжджів. В практику поки що увійшли лише три таких препарати, один з яких проти вірусу гепатиту В.

Вакцини дозволили людству досягнути неймовірних результатів у боротьбі з інфекціями. Так у світі повністю ліквідовано чорну віспу і практично повністю ліквідовано поліомієліт. В сотні, а іноді навіть в тисячі разів знижено захворюваність на кір, краснуху, епідемічний паротит.

Характеристика та вимоги до вакцин Успіхи у боротьбі з натуральною віспою та поліомієлітом, досягнуті завдяки вакцинації, спонукали вчених до створення вакцин проти інших вірусних хвороб. Незважаючи на значний прогрес у розвитку біології і медицини, неможливо точно передбачити наслідки або сторонні ефекти застосування певної вакцини. Головною причиною цього є недостатнє розуміння механізмів розвитку імунної відповіді. Відомо, що цитотоксичні Т-клітини і антитіла є необхідними для розвитку ефективної антивірусної відповіді, але тонкі механізми розвитку імунітету проти певних вірусів досліджені лише в загальних рисах. Для створення більш ефективних і безпечних вакцин потрібні дослідження вірусів і розвитку імунної системи на молекулярному рівні. Вакцини – препарати, призначені для створення активного імунітету в організмі щеплених людей чи тварин. Основним діючим початком кожної вакцини є імуноген, що несе на собі хімічні структури, аналогічні компонентам збудника захворювання й відповідальні за вироблення імунітету. Принцип вакцинації полягає в індукції «праймованого» стану пацієнта, внаслідок чого при повторній зустрічі з даним патогеном відбувається швидкий розвиток вторинної імунної відповіді і елімінація патогену з організму (рис. 5.1.).

Феномен імунологічної пам'яті використовується в усіх програмах вакцинації, коли формується популяція спеціалізованих лімфоцитів з тривалим терміном життя або має місце персистенція антигену, який продовжує рестимулювати антиген-специфічні лімфоцити. Імунна відповідь на антиген, в ролі якого може виступати вакцина залежить від низки факторів (таб. 5.1).

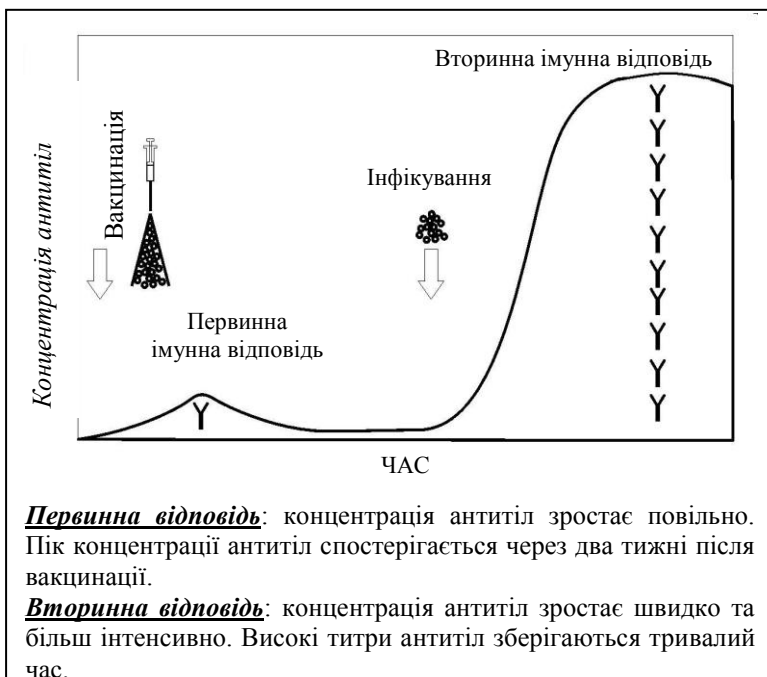


Рис. 5.1 Розвиток первинної (при вакцинації) і вторинної (при інфікуванні) імунної відповіді на антиген.

Сучасні вакцини створюються з урахуванням перерахованих в таблиці властивостей. Формування імунної відповіді на вакцину імітує природній інфекційний процес та представлено наступними етапами:

- захоплення макрофагами антигенів вакцини, розщеплення та представлення на клітинній поверхні епітопів антигенів в комплексі з молекулами ГКС класів I і II;

- розпізнавання антигенів специфічними Т- і В-лімфоцитами;

- активація, диференціювання і проліферація Т-клітин: поява регуляторних (Th1, Th2), ефektorних (CD8 – цитотоксичні) і Т-клітин пам'яті;

-активація, диференціювання В-клітин і утворення антитілопродукуючих плазматичних клітин і В-лімфоцитів пам'яті;

-синтез специфічних антитіл.

Таблиця 5.1

Фактори, які впливають розвиток на імунної відповіді

Властивості антигену	Підсилення імуногенності	Зниження імуногенності
Доза	Середня	Висока або низька викликають толерантність
Форма	Денатурована	Нативна
Склад	Комплекс з ад'ювантом	Прості антигени
Шлях введення	п/ш, в/м	в/в, per os

Найкращими вважаються вакцини, які володіють наступними характеристиками:

1. Здатність викликати розвиток імунної відповіді (клітинної або гуморальної) на той чи інший патоген;
2. Здатність викликати розвиток довготривалого імунітету;
3. Безпечність;
4. Стабільність;
5. Недорога вартість;

Типи вакцин

У залежності від природи імуногена противірусні вакцини діляться на:

1. **Цільновіріонні**, які складаються з вірусів, які зберігають у процесі виготовлення свою морфологічну цілісність. У свою чергу серед цільновіріонних вакцин виділяють живі і інактивовані вакцини

2. Субвіріонні вакцини містять інтегральні компоненти вірусів;

3. Генно-інженерні вакцини, які містять продукти експресії окремих генів вірусу, напрацьовані в спеціальних клітинних системах;

4. Химерні, чи рекомбінантні векторні вакцини, у яких ген, що контролює синтез протективного білка, вбудований у нешкідливий мікроорганізм з розрахунку на те, що синтез цього білка буде відбуватися у організмі щепленого;

5. ДНК-вакцини – це вакцини з плазмідних ДНК, які кодують проєктивні антигени збудників інфекційних захворювань.

6. Антиідіотипові вакцини, отримуються з гомологічних або гетерологічних ідіотипів (структур, які характеризують індивідуальні антигенні властивості V-області молекул антитіл і клітинних рецепторів). Антиідіотипові антитіла є «дзеркальним відображенням» антигену і тому здатні викликати утворення антитіл, які реагують з антигеном.

Живі вакцини

1. Вакцини на основі живих атенуєваних патогенів

Для створення цієї групи вакцин використовують патогени, вірулентність яких знижувалась штучним або природним шляхом. Таким чином вакцини даного класу містять ослаблений вірус. Патоген, який входить до складу живої вакцини здатен розмножуватись в організмі і викликати вакцинальний процес, формуючи несприйнятливості організму до даного вірусу. Втрата вірулентності в таких штамів закріплена генетично, однак у осіб з імунodefіцитами можуть виникнути серйозні ускладнення.

Живі вакцини одержують шляхом штучного атенування, а саме культивуванням штаму в культурі клітин при несприйнятливих умовах (наприклад низька температура) або шляхом селекції природних авірулентних штамів.

Аналізуючи властивості живих вакцин варто виділити їх позитивні негативні риси. Головною перевагою живих вакцин є той факт, що вони імітуючи природний шлях репродукції патогену, здатні активувати як гуморальну, так і клітинну ланки імунної системи. Доведено ефективність застосування живих вакцин у невеликих дозах (зазвичай однократних). У результаті вакцинації живими вакцинами у пацієнтів розвивається довготривалий імунітет. Слід відмітити, що виробництво живих вакцин є порівняно недорогим.

До негативних сторін, перш за все, слід віднести можливість реверсії атенуйованого патогену до дикого типу. Живі вакцини вважаються реактогенними, оскільки можуть містити баластні компоненти. Особливу небезпеку становить можливість контамінації живих вакцин іншими вірусами. Вакцини даного класу важко дозуються і піддаються біоконтролю. В той же час ці препарати є чутливими до дії високих температур і встановлення холододового ланцюга є обов'язковим моментом їх застосування. Живі вакцини протипоказані до застосування в осіб з імунodefіцитними станами, або у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію. Прикладом живих вакцин можуть служити вакцини для профілактики краснухи (*Рудівакс*), кору (*Рувакс*), поліомієліту (*Поліпро Себін Веро*), паротиту (*Імовакс Орейон*).

2. Гетерологічні вакцини

При створенні гетерологічних вакцин застосовуються близькоспоріднені патогени з низьким рівнем вірулентності. Гетерологічні віруси повинні бути серологічно спорідненими з вірусом, проти якого створюється вакцина. Вакцинний штам реплікується в хазяїні і індукує розвиток перехресної імунної відповіді. Найбільш відомим прикладом гетерологічних вакцин є вірус вісповакцини, який тривалий час застосовувався для профілактики віспи. Іншим прикладом є жива вакцина проти хвороби Марек у птиці (*Нобіліс Марек ВГІ ліо*). Одна доза вакцини містить герпес вірус курей.

3. Живі рекомбінантні вакцини

Сьогодні, у зв'язку з розвитком методів молекулярної біології та генетичної інженерії, з'явилась можливість інтродукції генів, які кодують імуногенні білки одного організму в геном іншого (такого як, наприклад, вірус вісповакцини). Організм, який експресує чужерідний білок, називається рекомбінантним. Після введення в організм рекомбінантного штаму патогену відбувається його реплікація та експресія чужерідного протеїну. Експресований чужерідний протеїн в свою чергу індукує розвиток специфічної імунної відповіді.

Інактивовані вакцини

Інактивовані вакцини містять вбитий патоген. Для одержання цього типу вакцин як інактиванти широко використовуються формалін, гідроксиамін, етанол, бета-пропіолактон, етиленамін і його олігомери, УФ- і гамма-опромінення, температура, а також інші хімічні речовини. Усі реагенти, що використовуються для інактивації вірусів, повинні активно реагувати з компонентами нуклеїнових кислот, тобто бути сильними мутагенами. Тому надлишок інактиванта по закінченні реакції повинен бути цілком вилучений чи переведений у неактивну форму.

Інактивовані вакцини є неінфекційними і саме тому вважаються порівняно безпечними. Як правило, вакцини даного класу не потребують спеціальних умов зберігання, що значно полегшує роботу з ними. Інактивовані вакцини мають ряд недоліків, зокрема нижчий рівень імуногенності в порівнянні з живими вакцинами. Однак у цих вакцин існує ряд недоліків, зокрема, вони стимулюють більш слабку імунну відповідь і вимагають застосування декількох доз (бустерні імунізації). Для розвитку ефективної імунної відповіді постає потреба в застосуванні вищих доз імуногену і ревакцинації. Інактивовані вакцини є більш дорогими в отриманні. В таблиці 5.2. наведено порівняльну характеристику живих і інактивованих вакцин.

Таким чином, інактивовані вакцини більш стабільні, менш реактогенні на їх основі можна конструювати багатокомпонентні вакцини, в той же час вони поступаються живим вакцинам за імуногенністю. Для підвищення імуногенності інактивованих вакцин застосовуються спеціальні ад'юванти. Ці сполуки входять до складу інактивованих вакцин. Основна властивість більшості ад'ювантів їх здатність депонувати антиген, тобто адсорбувати його на своїй поверхні і тривалий час зберігати в організмі, що збільшує тривалість впливу на імунну систему. Найбільш сильні ад'юванти містять інактивовані або атенуйовані мікроорганізми, чи їх компоненти. Механізм дії таких ад'ювантів полягає в стимуляції антиген-презентуючих клітин до секреції цитокінів, які в свою чергу активізують антиген-специфічні Т- та В-клітини.

Таблиця 5.2

Порівняльна характеристика живих і інактивованих вакцин

Характеристика	Живі вакцини	Інактивовані
Імунна відповідь	Гуморальна і клітинна, тривала	Тільки гуморальна, Порівняно коротка
Безпечність	Існує ризик реверсії до дикого типу, рактогенні, протипоказані до застосування у осіб з імунодефіцитними станами	Відносно безпечні, Можлива локальна реакція в місці введення
Стабільність	Потребують встановлення холодового ланцюга	Не потребують спеціальних умов зберігання

Вартість	Дешеві у виробництві	Дорогі у виробництві
Можливість застосування в асоційованих препаратах	Ні	Так

Для направленої доставки антигену в лімфоїдні тканини застосовують ліпосоми, що дозволяють точно дозувати антиген і уникати впливу компонентів вакцини на інші структури організму.

Першими сполуками, які знайшли своє застосування в ролі ад'ювантів стали алюмінієві квасці. Ці сполуки вважаються нетоксичними і можуть бути застосовані для створення вакцин проти вірусів людини. Алюмінієві квасці забезпечують розвиток ефективної гуморальної відповіді. На розвиток клітинного імунітету вони практично не впливають. Як ад'юванти на практиці також застосовуються ліпосоми, імуностимулюючі комплекси, повний і неповний ад'ювант Фрейда, мураміл-дипептид та цитокіни (IL-2, IL-12). До складу неповного ад'юванта Фрейда входять ланолін і вазелінове масло. Повний ад'ювант Фрейда містить ланолін, вазелінове масло і інактивовані мікобактерії. Його сумісне з антигеном застосування підвищує рівень імунної відповіді в десятки разів. Проте цей ад'ювант має ряд побічних ефектів, у зв'язку з чим не застосовується для вакцинації людей. Відомо, що імуностимулюючий ефект ад'юванта Фрейда повністю відтворюється за допомогою пептидогліканого шару клітинної стінки бактерій. В даному випадку активним початком пептидоглікану є мураміл-дипептид. Останній компонент також почав застосовуватись для підвищення рівня імунної відповіді при імунізації.

Генно-інженерні та біосинтетичні вакцини

Генно-інженерні вакцини отримують шляхом введення частини генетичного матеріалу вірусу в клітини для подальшого напрацювання цільових білків. Прикладом таких препаратів є субодинична вакцина проти вірусу гепатиту В, яка отримується шляхом трансформації клітин дріжджів (рис. 5.2.). У результаті експресії вірусного гену відбувається напрацювання антигену, який в подальшому очищується і зв'язується з ад'ювантом. Таким чином отримується ефективна і безпечна вакцина. Тим же шляхом напрацьовується вакцина проти ротавірусної інфекції. Важливою перевагою біосинтетичних вакцин у порівнянні з традиційними є те, що вони не містять бактерій і вірусів, продуктів їхньої життєдіяльності і викликають імунну відповідь вузької специфічності. Крім того, виключаються труднощі пов'язані з культивуванням вірусів, збереженням й можливістю реплікації в організмі пацієнта, як у випадку використання живих вакцин.



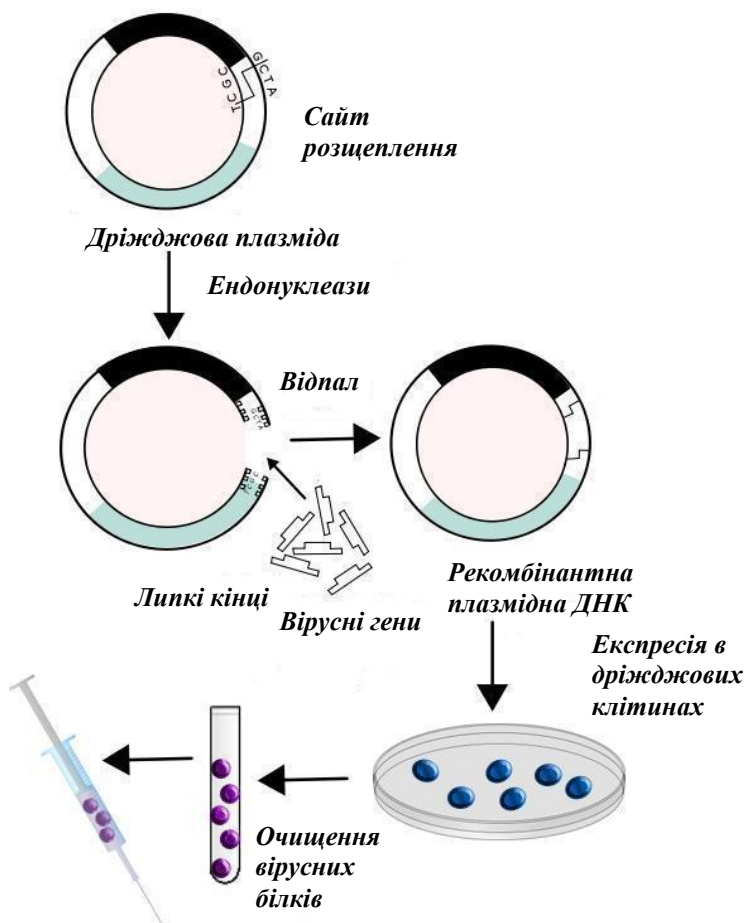


Рис. 5.2 Отримання генно-інженерної вакцини проти вірусу гепатиту В.

При створенні даного типу вакцин до носія можна приєднувати кілька різних пептидів. Разом з тим, синтетичні вакцини менш ефективні, у порівнянні з традиційними, тому що

багато ділянок вірусів виявляють варіабельність у плані імуногенності. Однак, використання одного чи двох імуногенних білків замість цілого збудника забезпечує формування імунітету при значному зниженні реактогенності вакцини і її побічної дії.

Субодиничні (молекулярні) вакцини

Відомі три методи створення субодиничних вакцин. **Перший метод** полягає у накопиченні великої кількості вірусу, його очищенні, розщепленні і виділенні імуногенних субодиниць (“спліт-вакцини”). **Другий метод** – біоорганічний синтез специфічного імуногену, що вимагає знання структури й амінокислотного складу антигенних детермінант. Детермінантні ділянки, які містять у собі обмежену кількість амінокислот, можуть бути синтезовані хімічно і з'єднані з білком-носієм, таким, як бичачий, сироватковий альбумін. На жаль, синтез пептидів являє собою складний технологічний процес. Синтетичні вакцини мають ряд переваг перед класичними і генно-інженерними. Виробництво їх безпечне із-за відсутності живого вірусу, не потрібно проводити очищення, препарати добре зберігаються. Створення синтетичних вакцин можливо при повній розшифровці антигенних детермінант на поверхні вірусу. Наприклад, імуногенність вірусу ящуру залежить від його білка VP3, причому від відповідних його ділянок. Коли встановлені епітопи поліпептиду, відповідальні за індукцію імунітету, то ці пептиди синтезують з окремих амінокислот. Для підвищення імуногенності отриманих пептидів їх з'єднують з неспецифічними імуномодуляторами — сироватковим альбуміном, правцевим токсом та деякими іншими. Причому, один носій можна піддавати кон'югації з пептидами декількох збудників. Як ад'ювант використовують гідроокис алюмінію, ад'ювант Фрейнда, ліпосоми. Вже отримані синтетичні пептиди, які індукують антитіла проти вірусу ящуру, поліомієліту, гепатиту А, грипу, простого герпесу, сказу. **Третій метод** одержання субодиничних вакцин — генно-інженерний, було описано вище.

Субодиничні вакцини мають значні переваги в порівнянні з традиційними препаратами: вони безпечні, тому що не містять вірусу, здатного викликати інфекцію, вільні від шкідливих домішок, стабільні і не вимагають встановлення холодового ланцюгу. Однак сьогодні ще головним недоліком субодиничних синтетичних вакцин є їх слабкі імуногенні властивості. Для подолання цього недоліку ведеться пошук нових ад'ювантів і імуностимуляторів (імуномодуляторів), а також конструювання протівірусних вакцин у вигляді віросом.

ДНК-вакцини

Ідея ДНК-вакцин полягає у вбудовуванні генів патогену, які кодують певні білки, в геном людини. При цьому клітини людини починають продукцію чужерідного протеїну, а імунна система починає виробляти антитіла до нього (рис. 5.3). Доставка вакцини в ядра клітин може здійснюватись різними шляхами: «пострілом» безголковим інжектором плазмідної ДНК в шкіру чи м'яз або за допомогою ліпосом, які будуть активно поглинатись клітинами.

У досліджах на тваринах показано, що таким шляхом можна виробити не тільки гуморальний, а і клітинний імунітет, який, як вважалось раніше, досягався лише за допомогою живих вакцин.

При створенні ДНК-вакцин слід враховувати наступні моменти:

- можливість злоякісного переродження клітин;
- продукція АГ в організмі може відбуватись тривалий час, що може призвести до розвитку різних форм імуносупресії та інших патологій з боку імунної системи;
- можливість розвитку аутоімунних реакцій.

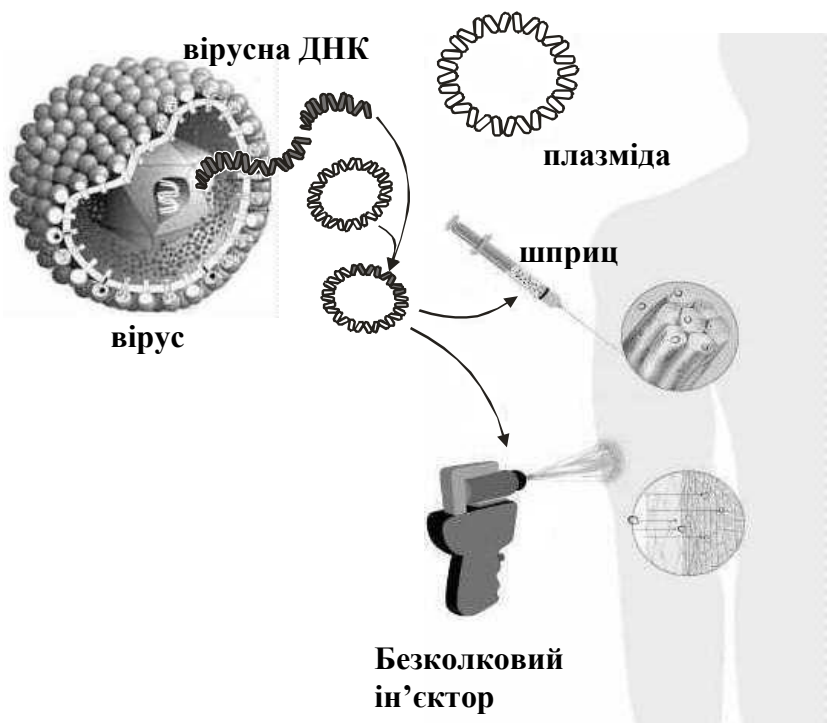


Рис. 5.3 Схема отримання протівірусних ДНК-вакцин.

Менше питань викликає використання живих векторів – непатогенних вірусів (вірус вісповакцини, аденовіруси), які продукують вакцинні антигени. В теперішній час створено близько 60 таких вакцин, деякі з них проходять випробування.

Антиідиотипові вакцини

Ідіотипом називають структуру, яка характеризує індивідуальні антигенні властивості молекули антитіла і клітинних рецепторів. Антиідиотипові АТ є дзеркальним відображенням антигену і тому здатні викликати утворення антитіл, які реагують з антигеном (рис. 5.4).



Рис. 5.4 Схема отримання антиідіотипових вакцин

Експериментальні вакцини на основі ідіотипів отримані проти багатьох збудників інфекційних хвороб вірусної природи. Введення таких вакцин стимулює утворення як гуморального, так і клітинного імунітету. Такі вакцини безпечні, оскільки ідіоти́пи є природними ендогенними регуляторами імунної відповіді. Виробництво таких вакцин зручне в тих випадках, коли важко отримати достатню кількість антигену або він слабо імуногенний. Слід зауважити, що на даний час надія, яку покладали на антиідіотипові вакцини не виправдалась, оскільки не вдається досягнути відповіного рівня АТ і напруженості імунітету.

Вірусні хвороби, які контролюються вакцинами

Введення вакцин у клінічну практику вважається чи не найбільшим досягненням в історії боротьби з інфекційними хворобами. Першою вірусною хворобою, яку було ліквідовано завдяки програмі вакцинації стала натуральна віспа. Перелік противірусних вакцин, які зареєстровані в Україні наведено в таблиці 5.3. Для деяких вірусів (грип, гепатит А і тощо) наведено неповний перелік доступних препаратів. Так загалом проти грипу у

залежності від сезону може бути зареєстровано близько семи препаратів.

Таблиця 5.3.

Противірусні вакцини зареєстровані в Україні (станом на 2012 рік)

Вірус	Назва, виробник	Тип
1	2	3
Вірус сказу	ВЕРОРАБ sanofi pasteur S.A., Франція	інакт.
Вірус сказу	ІНДІРАБ ТОВ «Фарма Лайф», Україна (фасування з форми in bulk фірми-виробника Bharat Biotech International Limited, Індія)	інакт.
Вірус грипу	ФЛЮАРИКС™ GlaxoSmithKline Biologicals Німеччина	інакт. спліт
Вірус грипу	ІНФЛУВАК® Abbott Biologicals B.V., Нідерланди	інакт., віросом
Вірус грипу	Гриппол® плюс ТОВ «НПО Петровакс Фарм», Росія	полімер- субодин.
Вірус грипу	Інфлексал В /Crucell Switzerland LTD/S.A., Швейцарія	інакт.
Вірус грипу	Intanza*15 / Intanza*9 Санофі Пастер С.А., Франція	спліт
Вірус гепатиту А	Хаврикс™, GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгія	інакт.
Вірус гепатиту В	ЕНДЖЕРИКС™ В «GlaxoSmithKline Biologicals s.a.», Бельгія	рекомб.
Вірус гепатиту В	ПРОФІ ген В™ ВАТ «ФАРМАК», Україна, спільно з Berna Biotech (Швейцарія)	рекомб.
Вірус вітряної віспи	ВАРІЛІРИКС™ GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгія	жива
1	2	3
Вірус кору	МОВІВАК СЕВАФАРМА а.с., Чеська Республіка	жива
Вірус краснухи	Краслайф Вакцина для профілактики краснухи ТОВ «Фарма Лайф» Україна (фасування з форми in bulk виробництва Інститут Імунології Inc., Хорватія)	жива
Вірус кліщового енцефаліту	ФДУП*, Росія	інакт.
Вірус паротиту	ПАВІВАК СЕВАФАРМА а.с., Чеська Республіка	жива
Вірус поліомієліту	ФДУП*, Росія	жива
Вірус поліомієліту	МОВАКС ПОЛІО POLIO sanofi pasteur S.A., Франція	інакт.
Вірус поліомієліту	ПРОФПОЛІН™ ВАТ «ФАРМАК», Україна	інакт.
Папілома-віруси людини	ЦЕРВАРИКС™ GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгія	рекомб.
Папілома-віруси людини	Гардасил Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди	рекомб.

*ФДУП «Підприємство по виробництву бактерійних і вірусних препаратів Інституту поліомієліту і вірусних енцефалітів ім. М.П.Чумакова РАМН».

Як видно з таблиці в Україні зареєстровані вакцини для профілактики багатьох вірусних інфекцій, а саме сказу, грипу, гепатитів А і В, вітряної віспи, кору, краснухи, кліщового енцефаліту, паротиту, поліомієліту папіломавірусної інфекції, ротавірусної інфекції та жовтої лихоманки. Крім перерахованих вакцин, розроблена та успішно застосовується інактивована вакцина проти японського енцефаліту, яка в Україні незареєстрована.

Вчені та медики працюють також над створенням вакцин проти наступних вірусів: цитомегаловірус, вірус Епштейна–Барр, вірус гепатиту С, вірус імунодефіциту людини, вірус лихоманки Денге. Деякі з перерахованих вакцин проходять клінічні тестування.

Асоційовані вакцини

Організм здатен формувати повноцінну імунну відповідь при одночасному введенні декількох антигенів. Цей факт слугував основою для створення **асоційованих (комплексних)** вакцин, які забезпечують захист від декількох інфекцій. Такі вакцини називають також полівакцинами. У таблиці 5.4. наведені основні комбіновані вакцини зареєстровані в Україні.

Принципи конструювання асоційованих вакцин зводяться до визначення сумісності різних антигенів в єдиному препараті, співвідношення доз антигенів і реактогенності полівалентної вакцини. Асоційовані вакцини можуть містити як бактеріальні компоненти, так і компоненти вірусного походження. Можливою є також комбінована імунізація, тобто одночасне роздільне введення в організм декількох несумісних в одному препараті моноактин. Застосування асоційованих вакцин значно спростило схеми вакцинації і практичну реалізацію календаря щеплення при проведенні масової імунопрофілактики.

Таблиця 5.4.

Комплексні (асоційовані) вакцини, до складу яких входять вірусні компоненти

Назва вакцини	Інфекції	Виробник
ТВІНРИКС™	гепатити А і В	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгія
ІНФАНРИКС ПЕНТА™	дифтерія, правець, кашлюк, гепатит В та поліомієліт	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгія
ІНФАНРИКС (ТМ) ІПВ	дифтерія, правець, кашлюк та поліомієліт	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгія
ТЕТРАКСИМ	дифтерія, кашлюк правець та поліомієліт	Sanofi pasteur S.A., Франція
ПЕНТАКСИМ	дифтерія, кашлюк, правець, поліомієлі, інфекція <i>Haemophilus influenzae</i>	Sanofi pasteur S.A., Франція
ІНФАНРИКС ГЕКСА™	дифтерія, правець, кашлюк, гепатит В, поліомієліт, інфекція <i>Haemophilus influenzae</i>	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгія
ПРІОРИКС™	кір, епідемічний паротит та краснуха	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгія
ТРИВІВАК	кір, епідемічний паротит та краснуха	СЕВАФАРМА а.с., Чеська Республіка
ТРИМОВАКС	кір, епідемічний паротит, краснуха	Sanofi pasteur S.A., Франція

5.2 Хіміотерапія вірусних інфекцій

Перші антивірусні препарати були отримані з ряду сульфаніламідних антибіотиків на початку 50-х років синтезом тіосемікарбазонів, ефективних проти поксвірусів. Дію цих препаратів описав Г. Догмак у 1946 р. У 60–70 роки минулого століття фармацевтичні компанії, стимульовані значним успіхом у лікуванні бактеріальних хвороб антибіотиками, запустили величезну сліпу скринінгову програму по пошуку сполук з антивірусною активністю. Не зважаючи на величезні зусилля, успіх був мізерний. Один суттєвий виняток – амантадин, випробований в кінці 60-х років для лікування грипу А. Ці пошуки та відкриття антивірусних препаратів були названі сліпим скринінгом, оскільки вони не базувались на пошуці препаратів проти віруспецифічних процесів (тепер існує поняття механізм-опосередкований скринінг). Багато природних та хімічних сумішей були протестовані на антивірусну активність в різних культурах клітин. Активні сполуки чи суміші, які блокували вірусну реплікацію *in vitro*, потім очищувались, фракціонувались та тестувались за допомогою різних культур тканин й модельних тварин на активність та безпечність. Перспективні молекули були модифіковані медичною хімією для зниження токсичності і покращення біодоступності та фармакокінетики. Сотні, якщо не тисячі, молекул були вивчені, перш ніж дійти до тестування цих сполук на людині. Більше того, механізм інгібування вірусів такими сполуками був невідомим. Наприклад, механізм дії амантадину був вивчений тільки на початку 90-х років.

Паралельно з цим проводились дослідження аномальних нуклеозидів. Першим ефективним препаратом з цієї серії став ідоксидуридин (1959 р.). Ідоксидуридин показав високий ступінь антивірусної активності, але при цьому проявив токсичність, у зв'язку з чим не набув широкого застосування. Значний успіх в хіміотерапії вірусних інфекцій пов'язаний з відкриттям у 1974 р.

ацикловіру, ефективного проти герпесвірусів. З часом ацикловір став “золотим стандартом” протигерпетичної терапії.

Наступним антивірусним препаратом з даного ряду став азидотимідин, який проявляв ефективність проти ВІЛ.

Дев'яності роки ознаменувались відкриттям і розробкою таких антивірусних препаратів, як інтерферони, інгібітори протеаз та антисмислові РНК.

Слід відмітити, що остання декада другого тисячоліття відзначилась значним прогресом у розвитку антивірусних препаратів. Для порівняння, за станом на 1990 рік в клінічній практиці проти ВІЛ застосовувались лише 5 антивірусних препаратів, в той час як в 2001 році кількість антивірусних препаратів зросла майже в сім разів. Станом на 2012 рік в клінічній практиці застосовуються близько 50-ти антивірусних препаратів.

Стадії розробки антивірусних хіміопрепаратів

Процес розробки антивірусного препарату довготривалий та складається із декількох стадій:

1. Ідентифікація мішені та первинні дослідження антивірусної активності сполук різного походження;
2. Відбір перспективних сполук, їх модифікація та оптимізація;
3. Доклінічні дослідження;
4. Клінічні випробування;
5. Остаточна реєстрація та затвердження препарату.

Загальна схема дослідження антивірусних сполук представлена на рис. 5.5.

Процес створення хіміопрепарату починається з ідентифікації вірусу та супроводжується дослідженнями молекулярних механізмів репродукції вірусу, особливостей взаємодії патогенну з клітиною та організмом.

Клонування, визначення послідовностей, очищення білків та генетична інженерія – це методи, за допомогою яких проводять ідентифікацію генних продуктів, відповідальних за хворобу.

Використовуючи різні скринінгові стратегії та експериментальні методи, можна дослідити антивірусну активність препарату *in vitro*.

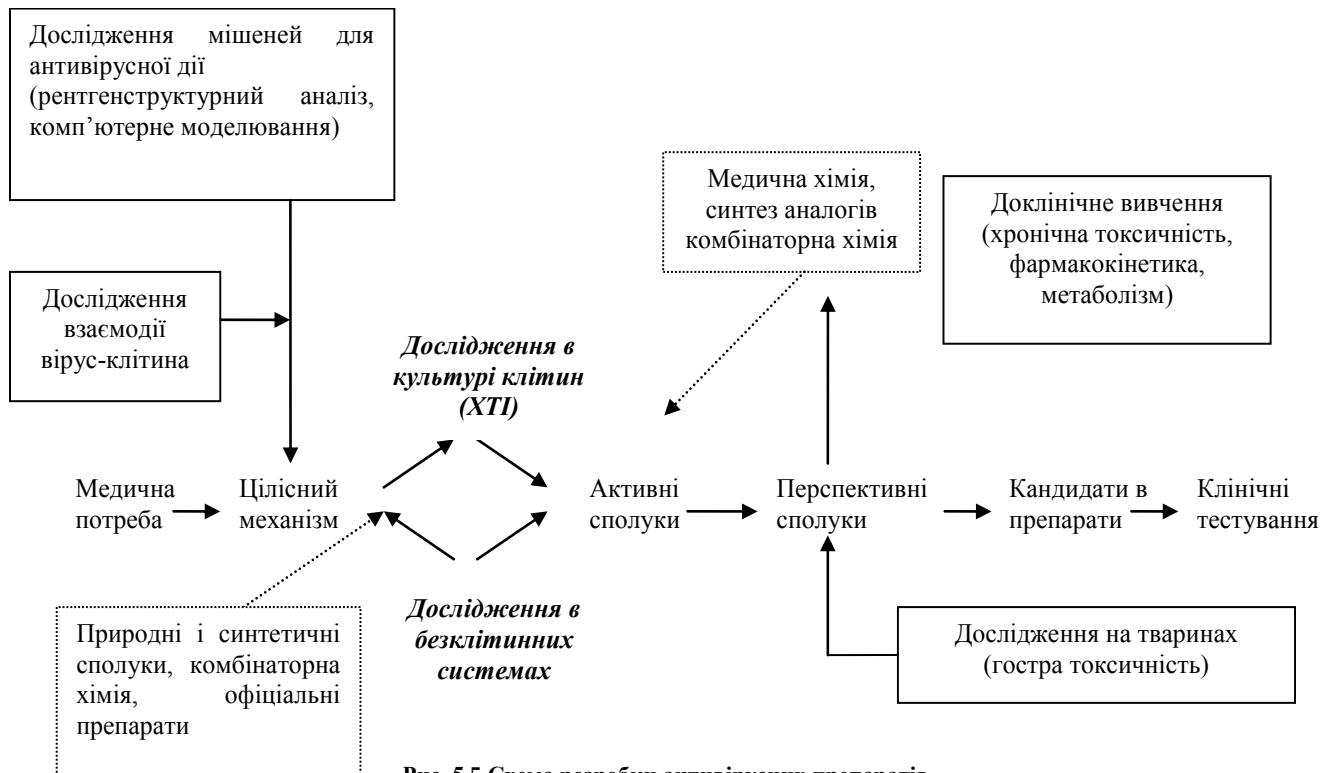


Рис. 5.5 Схема розробки антивірусних препаратів

Цей процес є повторюваним, оскільки знайдена активна антивірусна сполука може бути модифікована і повторно досліджена на простих моделях.

Дослідження антивірусної активності in vitro

Першим етапом експериментальної оцінки антивірусної дії сполук природнього та синтетичного походження є дослідження їх дії в умовах *in vitro*. Культура клітин є найбільш зручною моделлю для первинної оцінки антивірусної активності препаратів. За допомогою цієї системи можна визначити прямий або опосередкований (через клітину) вірусінгібуючий ефект. Дослідження бляшок (детермінація цитопатичного ефекту) є чи не найбільш поширеним методом з цієї серії.

З метою встановлення чутливості вірусів до різних препаратів були створені специфічні індикаторні клітинні лінії. Однією з таких ліній є Vero-ICP10-EGFP, яка була сконструйована шляхом стабільної трансформації клітин Vero за допомогою плазмиди, що кодує GFP (від англ. green fluorescent protein – зелений флюоресціюючий білок). Експресія GFP в даному випадку керується промотором гену *ICP10* вірусу простого герпесу 2 типу. Важливою перевагою даного методу є швидкість, оскільки вже через 6 годин після інокуляції інфіковані клітини стають помітними при їх вивченні за допомогою флюоресцентного мікроскопу. Аналіз за допомогою потокової цитометрії показує, що інтенсивність флюоресценції залежить від титру інокульованого вірусу. Таким чином, ця методика забезпечує дослідників швидкою та зручною системою для тестування антивірусної активності різних препаратів.

Застосування культури клітин з метою тестування чутливості вірусів до хіміопрепаратів має певні обмеження. По-перше, різні типи клітин по-різному впливають на розмноження вірусів. По-друге, для деяких вірусів (вірус Норволк) не існує відомих культур клітин, в яких вони здатні розмножуватись, і тому при дослідженні активності сполук проти цих вірусів застосовують лабораторних тварин або, переважно, використовують маркери

інфекційності. Такі протівірусні препарати, як індуктори інтерферону та імуномодулятори досліджуються на експериментальних моделях *in vivo*.

Основою досліджень препаратів на культурі клітин є порівняльна оцінка його цитотоксичності та антивірусної дії. Перспективними є препарати, які проявляють антивірусну активність в концентраціях, нетоксичних для клітин. В сучасній літературі з експериментальної хіміотерапії можна зустріти різні показники цитотоксичності: **МПК** (максимальна переносима концентрація, що не виявляє цитотоксичної активності) чи **МТД** (*maximum tolerated dose*); **ІД₅₀** (інгібуюча доза, що зменшує кількість життєздатних клітин на 50 %), **СД₅₀** (цитотоксична доза, що зменшує ріст клітин, або синтез клітинних ДНК на 50 %). Для позначення антивірусної дії препарату застосовуються показники **ЕД₅₀** (50 % ефективна доза) та **МІК** (мінімальна інгібуюча концентрація). Першою позначають концентрацію антивірусного препарату, в якій він знижує кількість бляшок чи розвиток ЦПД в інфікованій обробленій культурі на 50 %. Під МІК розуміють концентрацію антивірусного препарату, яка знижує на 50 % число клітин з вірусспецифічними включеннями чи скупченнями вірусного антигену, тобто за своєю суттю ці показники аналогічні. Ці показники рекомендується застосовувати в тих випадках, коли вірусіндуковані зміни в клітинах реєструються такими методами, як визначення рівню активності ферментів та ІФА. Наведені показники використовуються для визначення **ХТІ** (хімікотерапевтичного індексу) або **ІС** (індексу селективності). ХТІ обчислюється як відношення МПК до МІК. Ці індекси є основними критеріями оцінки ефективності речовин у культурі клітин та доцільності подальших досліджень. Принцип порівняння специфічної антивірусної активності та токсичності реалізується в подальшому на етапі вивчення властивостей перспективних сполук *in vivo*.

Первинні дослідження антивірусної активності сполук часто проводять в безклітинних системах із застосуванням маркерів

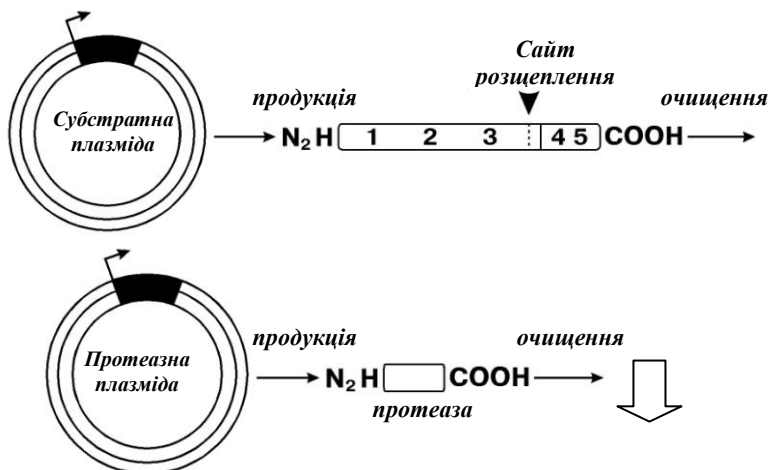
інфекційності вірусів. В літературі цей підхід отримав назву **механізм-опосередкований скринінг**. При застосуванні цієї стратегії здійснюється пошук сполук, які можуть інгібувати відомі чи передбачувані специфічні вірускодовані ензими та молекулярні взаємодії. Так, ферменти (протеази, хелікази, нуклеази, полімерази, кінази), активатори транскрипції, рецептори клітинної поверхні та іонні канали є популярними мішенями для механізм-опосередкованого скринінгу антивірусних сполук, оскільки зникнення субстрату чи поява продукту може бути вивчена безпосередньо чи опосередковано.

Прикладом механізм-опосередкованого скринінгу антивірусних препаратів є пошук речовин, що інгібують віруссpezifічні протеази (рис. 5.6). Для цього спочатку окремо проводять продукцію субстрату та протеази за допомогою плазмід на клітинах *E.coli*. Далі досліджують вплив різних препаратів на активність протеаз *in vitro*, додаючи можливий інгібітор на одній стадії реакції. Наявність білкових компонентів вивчають за допомогою електрофорезу.

Іншим прикладом застосування маркерів інфекційності є **клітинно-опосередкований скринінг** антивірусних препаратів. Даний підхід заснований на пошуці сполук, що інгібують специфічні механізми (вірусні ферменти плюс їх субстрати) в бактеріальних, дріжджових клітинах, в клітинах хребетних та безхребетних.

Ці дослідження теж проводяться на очищених компонентах і далі сполуки можуть бути визначенні як інгібітори після їх застосування на моделі клітини. Як приклад такого підходу, можна навести дослідження активності протеази ВІЛ за допомогою тетрациклін-резистентної генетично модифікованої бактерії. Резистентність до тетрацикліну у *E.coli* забезпечується спеціальним білком, який виводить антибіотик з клітини. Ідея дослідження полягає в тому, що в цей білок вбудовується сайт для розщеплення протеазою ВІЛ. Функція білка при цьому не порушується. При коекспресії протеази ВІЛ в клітині *E.coli* відбувається розщеплення білка і, як наслідок, втрата клітиною

резистентності до антибіотика. Якщо при додаванні в середовище певного препарату клітини залишаються резистентними до тетрацикліну, то це є аргументом на користь того, що препарат інгібує активність протеази.



У присутності інгібітора			Без інгібітора		
С	С + П	П	С	С + П	П
■	■		■	■	
	■	■		■	■
				■	

Рис. 5.6 Механізм-опосередковані дослідження активності вірусної протеази.

Плазмід використовується для продукції протеази (П) та субстрату (С). Стрілки зверху показують промотор та напрям

транскрипції. Кінцеві протеїни позначені зправа. Аміно- та карбоксикінці кожного пептиду позначені. Специфічний інгібітор активності протеази додавався на одній стадії реакції. Діаграма типової електрофореграми показана знизу малюнка. Позиція, яка очікувалась у випадку нерозщепленого субстрату, показана на лівій стороні фігури, специфічні продукти розщеплення відмічені на правій стороні.

При тестуванні інгібуючого чи стимулюючого впливу сполуки на певну реакцію такі параметри, як зміни клітинного росту, флюоресценції, рН чи іонного складу можуть вивчатися “вручну” або за допомогою чутливої електроніки. Такий підхід до вивчення антивірусних речовин може забезпечити інформацію не тільки про інгібування певного механізму, а також і про цитотоксичність та специфічність препарату, якщо проводити відповідні контролі.

Завдяки розвитку технологій дослідження структури білків і комп’ютерного моделювання з’явилась можливість підбору антивірусних сполук, структурно специфічних до мішені дії (**структура-опосередкований скринінг**). У даному випадку дизайн антивірусних сполук на основі структури залежить від знання атомної структури молекули-мішені, яка звичайно вивчається за допомогою рентгеноструктурної кристалографії. Комп’ютерні програми, відомі та передбачені механізми дії ферментів, фундаментальна хімія відіграють важливу роль при дослідженні лігандів, що будуть зв’язуватись з активним сайтом ферменту чи іншим важливим сайтом молекули-мішені та блокувати його активність. Атомна структура більше ніж 6000 макромолекул, включаючи важливі вірусні протеїни, є вивченою. Нижче описано приклад структура-опосередкованого скринінгу (рис. 5.7), в результаті якого знайдено нові інгібітори С3 протеази ріновірусів. Іншим прикладом такого підходу до створення антивірусних препаратів є інгібітори протеази ВІЛ. Інгібітори протеази ВІЛ є чи не найбільш активними антивірусними агентами, створеними та покращеними за допомогою структура-опосередкованого аналізу.

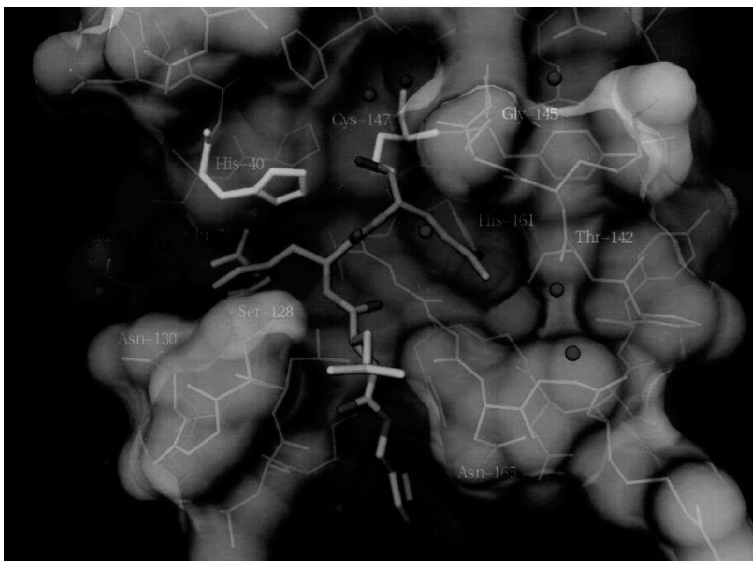


Рис. 5.7 Взаємодія інгібітора з С3 протеазою рінновірусу людини другого серотипу.

Після встановлення остаточної формули сполуки (сполука повинна бути водорозчинною), проводять дослідження даної сполуки на моделях тварин для встановлення різних фармакологічних параметрів, включаючи токсичність та метаболізм.

Дослідження антивірусної активності на лабораторних тваринах

Наступним етапом дослідження сполуки, яка проявила антивірусні властивості в культурі клітин, є її експериментальна оцінка при вірусних інфекціях у тварин. Слід зауважити, що далеко не завжди існує кореляція між вірусінгібуючою активністю сполуки в культурі клітин та в досліді на тваринах. Відсутність такої кореляції може бути обумовлена не тільки

хімічною структурою речовини, а і патогенетичними особливостями вірусної інфекції, що моделюється.

Проте застосування конкретної експериментальної моделі на лабораторних тваринах дає цінну інформацію про антивірусну ефективність препарату, що вивчається.

Серед факторів, важливих для правильного моделювання вірусної інфекції, суттєвими є такі:

1. Адекватність експериментальної моделі існуючому захворюванню людини.

2. Шлях інфікування тварини, як правило, відрізняється від природнього (для людини) шляху інфікування, а це вносить свої корективи в процес перебігу хвороби.

3. Більшість вірусних інфекцій моделюються на тваринах різних видів, чутливість яких до різних вірусних інфекцій не однакова.

4. Значну роль у моделюванні вірусної інфекції відіграють штамові особливості вірусу.

5. Велике значення для оцінки достовірності результатів випробувань має однорідність віку, маси та генотипу піддослідних тварин.

6. Наявність латентної інфекції, викликаной герпесвірусами, аденовірусами, ретровірусами, може в значній мірі впливати на результати досліджень.

Перелік моделей експериментальних інфекцій, спричинених вірусами, які відіграють важливу роль у патології людини, досить великий, він включає тварин різних видів: гризунів, птахів, морських свинок, людиноподібних мавп.

На моделях лабораторних тварин критеріями оцінки ефективності препарату є ступінь захисту (%), середня ефективна доза ED_{50} за показником виживання, середня тривалість життя тварин та ХТІ (хімікотерапевтичний індекс). ED_{50} – це величина добової дози препарату (мг/ОД), яка забезпечує захист 50 % тварин. Середня тривалість життя

відображає динаміку виживання та виражається в днях. Показник ХТІ чисельно виражається відношенням LD_{50} до ED_{50} .

Клінічні дослідження антивірусних препаратів

Клінічні випробування — це наукові випробування за участю людей, які проводяться з метою оцінки ефективності і безпеки нового лікарського засобу або розширення показань до застосування вже відомого лікарського препарату. Клінічні випробування в усьому світі є невід'ємним етапом розробки препаратів, котрий передує його реєстрації і широкому застосуванню. Під час клінічних випробувань отримують інформацію про ефективність і безпечність препарату. У процесі розробки нового препарату обійтись без клінічних досліджень неможливо, оскільки екстраполяція результатів досліджень, отриманих із застосуванням тварин, на людину можлива лише в загальному вигляді, а іноді неможлива взагалі. Наприклад, фармакокінетика препаратів у людини відрізняється від такої у приматів. Клінічні випробування можуть бути ініційовані лише тоді, коли отримані обнадійливі результати в ході доклінічних досліджень.

В наш час клінічні дослідження регламентуються **Хельсінською декларацією** та складаються з 4-х фаз:

- **I фаза** – визначення безпечної дози препарату та спосіб введення нового препарату. Вивчення фармакінетики та фармадинаміки лікарського засобу. До досліджень I фази зазвичай залучають невелике число пацієнтів, інколи не більше десятка. Дослідження проводять на здорових волонтерах, ризик яких дуже високо оплачується.
- **II фаза** – продовження досліджень безпеки препарату та оцінка, його ефективності. Залучають волонтерів, інфікованих визначеним вірусом. Як мінімум 2 групи пацієнтів – з препаратом і плацебо.
- **III фаза** – порівняння ефективності препарату у порівнянні з існуючим стандартом. Зазвичай учасників довільно розподіляють до групи стандарту або до групи нового препарату. До досліджень III фази часто

залучають велику кількість пацієнтів. Підбирається дозування та схеми застосування препарату. Проводиться реєстрація препарату.

- **IV фаза** – продовження досліджень препарату після його первинного затвердження регуляторними органами. Під час цієї фази основну увагу приділяють подальшій оцінці затвердженого застосування у порівнянні з або в комбінації з іншими загальноновживаними препаратами задля отримання більшої кількості даних з безпеки при більш широкому застосуванні. Дослідження IV фази є важливим інструментом для більш глибокого розуміння природи препарату та надання рекомендацій лікарям та пацієнтам з безпечного та відповідного застосування лікарського засобу при різноманітних клінічних станах.

Загалом вартість появи нового препарату у продажу становить близько 1 мільярда доларів. За допомогою сучасних методів виявляють тисячі перспективних сполук, проте лише одиниці в подальшому стають кандидатами для антивірусного дослідження в клінічних умовах (рис. 5.8). Дослідження та ідентифікація перспективних сполук представляє тільки початок процесу продукції антивірусних препаратів. Подальша розробка антивірусного препарату включає в себе всі наступні кроки: тестування токсичності, модифікація хімічної формули, формулювання, вивчення фармакокінетики та клінічна апробація. Навіть при застосуванні найсучасніших технологій як правило цей процес тягнеться 5–10 років після первинного виявлення перспективних сполук.

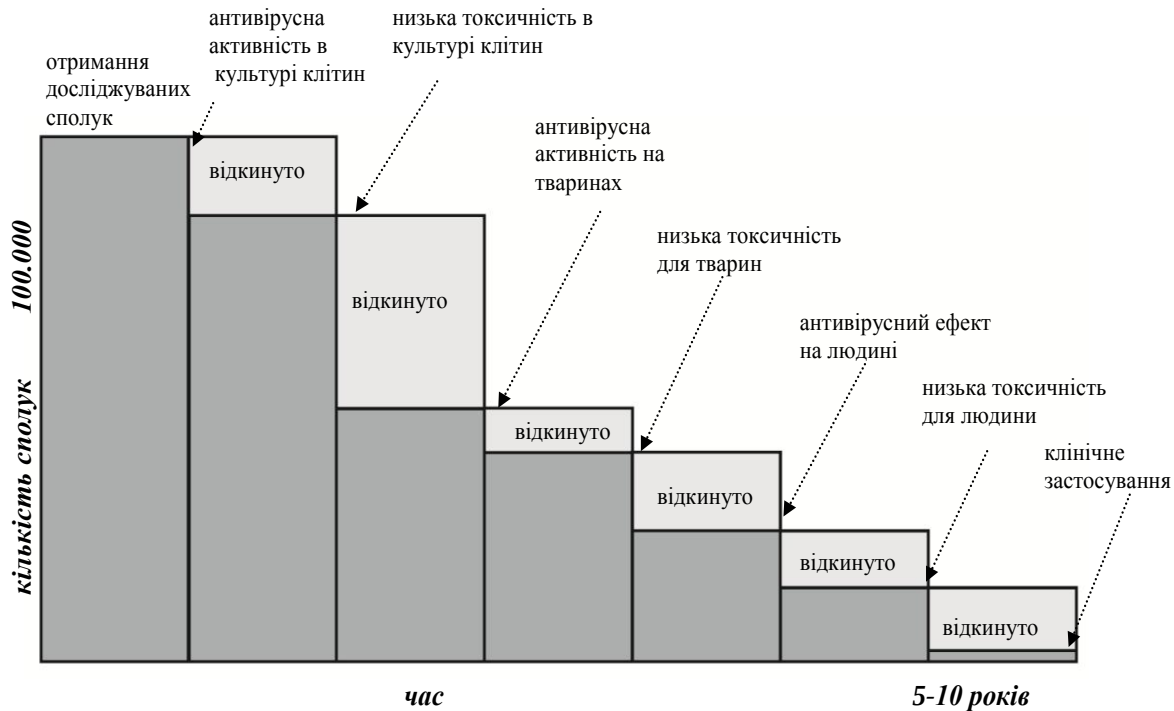


Рис. 5.8 Діаграма ступінчатого процесу розробки антивірусних препаратів.

Головною проблемою як при розробці вакцин, так і при розробці антивірусних препаратів є безпечність даних продуктів для здоров'я людини. Токсичність в культурах клітин та токсичність для тварин є першою ознакою того, що препарат може бути небезпечним. Багато перспективних сполук відкидаються з причини їх токсичності швидше, ніж з інших причин. У найпростіших випадках сполука повинна бути більш токсичною для вірусу, ніж для клітини (чи для господаря). Цей параметр визначається як цитотоксичний індекс (для клітини) або терапевтичний індекс (для господаря). Оцінка токсичності та ефективності може бути ускладненою, оскільки багато перспективних сполук є нерозчинними у воді. Фармакологія та токсикологія препаратів повинна бути остаточно встановленою на різних видах тварин, включаючи приматів, оскільки випробування на людях можна проводити тільки після ретельної апробації на різних видах тварин. Препарати, які можуть застосовуватись для довгострокового лікування персистентних інфекцій, не повинні мати хронічної токсичності, алергічних ефектів, мутагенного, тератогенного та карциногенного ефектів. Багато препаратів будуть призначатись дітям, вагітним жінкам чи особам зі зниженим імунним статусом, а це тягне за собою додаткові проблеми. У більшості випадків безпечність зміщує на задній план ефективність. З іншого боку, коли не має ефективних засобів лікування, як у випадку ранньої ВІЛ інфекції, на людях можуть випробуватись навіть препарати, які викликають небажані побічні ефекти (зидовудин).

5.3 Мішені дії антивірусних агентів

З розвитком сучасної молекулярної вірусології і ДНК-рекомбінантних технологій метод сліпого скринінгу активних сполук був частково відкинутий. Важливі для вірусного росту гени були клоновані та експресовані в транскрипційно-здатних організмах і тому їх продукти можуть бути проаналізовані на молекулярному рівні. Життєвий цикл багатьох вірусів добре вивчений, що виявило багато мішеней для дії антивірусних сполук (табл. 5.5). За допомогою вірусних маркерів та ДНК-

рекомбінантних технологій інгібітори важливих вірусологічних процесів можуть бути знайдені, навіть якщо вірус не реплікується в культурі тканин.

Таблиця 5.5
Основні мішені дії антивірусних препаратів

Мішень	Прототип препарату
Інтактний віріон	оксалін
Взаємодія з клітинними рецепторами	аналоги рецепторів
Злиття мембран	енфувіртид
Депротейнізація вірусної НК	амантадин
Первинний синтез РНК у РНК-вірусів	Інгібітори РНК-залежної РНК-полімерази
Зворотна транскрипція	зидовудин
Інтеграція	ралтегравір
Регуляція синтезу РНК	ВІЛ <i>tat</i> інгібітори
Процесінг РНК-транскриптів	рибавірін
Трансляція вірусної РНК	інтерферон
Процесінг білків (дозрівання)	саквінавір
Реплікація ДНК-вірусів	ацикловір
Реплікація РНК-вірусів	РНК-залежна РНК-полімераза, інгібітори хеліказ

У результаті багаторічного пошуку антивірусних хіміопрепаратів встановлено, що найкращі з них або безпосередньо селективно інгібують окремі етапи вірусної

репродукції в клітинах, або діють опосередковано через клітинну-хазяїна.

Препарати першого типу впливають на проникнення вірусу в клітину та депротеїнізацію вірусу, транскрипцію вірусного геному, синтез або функціонування вірусних ДНК, РНК та білків. У другому випадку мова йде про речовини, що впливають на структури клітини, які відіграють важливу роль при репродукції вірусу. До них же можна віднести речовини, які діють на заражені вірусом клітини і призводять до їх елімінації з організму.

Інгібітори проникнення вірусів до клітини

Перші кроки вірусної реплікації є привабливою мішенню для антивірусної дії, оскільки взаємодія вірусу з клітинним рецептором є високоспецифічною. Сполуки, які можуть інтерферувати в процесі взаємодії вірусу з клітинним рецептором, не повинні впливати на нормальне функціонування клітинних рецепторів. Стадія взаємодії вірусу з клітиною може бути заблокована двома шляхами (рис. 5.9, 5.10):

1. Використанням агентів, які імітують вірусасоційовані протеїни та специфічно зв'язуються з клітинними рецепторами:

- Антитіла,
- Антиідіотипічні антитіла,
- Природні ліганди,
- Синтетичні ліганди.

2. Використанням агентів, що імітують рецептор та специфічно взаємодіють з вірусасоційованими протеїнами:

- Антитіла до вірусних білків
- Антиідіотипічні антитіла
- Синтетичні рецептори і аналоги рецепторів.

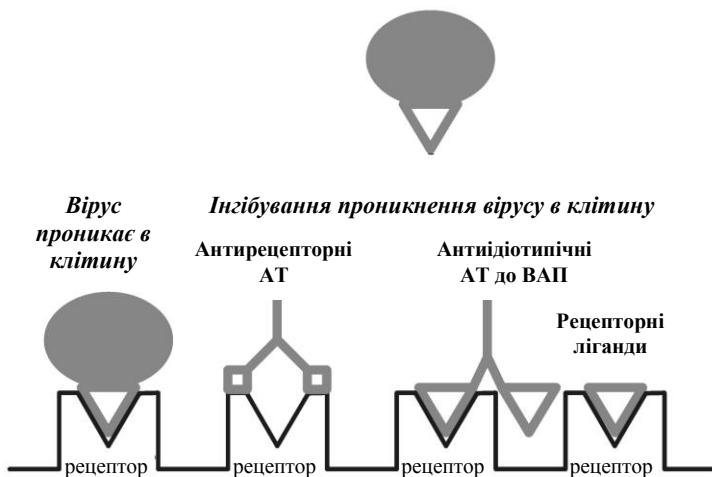


Рис. 5.9 Способи інгібування взаємодії вірусу з клітиною за допомогою агентів, які впливають на клітинний рецептор.

АТ – антитіла; ВАП – вірус-асоційовані протеїни.

Для багатьох вірусів, зокрема для герпесвірусів та ВІЛ, розроблені рецептори, які блокують взаємодію вірус-рецептор. Для вірусів, які мають суперкапсидну оболонку, злиття мембран є наступною мішенню антивірусної дії. За допомогою комп'ютерного моделювання були ідентифіковані маленькі молекули, які б могли зв'язуватись з гідрофобною кишенею гемаглютиніну вірусу грипу, тим самим перешкоджаючи конформаційним змінам гемаглютиніну, які передують злиттю мембран. З серії запропонованих сполук деякі **бензохінон- та гідрохінон-похідні** проявили інгібуючу активність на процес злиття мембран. Механізм дії таких сполук залишається невідомим, але дослідники схиляються до думки, що ці речовини виступають в ролі "молекулярного клею", який перешкоджає перебудові фузійного пептиду.

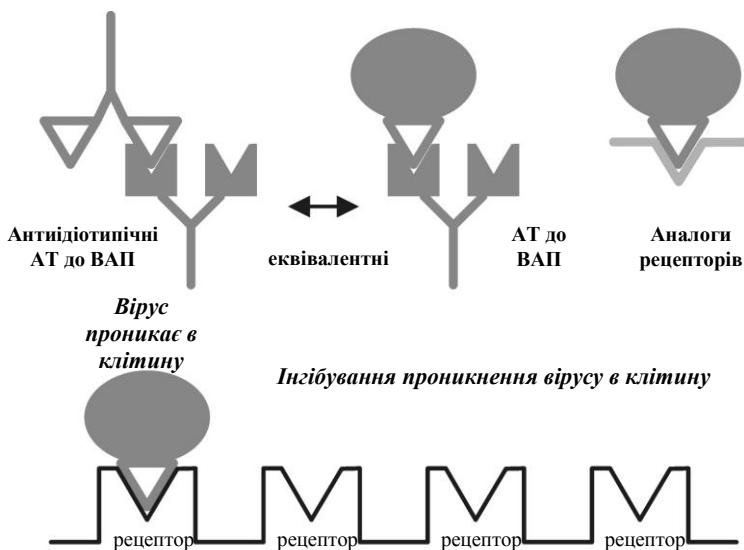


Рис. 5.10 Способи інгібування взаємодії вірусу з клітиною за допомогою агентів, які впливають на вірус-асоційовані протеїни.

АТ – антитіла; ВАП – вірус-асоційовані протеїни.

Розроблено два типи інгібіторів проникнення ВІЛ у клітину. Так препарат **енфувіртид** (Fuzeon) взаємодіє з поверхневим вірусним білком gp41 та перешкоджає його конформаційним змінам необхідним для ініціації злиття вірусної і клітинної мембран. Інший препарат **маравірок** приєднується до хемокінового рецептору CCR5, блокуючи його від взаємодії з вірусним глікопротеїном gp41.

Іншим прикладом інгібіторів злиття мембран є препарат **палівізумаб** (**СІНАГІС**), представлений гуманізованими моноклональними антитілами IgG_{1к}, які взаємодіють з епітом А антигену F-білка респіраторного синцитіального вірусу. Молекула палівізумаба складається з людських (95 %) і мишачих (5 %) послідовностей.

дужках подані найбільш часто виявлені амінокислоти, які можуть замінювати нормальні, що приводить до подальшої селекції амантадин-резистентних штамів. (Б) Схема взаємодії амантадину з двома діагонально розташованими d-спіралями білка М2 в біліпідному шарі. Полярна сторона спіралей формує внутрішню поверхню іонного каналу.

Інгібітори синтезу вірусної нуклеїнової кислоти та процесінгу

Вірусні ферменти, які відповідають за реплікацію вірусу, є привабливими мішенями для дії антивірусних препаратів. Одними з найбільш ефективних інгібіторів вірусних полімераз є **аномальні нуклеозиди**. Як правило, ці препарати поступають у клітину у вигляді пропрепарату, який перш ніж стати активним, повинен фосфорилюватись вірусним ферментом. У цьому і полягає селективна дія аномальних нуклеозидів.

Прототипом аномальних нуклеозидів є препарат **ацикловір** – ациклічний аналог нуклеозиду. Дія препарату заснована на фосфорилуванні препарату тимідинкіназою вірусу герпеса. У зв'язку з тим, що ферменти клітини-хазяїна не фосфорилують ацикловір з достатньою ефективністю, ацикловірмонофосфат утворюється головним чином в клітинах, заражених вірусом герпесу, в яких присутній необхідний вірусний фермент. Ацикловірмонофосфат перетворюється клітинними ферментами в трифосфат, який інтерферує з синтезом вірусної ДНК, пригнічуючи вірусну ДНК- полімеразу і діючи як термінатор синтезу ДНК у випадку включення у наростаючий ланцюг вірусної ДНК (рис. 5.12).

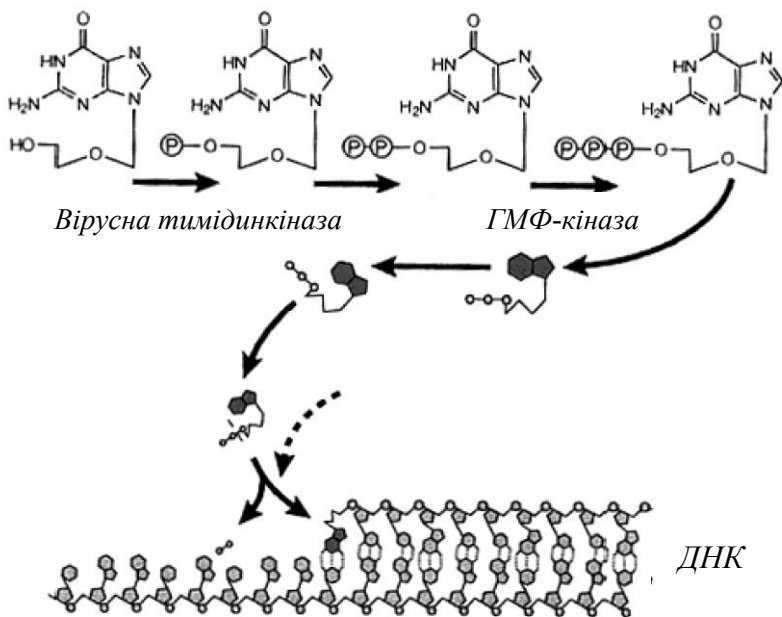


Рис. 5.12 Механізм дії ацикловіру.

Відомо три класи антиретровірусних препаратів, які інгібують активність зворотної транскриптази: нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (**азидотимідин, ламівудин, абакавір**), нуклеодидні інгібітори зворотної транскриптази (**тенофовір**), ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (**невірапін, делавірдин, ефавіренз**). Дія препаратів перших двох класів подібна до дії ацикловіру. Так азидотимідин фосфорилується клітинною тимідинкіназою в інфікованих та неінфікованих клітинах і метаболізує послідовно до моно-, ди- та трифосфата. Вбудовуючись у ланцюг ДНК, що формується, трифосфат азидотимідину є ефективними інгібітором зворотної транскриптази вірусу. 3'-азидогрупа попереджує формування 5'- та 3'-фосфодієфірних зв'язків та блокує синтез кінцевих

ланцюгів вірусної ДНК. Ці препарати неконкурентно зв'язуються з ферментом безпосередньо близько до ділянки приєднання нуклеотидів. У результаті фермент взаємодіє з меншою кількістю нуклеотидів і процес полімеризації ДНК суттєво гальмується.

РНК-залежні РНК-полімерази РНК-вмісних вірусів є унікальними ферментами, оскільки тваринні клітини не мають такого ферменту. Ці полімерази виконують різні вірусспецифічні функції, включаючи синтез праймерів та сар-структур, розпізнавання вторинної структури вірусного геному. Крім того, перспективними мішенями для антивірусної дії є хелікази, що кодуються багатьма РНК-вірусами. Сьогодні ведеться інтенсивний пошук інгібіторів унікальних вірусних хеліказ та РНК-залежних РНК-полімераз, але активні сполуки поки що не знайдені.

Інгібітори протеаз

Інфекційна активність вірусу грипу пов'язана з протеолітичним розщепленням гемаглютиніну на легкий та важкий ланцюги аргінін-специфічними протеазами невірусного походження. З погляду на це як можливий антивірусний препарат досліджувався камостат – інгібітор серинових протеаз. Камостат показав антигрипозну активність як *in vitro*, так і *in vivo*. Крім того, в умовах *in vitro* камостат пригнічував розмноження амантадинрезистентних штамів вірусів грипу А та В. Багато вірусів потребують специфічних протеаз для розщеплення поліпротеїнів на функціональні субодиниці під час їх асамблювання. Всі герпесвіруси кодують серинову протеазу, яка є необхідною для формування віріону. Перспективність цього ферменту, як мішені для антивірусної дії, полягає в незвичній третинній структурі. Крім того, всі герпесвіруси кодують аналоги даної протеази. Детальне знання структури та механізму дії таких протеаз відкривають нові горизонти для пошуку антигерпетичних препаратів.

Вірус гепатиту С кодує по меншій мірі дві протеази, які відповідають за процесінг вірусних протеїнів. NS3-протеїн є привабливою антивірусною мішенню, оскільки він необхідний для реплікації вірусу. Хоч даний вірус не розмножується в культурі клітин, що значно ускладнює процес пошуку антивірусних агентів, досліді зі спорідненими флавівірусами говорять про антивірусну ефективність інгібіторів NS3-протеази.

Інгібітори регуляторних протеїнів

Багато вірусів контролюють свій реплікативний цикл за допомогою унікальних регуляторних протеїнів. Найчастіше ці білки виконують свою функцію, зв'язуючись зі специфічними послідовностями нуклеїнової кислоти або інших білків вірусу. Регуляторні протеїни виконують важливу роль для реплікації вірусу і тому є ідеальними мішенями для пошуку антивірусних препаратів.

Інгібітори асамблювання та виходу з клітини

Відомо небагато препаратів, що пригнічують останні стадії реплікації вірусу. Серед них **метисазон** – інгібітор поксвірусів та інгібітори нейрамінідази вірусу грипу **оселтамівір і замамівір**. Цінність даних препаратів полягає в тому, що оскільки вони пригнічують останні стадії життєвого циклу вірусу, то проблеми, пов'язані з селекцією резистентних штамів, зводяться до мінімуму.

5.4 Класифікація антивірусних хіміопрепаратів

За характером дії препарати, які сьогодні застосовуються для профілактики і лікування вірусних інфекцій, можна поділити на 3 основні групи (рис. 5.13):

1. **Етіотропні препарати** (діють на певну стадію репродукції збудника захворювання).

2. **Імуномодуючі препарати** (стимулюють імунну систему та виправляють порушення, що виникають в процесі хвороби).

3. **Віруліцидні препарати**, які інактивують позаклітинні віріони

В цілому багаторічний скрінінг сотень тисяч хімічних сполук показав, що етіотропні антивірусні властивості мають небагато з них. Перш за все це аномальні нуклеозиди, похідні адамантану, аналоги пірофосфату, тіосемикарбозони, інгібітори протеаз. До цього списку необхідно додати також деякі препарати, які мають пряму віруліцидну дію на віріони, що знаходяться поза клітинами.

Крім вищезгаданих препаратів для лікування вірусних хвороб використовуються також **патогенетичні препарати** (направлені на боротьбу з інтоксикацією, зневодженням, ураженнями судин та органів, алергічними реакціями та можливими бактеріальними ускладненнями) і **симптоматичні препарати** (застосовуються при певних симптомах – головний біль, безсоння і тощо).

5.5 Імуностимулятори та імуномодулятори

Імуномодулятори – це препарати різного походження, які здатні здійснювати регулюючий вплив на імунну систему. Дуже важко дати точне пояснення поняттю “імуномодулятори”, оскільки імуномодуючі властивості можуть мати сполуки різних класів, в тому числі і класичні антивірусні хіміопрепарати (наприклад арбідол). До імуномодуляторів відносять також цитокіни, індуктори інтерферонів, вітаміни та інші. Імуномодуючі препарати можуть діяти на будь-яку ланку імунітету людини і тварин.

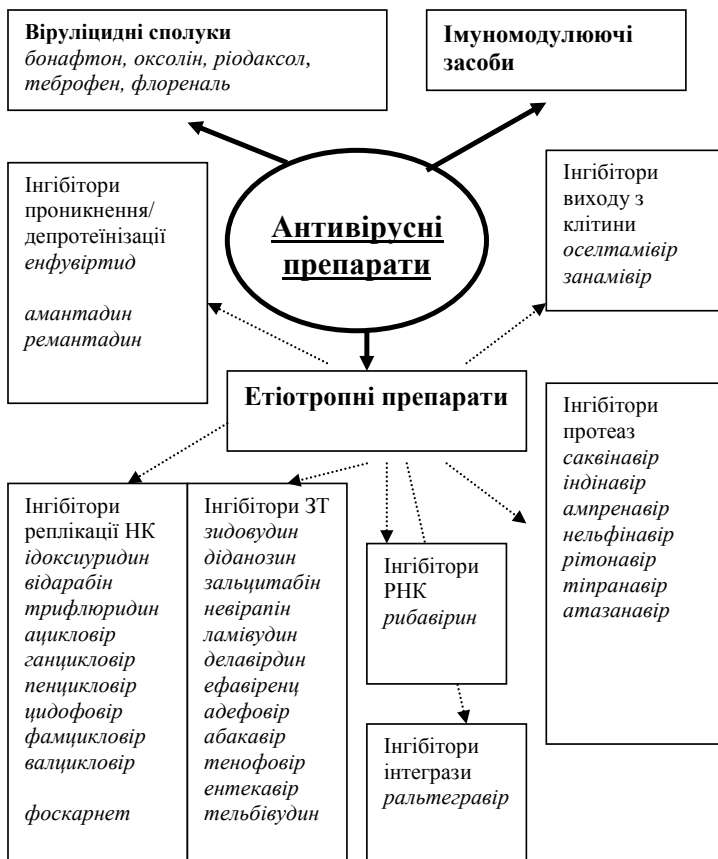


Рис. 5.13 Класифікація антивірусних препаратів.

За походженням імуномодулятори можна поділити на три класи:

1. Ендогенні імуномодулятори та медіатори імунної відповіді, або цитокіни. Сюди належать ІФН,

інтерлейкіни, колонієстимулюючий фактор, фактор некрозу пухлин та ін.

2. Екзогенні інгібітори природного походження. Це можуть бути різні компоненти мікроорганізмів, бактеріальні вакцини, продігіозан та багато інших.

3. Екзогенні імуномодулятори синтетичного походження. Це чи не найбільш численна група імуномодуляторів. Сюди відносять поліфосфати, полікарбоксилати, левамізол та багато інших.

Слід відмітити, що багато імуномодуляторів природного походження, які застосовуються в клінічній практиці, хімічно повністю або частково не охарактеризовані. Хімічна формула інших препаратів відома (аміксин, полудан, диуцифон). Проте біохімічний механізм впливу на імунну систему майже всіх імуномодуляторів залишається невідомим або вивченим лише поверхнево. У таблиці 5.6 наведені основні препарати-імуномодулятори. У дану таблицю не включені інтерферони та індуктори інтерферонів, оскільки вони описані нижче.

Імуномодулятори можуть застосовуватись як для лікування імунодефіцитних станів, викликаних різними вірусними інфекціями, так і для попередження виникнення інфекцій у людей з вродженими імунодефіцитами. Існує три основних типи неспецифічної імунотерапії: активна, адаптивна та пасивна. Активна імуномодуляція передбачає стимулювання імунокомпетентних клітин, їх взаємодій та додаткових факторів імунітету (макрофаги, система комплементу). Адаптивна імунотерапія – це відновлення та стимулювання здатності формувати імунну відповідь за допомогою препаратів з імунокомпетентних клітин (цитокіни, ІНФ, індуктори ІНФ та гормони тимуса).

Таблиця 5.6.

Імуномодулятори, що застосовуються в клінічній практиці

Препарат	Імуномодулюючий ефект
Дібазол	Продукція ІНФ, стимуляція Т-лімфоцитів
Диуфуцин	Продукція ІЛ-2
Інозิมплекс	Імуномодуляція Т-лімфоцитів
Левомізол	Імуномодуляція Т- В-лімфоцитів та фагоцитів
Метилурацил, Пентоксил, Пірогенал	Стимулювання лейкопоезу, продукції антитіл, активності фагоцитозу
Нуклеонат натрія	Стимулювання лейкопоезу, продукції антитіл, активності фагоцитозу
Міелопід	Імуномодуляція В-лімфоцитів
Продігіозан	Продукція ІНФ, антитіл та стимулювання фагоцитозу
Спленін	Імуномодуляція В-лімфоцитів
Тималін, Тимоген, Тирозин, Тимоптин	Імуномодуляція Т-лімфоцитів
Гепон	Стимулювання продукції α - і β -інтерферонів; активація макрофагів, обмеження вироблення цитокінів запалення (ІЛ-1, 6, 8 та фактор некрозу пухлин);
Глюкозамініл- мурамідпептид	Стимулювання функціональної активності фагоцитів (нейтрофілів, макрофагів), підсилення Т- і В-лімфоцитів,

Пасивна імунотерапія включає в себе відновлення чи підсилення здатності до імунних реакцій за допомогою імунокомпетентних (несенсибілізованих) клітин та імуноглобулінів.

Результати клінічних досліджень показують, що застосування імуномодуляторів є перспективним для профілактики та лікування широкого кола гострих та хронічних вірусних інфекцій, проти яких ще не розроблені засоби специфічної терапії та профілактики. Препарати даної групи набувають особливого значення при розвитку вторинних імунодефіцитів у результаті довготривалих вірусних інфекцій.

Застосування імуномодуляторів має свої недоліки:

- Для більшості імуномодуляторів не визначені оптимальні дози та час застосування на різних фазах інфекційного процесу;
- Як показано на лабораторних тваринах, неспецифічний імуномодулюючий вплив препаратів даної групи є дозозалежним, в той час як у клінічній практиці імуномодулятори застосовуються в універсальних дозах, без попереднього вивчення кількості та функціонального резерву імунних клітин-мішеней.
- Імуномодулятори не можуть бути застосовані для лікування пацієнтів, які мають генетичне обмеження імунної відповіді, оскільки воно не може бути подолане слабким неспецифічним сигналом.

Цитокіни

Цитокіни – це група білків, що впливають на розвиток та стан активації імунних клітин. На відміну від гормонів, які діють на клітини-мішені на значній відстані, більшість цитокінів є молекулами близької (паракринної) дії. Отже, цитокіни впливають на клітини, котрі знаходяться у контакті, або навіть на саму клітину, що їх синтезує (аутокринна дія). Серед клітин крові найбільш активними продуцентами цитокінів є макрофаги

та активовані Т-лімфоцити. Цитокіни діють на спеціальні рецептори та запускають таким чином певні сигнальні каскади клітини-мішені. Час напівжиття цитокінів у кровотоці вимірюється хвилинами. За своїми фізико-хімічними властивостями цитокіни – це глікопротеїди з молекулярною вагою 16–25 кДа.

Історично першими, відкритими в 1957 році, цитокінами були інтерферони – речовини, що продукуються клітиною у відповідь на вірусну атаку. Термін лімфокіни було запропоновано в 1969 році для позначення медіаторів клітинного імунітету. Лімфокіни продукувались активованими лімфоцитами, на відміну від монокінів, які продукувались моноцитами. Проте з часом було виявлено, що між цими групами не має чіткої різниці. З погляду на це було введено термін “цитокіни”. Досліджено, що один і той самий цитокін є поліфункціональним, тобто він може регулювати різні імунні реакції та інші функції організму.

У залежності від функції, цитокіни класифікують на декілька категорій, хоч ефекти різних цитокінів можуть перекриватись. На сьогодні прийнятою є наступна класифікація цитокінів:

- 1) гомопоетичні фактори – ті, що стимулюють ріст і дозрівання незрілих клітин крові. До цієї групи відносять колонієстимулюючий фактор, інтерлейкіни 3 та 7, еритропоетин.
- 2) регулятори природного імунітету – ті, що приймають участь в неспецифічному захисті організму від бактеріальних та вірусних інфекцій. Сюди відносять інтерферони α та β , інтерлейкіни 1 та 6, фактор некрозу пухлин, хемокіни.
- 3) регулятори специфічної імунної відповіді – ті, що приймають участь в активації, рості та диференціюванні зрілих лімфоцитів, наприклад, інтерлейкіни 2 та 4.
- 4) цитокіни, що регулюють запальні реакції. До них відносять інтерферон γ , лімфотоксин, інтерлейкіни 5 та 10.

Інтерферони

З часу відкриття їх в 1957 році як медіаторів феномену вірусної інтерференції, інтерферони (ІНФ) проявили себе як потенційні цитокіни, які мають комплекс антивірусних, імуномодуючих та антипроліферативних властивостей. Інтерферони – це білки, які синтезуються еукаріотичними клітинами у відповідь на різні індуктори, що в свою чергу викликає біохімічні зміни, котрі приводять до виникнення вірус-резистентного стану клітин даного виду.

Імуномодуюча активність встановлена для всіх типів ІНФ. Сьогодні інтерферон розглядається як регулятор різних механізмів імунної відповіді. Показано, що ІНФ стимулюють фагоцитоз, активність природних кілерів, експресію антигенів головного комплексу гістосумісності. Поряд з цим інтерферон може пригнічувати утворення антитіл, проліферацію лімфоцитів, ріст пухлинних клітин, реакцію на трансплант, реакцію зв'язування комплементу, продукцію інтерферону. Детальну характеристику різних типів інтерферонів та їх механізмів дії наведено в розділі 3. В клінічних умовах застосовують наведені в таблиці 5.7 препарати інтерферонів.

За способом отримання ці препарати умовно можна поділити на дві групи: природні та рекомбінантні, отримані генно-інженерним шляхом. Важливими перевагами інтерферонів в порівнянні з егіотропними хіміопрепаратами є широкий спектр антивірусної активності та той факт, що ІНФ не викликають формування резистентних штамів вірусів.

Слід окремо зупинитись на можливих побічних реакціях при застосуванні інтерферонів, оскільки вони характерні для всіх препаратів даного типу. Як правило, побічні ефекти спостерігаються при індивідуальній чутливості, передозуванні та тривалому застосуванні. Найчастіше при застосуванні ІНФ зустрічається так званий “гриппоподібний синдром”, який спричиняє негативний вплив на серцево-судинну систему, нерви та ЦНС.

Таблиця 5.7

Терапевтичне застосування інтерферонів

ІНФ	Показання при вірусній інфекції	Природа
Альфаферон	Гепатит В та С, конділоми, саркома Капоші при ВІЛ-інфекції	людський лейкоцитарний ІНФ
Берофор	Гепатит В, герпетичні кератити та кон'юктивіти, генітальний герпес, папіломатоз	людський рекомбінантний ІНФ α -2с
Бета-Інтерферон	Герпетичні інфекції, гепатити, грип, онкозахворювання	рекомбінантний β -1-ІНФ, що виробляються <i>E. coli</i>
Велферон	Вірусні гепатити, СНІД, папіломавірусні інфекції	людський лімфобластоїдний α -ІНФ
Егіферон	Гепатити В та С, генітальний герпес, оперізуючий лишай	людський лейкоцитарний α -ІНФ
Інтерферон	Профілактика та лікування ГРВІ	людський лейкоцитарний ІНФ
Інtron-A	Вірусні гепатити, СНІД, папіломавірусні інфекції, герпетичні кератити та кон'юктивіти, генітальний герпес	людський рекомбінантний α -ІНФ 2в
Реаферон	Гепатит В, герпетичні кератити та	людський

	кон'ютивіти, папіломатоз	рекомбінантний α - ІНФ 2в
Роферон	Вірусні гепатити, герпетичні ураження шкіри та очей, папіломавірусні інфекції, СНІД	людський рекомбінантний α - ІНФ 2а
Ферон	Гепатит В, генітальний герпес, папіломавірусні інфекції	людський фібробластний β - ІНФ
Фрон	Адено- та герпесвірусні інфекції очей, конділоми, генітальний герпес, оперізуючий лишай, гепатити В та С	людський β -ІНФ

Антипроліферативний ефект може обертатись негативною дією на кровотворні органи, слизові оболонки шлунково-кишкового тракту та внутрішніх органів.

Можливі також патологічні реакції окремих органів та систем:

- Серцево-судинна система – гіпертонічні кризи, набряки, аритмії;
- Шлунково-кишковий тракт – відсутність апетиту, нудота, діарея;
- Сечовидільна система – протеїнурія, альбумінурія, рідше – підвищення рівню сечовини, креатиніну;
- Центральна нервова система – головні болі, запаморочення голови, безсоння, депресія, нейропатії, тремор.

Індуктори інтерферонів

Тривалий досвід клінічного застосування інтерферонів дозволяє встановити ефективність цих препаратів при лікуванні вірусних захворювань. Однак багаторічні дослідження ІФН виявили ряд побічних дій при їх тривалому використанні. Тому все більшу увагу привертає метод "ендогенної інтерферонізації", який не має цих недоліків. Суть методу полягає у вмиканні в організмі власної системи ІФН. Зараз доведено наявність генів ІФН практично в усіх клітинах організму. Індуктори ІФН— це синтетичні та природні низько- і високомолекулярні сполуки, які здатні індукувати продукцію ІФН у різних органах та клітинах, переважно лімфоїдних. Оскільки саме в них здійснюються імунорегуляторні функції організму, це визначає цінність індукторів ІФН як імуномодуляторів. Введення індукторів інтерферонів в організм має наступні переваги перед введенням препаратів екзогенного інтерферону:

- Власний ІФН, на відміну від всіх рекомбінантних ІФН, котрі застосовуються в теперішній час, не має антигенних властивостей;
- При передозуваннях екзогенного ІФН може виникнути ряд побічних ефектів;
- Приймаючи участь в імунних реакціях організму, ІФН стимулюють неспецифічну цитотоксичність імунітетів і, крім того, викликають експресію молекул головного комплексу гістосумісності в тих популяціях клітин, які не експресують ці антигени. Це в свою чергу може бути причиною аутоімунних хвороб організму. При введенні індукторів ІФН така небезпека зникає, оскільки синтез ІФН підлягає контрольним механізмам, що захищають організм від перенасичення ІФН.
- Однократне введення індукторів ІФН забезпечує відносно довгу циркуляцію ІФН на терапевтичному рівні, в той час як для досягнення подібних концентрацій при застосуванні екзогенних ІФН потрібне багаторазове введення значних доз препарату;
- Деякі індуктори ІФН мають унікальну здатність "включати" синтез ІФН в певних популяціях клітин, що

в деяких випадках має певні переваги перед поліклональною стимуляцією імунітетів інтерфероном.

Таблиця 5.8.
Основні індуктори інтерферонів, які застосовуються в клінічній практиці

Індуктор ІФН	Показання при вірусній інфекції	Природа
Аміксин	Грип, гепатит, сказ, нейро- та ентеровірусні інфекції	Низькомолекулярна синтетична сполука класу флуоренонів
Циклоферон	Гепатит, ВІЛ, герпетичні та нейровірусні інфекції	Метилглюкамінова сіль карбоксиметилен- акридону, синтетичний аналог природнього алкалоїду.
Полудан	Герпетичні кератокон'юктивіти	Синтетичний комплекс поліаденілової та поліуридилової кислот
Полігуацил	Грип, гепатит, герпес, ВІЛ, сказ	Комплекс полірибогуанілової та полірибоцитидилової кислот
Ріодостин	Герпес, нейровірусні інфекції, грип, ВІЛ	Двоспіральна РНК, отримана з лізату дріжджів <i>Saccharamyces cerevisiae</i> .
Ларіфан	Герпес, грип, нейровірусні інфекції	Двоспіральна РНК бактеріофагу f2
Мегасин	Герпес	Продукт конденсації госипола по альдегідній групі з β -

		аміноетилсірчанокисл им натрієм
Рогасин	Гепатит, ентеровірусні інфекції	Азометинове похідне госипола, складна хімічна будова
Гозалідон	Гепатит, герпес	Містить азометинове похідне госипола та піролідон
Саврац	Гепатит, герпес	Окислена водорозчинна ацетилцелюлоза
Неовір	Герпес, гепатити, парагип, ріновіруси, РСВ, аденовіруси, грип	Похідне карбоксиметил- акридону

Слід відмітити, що довготривале застосування індукторів ІНФ має важливий недолік. Синтез ІНФ – це фізіологічний процес, що складається з декількох етапів: стимуляція–індукція–продукція речовини. При постійній стимуляції імунної системи вона на певний період стає толерантною до різних подразників та припиняє синтез ІНФ.

5.6 Нові напрямки в створенні антивірусних препаратів

Переважаюча частина препаратів, які застосовуються сьогодні для етіотропної терапії вірусних інфекцій, належать до класу аномальних нуклеозидів. Проте, науковцями всього світу ведуться розробки нових препаратів з іншими механізмами антивірусної дії. Досить новим напрямком пошуку антивірусних препаратів є комп'ютерний дизайн молекул, здатних інактивувати вірусні ензими чи рецептори. Із застосуванням цього підходу був розроблений занамівір – інгібітор нейрамінідази вірусів грипу А та Б. Прогрес у хіміотерапії вірусних інфекцій пов'язаний з відкриттям інгібіторів протеаз ВІЛ (саквінавір, рітонавір, індінавір та нелфінавір).

Перспективним напрямком розвитку антивірусних препаратів є так звані антисмислові технології. Відомо, що синтезу вірусних протеїнів передують синтез вірусної м-РНК. Далі м-РНК транслюється на рибосомах з наступним утворенням вірусних білків. Антисмислові препарати, які являють собою порівняно короткі олігонуклеотиди, комплементарно взаємодіють з м-РНК вірусу, унеможливаючи таким чином транскрипцію останньої. Важливою перевагою даних препаратів є специфічність їх дії, оскільки вони взаємодіють лише з певними комплементарними ділянками вірусної м-РНК, не впливаючи при цьому на м-РНК клітини-господаря. Першим препаратом з цієї серії став **формівірзен** (5'-GCGTTTGCTCTTCTTCTTGCG-3'), що застосовується для лікування ретинітів, викликаних цитомегаловірусом.

На сьогодні інтенсивно розвивається ще один напрямок попередження та лікування інфекційних хвороб – створення антиадгезинів. Розробка таких препаратів ґрунтується на глибокому знанні природи вірусних та інших інфекційних захворювань, молекулярних механізмів їх взаємодій з чутливими клітинами, в основі яких лежать процеси вуглевод-білкових розпізнавань. Бурхливий розвиток таких галузей науки, як глікобіологія та лектинологія, створив передумови для штучного синтезу олігоцукрів, що мімікують клітинні рецептори та можуть взаємодіяти з адгезивними структурами збудників хвороб міцніше від їх природніх аналогів, блокуючи їх. Це унеможливорює взаємодію останніх з уражуваними клітинами. Розробка природніх препаратів антиадгезинів, неспроможних викликати появу резистентних штамів вірусів, інтенсивно проводиться в багатьох країнах світу. Так в Інституті мікробіології та вірусології НАН України одержано унікальний сіалоспецифічний лектин, який на 100 % пригнічує адгезію ВІЛ на чутливих клітинах. За механізмом дії цей лектин подібний до рекомбінантного білка CD4, який за кордоном вважається перспективним засобом боротьби з ВІЛ-інфекцією. Проте в рекомбінантного білка є важливий недолік – імуногенність, в той час як природній лектин з бактерій роду *Bacillus* не

імуногенний та нешкідливий для людини, оскільки бактерії цього роду є представниками нормальної мікрофлори.

Новим напрямком Е розробці антивірусних препаратів є створення антивірусних **рибозимів**. Рибозими – це природні РНК, які мають каталітичну активність (РНК-ферменти). Субстратзв'язуючий домен рибозиму приєднується до РНК-мішені за допомогою водневих і, можливо, інших зв'язків, а каталітичний домен розщеплює її в специфічному сайті. Шляхом модифікації послідовності субстратзв'язуючого домену, можна отримати рибозим, специфічний відносно певної м-РНК. Створення терапевтичного рибозиму – складний процес. Найголовнішою перешкодою на цьому шляху є необхідність в створенні великих кількостей РНК та збереження їх нативного стану в клітині-мішені.

5.7 Хіміотерапія окремих вірусних інфекцій

Все різноманіття методів профілактики та лікування вірусних хвороб зводиться до трьох основних підходів: хіміотерапії, імунотерапії та комбінування цих двох способів.

Антивірусні препарати можуть застосовуватись для профілактики, супресії (обмеження вірусної реплікації до низького рівня в асимптомних, але вірусінфікованих пацієнтів), упереджуючої дії (викликаную очевидною інфекцією ще до появи клінічних симптомів) чи лікування явної вірусної хвороби. Оскільки у пацієнтів з імунодефіцитом ефективність застосування препаратів для лікування вірусної хвороби значно знижена, то профілактика та супресія вірусної інфекції стають більш важливими для цих пацієнтів.

Дуже важливим напрямком в лікуванні вірусних хвороб є неспецифічна імунотерапія. Метою даного підходу є вплив на системний імунітет – імуномодуляція.

ВІЛ-інфекція та СНІД

За останні роки досягнуто певних успіхів у хіміотерапії ВІЛ-інфекції. Так замість рекомендованих раніше 3 препаратів, сьогодні в клінічній практиці успішно застосовуються більше 20 лікарських засобів. З кожним роком кількість ефективних антивірусних сполук зростає.

Життєвий цикл вірусу імунодефіциту людини можна розбити на 5 кроків, які є потенційними мішенями для антивірусної дії хіміопрепаратів (рис. 5.14). Першими кроками реплікативного циклу ВІЛ є адсорбція та злиття мембран. Поверхневий вірусний глікопротеїн gp120 взаємодіє з CD4 рецепторами і хемокіновим CCR5/CXCR4-корецептором на поверхні імунних клітин. У результаті такої взаємодії відбувається вивільнення гідрофобного домену іншого вірусного глікопротеїну gp 41, що зумовлює злиття вірусної і клітинної мембран.

Донедавна активно розроблялись питання, пов'язані з застосуванням розчинних молекул CD4, які діють як інгібітори взаємодії gp120-CD4. В умовах *in vitro* низькі дози CD4 перешкоджали розмноженню вірусу. Проте афінність зв'язування CD4 та gp120 варіює в лабораторних та клінічних ізолятах вірусу імунодефіциту людини. Ведуться дослідження сполук, які селективно взаємодіючи з кишенею gp120 змінюють його конформацію та блокують впізнавання рецепторів CD4. Поверхневий білок gp 41 та хемокінний корецептор є мішенями дії апробованих препаратів **фузеон** і **маравірок**, відповідно.

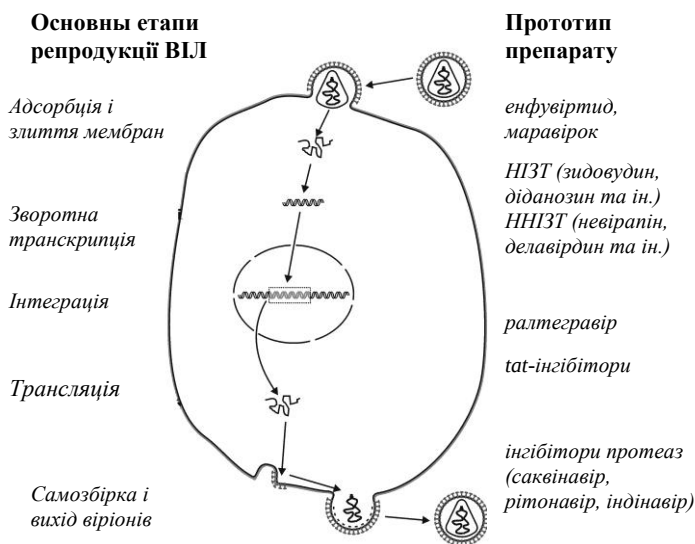


Рис. 5.14 Мішені дії антиретровірусних препаратів.

Наступна мішень для дії антиретровірусних препаратів – це фермент зворотна транскриптаза (ЗТ), яка поєднуючи у собі функції РНК-залежної ДНК-полімерази, РНК-ази та ДНК-полімерази, забезпечує конверсію одноланцюгової вірусної РНК у дволанцюгову ДНК. Відомо два класи інгібіторів ЗТ:

нуклеозидні інгібітори (НІЗТ) та ненуклезидні інгібітори (ННІЗТ).

Типовим представником НІЗТ і першим препаратом, випробуваним для лікування став аномальний нуклеозид **азидотимідин** (АЗТ, зидовудин). Попадаючи в клітину (як в інфіковану, так і в інтактну), зидовудин, за участю клітинних кіназ піддається фосфорилюванню. Зидовудин-трифосфат є субстратом для зворотної транскриптази вірусу. Зидовудин діє як термінатор синтезу ланцюгу ДНК, оскільки 3'ОН група нуклеозидного аналогу замінена азидо-групою. За допомогою вірусної зворотної транскриптази АЗТ вбудовується в провірусну ДНК. Відносна селективність даного препарату пов'язана з тим, що етап зворотної транскрипції відбувається в цитоплазмі клітини, де накопичується найбільша кількість сполуки.

Іншими препаратами з цієї серії є **абакавір**, **діданозин**, **емтрицитабін**, **ставудин**, **зальцитабін**, **ламівудин** та нуклеотидний аналог **тенофовір**. Більш детальний опис та структурні формули даних препаратів наведено в додатку.

Інгібітори зворотної транскриптази ненуклеозидної природи (ННІЗТ) взаємодіють з нуклеотид-з'язуючим сайтом ферменту. Спочатку на сполуки даного класу покладали величезні надії, оскільки вони специфічно блокували вірусний фермент та не мали побічних ефектів. Проте виявилось, що заміна будь-якого з семи амінокислотних залишків фрагменту, з якими взаємодіють дані сполуки, приводить до утворення резистентних штамів ВІЛ. З огляду на це дані препарати використовують виключно в комбінованій терапії разом з іншими ретровірусними препаратами. Станом на 2012 рік апробовано п'ять ННІЗТ, а саме **ефавіренс**, **етравірін**, **делавірдин**, **невірапін**, **ріплівірін**.

Особливо привабливою мішенню для противірусної терапії є вірусна інтеграза. Інтеграза ВІЛ виконує дві функції: синтез ланцюгу ДНК (3'-процесінг) та власне інтеграцію вірусної ДНК в клітинну. У клінічній практиці для терапії ВІЛ-інфекції застосовується інгібітор інтегрази **ралтегравір**. Інтеграза ВІЛ розташована на U3 LTR вірусної ДНК, що несе пуриновий

мотив (5'-GGAAGGG-3'). Цей мотив може бути селективно заблокований олігонуклеотидними. Недоліком застосування олігонуклеотидів є швидка селекція резистентних штамів, оскільки зміна навіть одного нуклеотиду в мотиві, про який мова йшла вище, унеможлиблює процес зв'язування олігонуклеотидного препарату з даним мотивом.

Іншою мішенню для антивірусної дії є протеаза ВІЛ, що кодується геном pol та є необхідною для утворення зрілих віріонів. Протеаза ВІЛ відщеплює сама себе від gag-pol поліпротеїну і далі розрізає даний поліпротеїн на 6 gag-кодованих протеїнів (MA, CA, p2, NC, p1, p6) та 2 ферменти (зворотну транскриптазу й інтегразу). Протеаза ВІЛ була отримана рекомбінантним шляхом та синтезована хімічно. Оскільки основні параметри зв'язування з пептидом та протеазної активності є на сьогодні визначеними, активно проводиться механізм- та структура-опосередкований скринінг інгібіторів. У результаті знайдені такі інгібітори протеази як **ампренавір, фосампренавір, атаназавір, лопінавір, нелфінавір, дурунавір, саквінавір, індінавір, рітонавір, тіпранавір.**

Крім описаних вище мішеней існує по меншій мірі ще 12 інших привабливих віруспецифічних білків, що можуть відіграти важливу роль у створенні антиретровірусних препаратів селективної дії. В недалекому майбутньому слід очікувати розшифровки нових мішеней та появи нових антиретровірусних ліків.

Основним недоліком хіміотерапії будь-якої інфекції є селекція резистентних штамів збудників захворювання, що є чи не однією з найважливіших причин втрати ефективності застосування певного лікарського препарату. З погляду на це більш ефективно застосовувати комбіновану терапію ВІЛ-інфекції. Слід зауважити, що останнім часом монотерапія ВІЛ-інфекції все більше відходить на задній план.

Переваги комбінованої терапії ВІЛ засновуються на наступних положеннях:

1. Комбінація різних препаратів ускладнює формування резистентності;
2. Різні препарати мають різну здатність проникати в різні тканини організму;
3. Застосування декількох етіотропних препаратів більш ефективно пригнічує життєдіяльність вірусу, діючи на різні мішені або синергічно впливаючи на одну з них;
4. Комбінована терапія дозволяє знизити дози препаратів, що зменшує частоту та вираженість побічних ефектів.

Гострі респіраторні вірусні інфекції

За частотою виникнення ГРВІ займають перше місце серед інших інфекцій. Кожна людина протягом життя періодично хворіє ГРЗ. Причин цьому є декілька: велика кількість вірусів – збудників ГРВІ, відсутність перехресного імунітету між ними, найпростіший спосіб інфікування (повітряно-крапельний), що зумовлює швидке розповсюдження збудника хвороби, який може стати причиною виникнення не тільки епідемій, а і пандемій. Основна роль у структурі ГРВІ, безперечно належить грипу. Саме тому, зусилля багатьох вірусологів направлені на розробку ефективних антигрипозних препаратів.

Головними чинниками, що забезпечують реалізацію різних стадій реплікації вірусу грипу, є гемаглютиніни (НА), М2-протеїн, вірусспецифічна ядерна РНК-транскриптаза та нейрамінідаза (рис. 5.15).

Першою стадією вірусної інфекції є протеолітична активація гемаглютиніну. НА синтезується у вигляді неактивного попередника, який потім розщеплюється протеолітичними ферментами на два ланцюги – важкий та легкий. Важкий ланцюг відіграє роль медіатора прикріплення вірусу до клітинних рецепторів, що містять сіалову кислоту. На N-кінцевій ділянці легкого ланцюгу розміщений так званий фузійний пептид, що відповідає за індукцію злиття вірусної та

ендосомальної мембран. М2-протеїн відіграє важливу роль при рН-залежному роздяганні вірусного нуклеокапсиду. РНК-транскриптаза є мультфункціональним ферментом, що каталізує синтез нового "-"ланцюгу вірусної РНК та трансляцію "+"РНК на матриці "-"РНК. Білок РВ2, один з компонентів РНК-транскриптази, має властивості ендонуклеази. Він відщеплює у клітинних м-РНК "cap" разом з 10–13 нуклеотидами та перекидає їх на 5'-кінці РНК-транскрипту.

Інфекційна активність вірусу грипу пов'язана з протеолітичним розщепленням НА на легкий та важкий ланцюги аргінін-специфічними, трипсин-подібними протеазами невірусного походження. З огляду на це у випадку важких клінічних форм грипу показане застосування інгібіторів протеаз (**епсилон-амінокапронова кислота, контрикал, гордокс**). Найбільш ефективний терапевтичний ефект показала інгаляція аерозолями, які містять амінокапронову кислоту. Однак слід пікреслити, що інгібітори протеаз проявляють серйозний токсичний вплив на організм людини. Недавні дослідження показали, що ці препарати можуть бути причиною діабетів, гепатитів та онкозахворювань.

Ведуться розробки препаратів, які інгібують прикріплення вірусу грипу до клітинних рецепторів. Як було сказано вище, важливу роль у впізнаванні та зв'язуванні вірусу грипу з клітинними рецепторами, що несуть сіалову кислоту, відіграє дистальна глобулярна частина важкого ланцюгу гемаглютиніну.

Були синтезовані декілька аналогів сіалової кислоти, але спроби знайти агенти, які б селективно зв'язувались з рецепторними кишнями гемаглютиніну, виявились безрезультатними. Пізніше була синтезована бібліотека полімерів (поліакрилатів), що несуть залишки сіалової кислоти. Деякі з цих полімерів інгібували гемаглютинацію еритроцитів під дією вірусу грипу, однак дані речовини досліджувались тільки в умовах *in vitro*.

Вірус грипу потрапляє в клітину шляхом рецепторного ендоситозу з наступним злиттям вірусної мембрани зі стінкою вакуолі та виходом нуклеокапсиду в цитоплазму. Злиття

відбувається в ендосомах при низьких значеннях рН. Відомо, що кислотність середовища клітинних ендосом забезпечується H^+ АТФ-азами. Інгибування H^+ -транспортуючих АТФ-синтетаз антибіотиками (бафіломіцин, конкаміцин) приводить до зниження реплікації вірусу грипу в умовах *in vitro*.

Основны етапи репродукції вірусу грипу

Позаклітинний віріон

Активация
гемаглютеніну

Адсорбція,
проникнення
злиття мембран

Депротейнізація
нуклеокапсиду і
транспорт вірусної
РНК до ядра

Синтез вірусних м-РНК
Реплікація РНК

Трансляція

Самозбірка і
вихід віріонів

Прототип препарату

оксалін

інгібітори клітинних
протеаз

аналоги сілової
кислоти

амантадин і
ремантадин

рибавірин,
олігонуклеотиди

занамівір,
оселтамівір

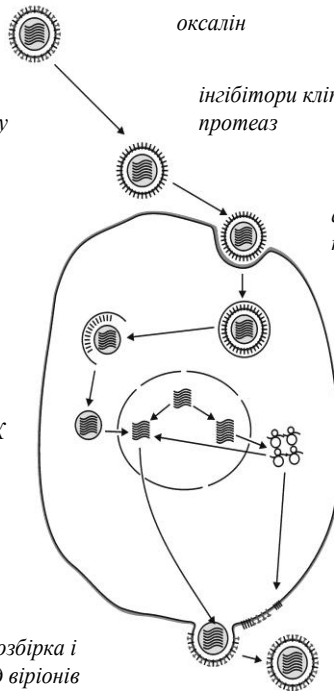


Рис. 5.15 Мішені для дії антигрипозних хіміопрепаратів.

Злиття вірусної мембрани з мембраною ендосоми ініціюється рН, наближеними до 5, при якому вірусний генوم вводиться в цитоплазму клітини. Дане значення рН визначає конформаційні зміни гемаглютиніну: головки НА шипів дисоціюють, гідрофобний N-кінцевий ланцюг (фузійний пептид), який при нейтральних значеннях рН входить до складу НА, змінює своє положення. Спостерігається формування кільцеподібного випинання фузійного пептиду у напрямку до мембрани, який вбудовується в мембрану і тим самим ініціює злиття.

На сьогодні існують два підходи до створення антивірусних агентів, мішенню дії яких є злиття вірусної та клітинної мембран:

1. Дослідження препаратів, які інгібують конформаційні зміни гемаглютиніну;
2. Створення полімерів-аніонів, що інтерферують з прикріпленням вірусу до мембрани-мішені.

У процесі роздягання вірусу грипу важливу роль відіграє M2 протеїн, який здійснює транспорт протонів в середину вірусу. За рахунок цього відбувається дисоціація вірусного рибонуклеопротеїнового комплексу. Крім того, білок M2 відіграє певну роль при транспортуванні посттрансляційних вірусних глікопротеїнів на клітинну поверхню. Інгібіторами M2 білка є амантадин та ремантадин. Ці препарати є більш активними проти грипу типу А. Пролонговану антивірусну дію має ремантадин на полімерному носії – полімер. Існує ще одна полімерна форма ремантадину – альгірем (сироп для дітей). Цей полімерний препарат має не тільки вірусінгібуючу активність, але і проявляє інтерферон-індукуючі властивості. Альгірем застосовують як для терапії, так і для профілактики грипу. Слід зауважити, що застосування амантадину та ремантадину – синтетичних нетоксичних протигрипозних препаратів високовибіркової дії є видатним досягненням хіміотерапії та хіміопротифілактики. Однак, використання цих препаратів у

майбутньому може бути обмеженим у зв'язку з появою резистентних штамів вірусу грипу.

Геном вірусу грипу складається з восьми фрагментів "-" РНК. В ядрі ці фрагменти за допомогою вірусної РНК-транскриптази транскрибуються в "+"лацюг. Вірусна РНК-транскриптаза складається з PB2, PB1 та PA субодиниць. Як було сказано вище, затравкою для транскрипції є "cap", який разом з 10–13 нуклеотидами відрізається від клітинних м-РНК за допомогою PB2 субодиниці РНК транскриптази вірусу. Доведено активність деяких препаратів відносно PB2-субодиниці вірусної РНК-транскриптази.

До інгібіторів транскрипції РНК належать аналоги нуклеозидів та синтетичні олігонуклеотиди. Серед аналогів нуклеозидів найбільш відомим є **рибавірін** (гуанозиновий аналог), який інтерферує з утворенням гуанозинтрифосфату. Як відомо гуанозинтрифосфат необхідний для синтезу "cap"-структури (7метилGPPP). Загалом рибавірін має широкий спектр антивірусної дії, але застосування цього препарату в клінічних умовах носить обмежений характер у зв'язку з побічними реакціями.

Синтетичні олігонуклеотиди здатні утворювати комплекси з певними ділянками РНК. Найбільш ефективними є послідовності з 12–20 нуклеотидів. Вони можуть знайти дуже специфічні ділянки на нуклеїновій кислоті та блокувати їх. У випадку вірусу грипу такі послідовності були синтезовані для гену PB1 та PB2. При цьому фосфодіестерні олігонуклеотиди виявились не активними, а антивірусну активність проявили їх сульфатовані похідні. В умовах *in vitro* антисмислові до PB2 сульфатовані олігонуклеотиди проявили більшу активність, ніж антисмислові РНК до гену PB1.

Після реплікаційних процесів новосинтезована вірусна РНК в комплексі з PB1, PB2, PA транспортуються до модифікованих ділянок плазматичної мембрани, на яких ззовні знаходиться вірусні глікопоротеїни, а з сторони цитоплазми М1-протеїн.

Проходячи через мембрану клітини, вірус спочатку одягається М-білком, потім клітинними ліпідами та

суперкапсидними гемаглютиніном та нейрамінідазою. В кінці циклу репродукції вірус за допомогою нейрамінідази звільняється від сілової кислоти рецепторів клітини. Відомо, що активний центр нейрамінідази локалізований у кишені на зовнішньому домені і пов'язаний з висококонсервативними амінокислотами. З погляду на це були створені синтетичні похідні сілової кислоти, які мали здатність входити в кишеню і таким чином блокувати активний центр ферменту (рис. 5.16).

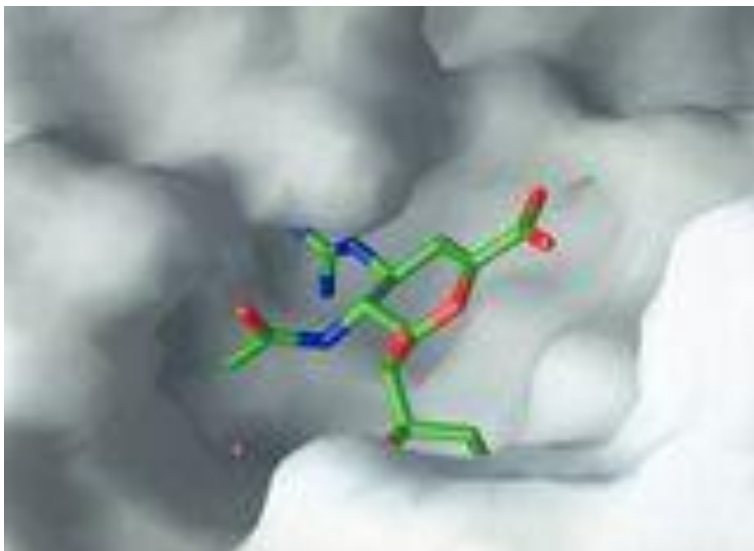


Рис. 5.16 Взаємодія зanamівіру з активним центром нейрамінідази.

У клінічній практиці застосовуються три препарати з цієї серії, а саме **занамівір**, **оселтамівір** і **перамівір**.

Для профілактики і лікування грипу широко застосовується препарат **арбідол**, який виявився ефективним на ранніх стадіях репродукції збудників грипу А та В і інших ГРВІ. Крім того, препарат є індуктором інтерферону.

Особливої уваги заслуговує сезонна профілактика грипу та інших ГРВІ: проведення курсу вітамінотерапії з прийомом одного з імуномодуючих та інтерферон-індукуючих засобів

(дібазол, продігіозан, аміксин, полудан, фітолон, феокарпін, афлубін та ін.), а також закапування в ніс лейкоцитарного інтерферону, грипферону (рекомбінантний альфа-2 людський інтерферон), чигаїну (людський імуноглобулін).

Герпетичні інфекції

Родина герпесвірусів включає 8 типів вірусів, що викликають захворювання людини. Найбільш розповсюдженими є віруси простого герпесу першого та другого типів, антитіла до яких виявляються у 80–90 % дорослого населення. Основною рисою герпесвірусних інфекцій є їх схильність до хронічного з рецидивами протікання та різноманіття клінічних проявів (від місцевих уражень шкіри до генералізованих уражень майже всіх внутрішніх органів).

Перші успіхи в хіміотерапії герпесвірусних інфекцій пов'язані з застосуванням ацикловіру та подібних до нього нуклеозидів (фамцикловір, валцикловір, ганцикловір, валганцикловір, брівудин) для лікування інфекцій, викликаних вірусом простого герпесу. Для терапії інфекцій викликаних ЦМВ поряд зі згаданими аналогами нуклеозидів застосовується препарат цидофовір. Інший клас інгібіторів вірусної ДНК полімерази герпесвірусів представлений аналогом пірофосфату фоскарнетом. Для локальної терапії ретинітів, викликаних ЦМВ розроблено антисмисловий препарат формівірзен (5'-GCGTTTGCTCTTCTT GCG-3'), який специфічно взаємодіє з м-РНК головної передранньої транскрипційної одиниці даного вірусу.

В таблиці 5.9 наведені приклади герпетичних інфекцій людини та наявні проти них хіміотерапевтичні препарати. Крім власне хіміопрепаратів, в терапії герпетичних інфекцій широко застосовуються імуностимулюючі препарати.

Комбіноване застосування хіміопрепаратів, інтерферонів, індукторів інтерферонів та інших імуномодуляторів дозволяє оптимізувати ефект гальмування вірусної репродукції з

одночасним включенням основних факторів специфічного та неспецифічного захисту.

Наявні хіміопрепарати мають цілий ряд серйозних недоліків (висока токсичність, низька ефективність, погана біодоступність при оральному прийомі та швидка селекція резистентних штамів). З огляду на це ведуться пошуки нових ефективних антигерпетичних препаратів. На сьогодні ідентифіковані наступні мішені для дії антигерпесвірусних препаратів: адсорбція та penetрація, депротейнізація, транскрипція, посттранскрипційна модифікація вірусної м-РНК, транслокація вірусної м-РНК, синтез білків та процесінг, реплікація вірусної ДНК, асамблювання капсиду, розщеплення та упаковка ДНК, набуття суперкапсидної оболонки (рис. 5.17).

Таблиця 5.9

Герпесвірусні хвороби та наявні проти них хіміопрепарати

Вірус	Хвороба	Антивірусний препарат
Вірус простого герпесу першого типу	Герпетичні ураження шкіри та слизових оболонок, генералізовані форми ГІ, офтальмогерпес	алпізарин, ацикловір, бонафтон, видарабін, віру-мерц-серол, фамцикловір, госсипол, оксолін, офтан-ІДУ, ріодоксол, теброфен, триаптен, флакозид, флореналь, хелепін, цитарабін.
Вірус простого герпесу другого типу	Генітальний герпес	алпізарин, ацикловір, бонафтон, валацикловір, віру-Мерц-Серол, фамцикловір
Вірус вітряної віспи	Вітряна віспа, оперізуючий лишай	ацикловір, валацикловір, фамциклавір, теброфен
Цитомегаловірус	Цитомегаловірусна	ганцикловір, тріаптен,

	інфекція ускладненнями	3	цидофовір, формівірен
Вірус Епштейна–Барр	Інфекційний мононуклеоз		відсутні

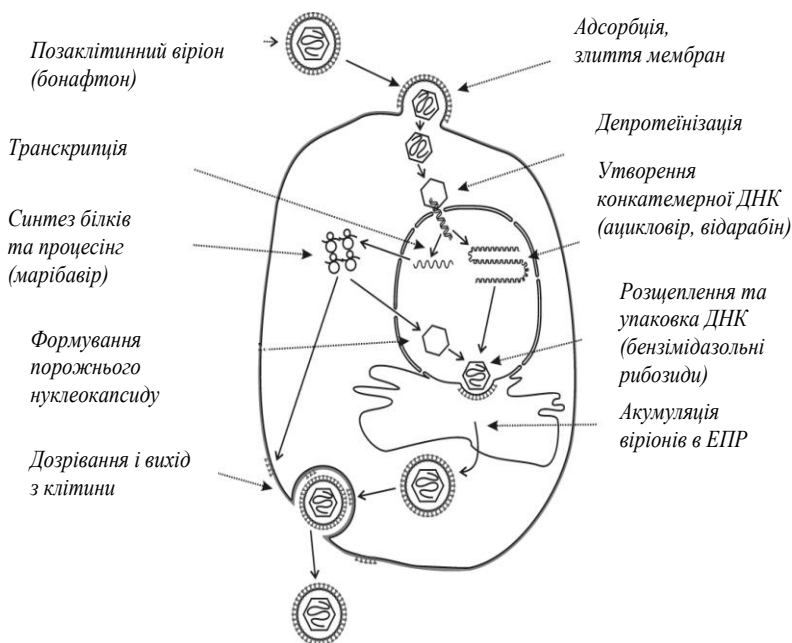


Рис. 5.17 Мішені дії антигерпетичних препаратів.

Особливо перспективними мішенями вважаються молекулярні мішені, такі як вірусні протеїнкінази, вірусні протеази, вірусні протеїни, що приймають участь при розщепленні/пакуванні ДНК та вірусна ДНК-полімераза. На стадії клінічних досліджень знаходиться препарат maribavir (1263W94), механізм дії якого полягає у блокуванні протеїнкінази ЦМВ. Інший перспективний препарат Ieternovir

(AIC246) впливаючи на терміназу ЦМВ блокує стадію розщеплення/упаковки вірусної ДНК.

Донедавна пошук антигерпетичних препаратів вівся в основному серед аналогів нуклеозидів, які інгібують вірусну полімеразу та виступають термінаторами ланцюга ДНК. Проте відкриття інгібіторів ВІЛ ненуклеозидної природи повернуло пошук антивірусних препаратів в нове русло.

Вірусні гепатити

Вірусні гепатити займають одне з перших місць серед захворювань кишково-шлункового тракту людини та представляють глобальну проблему, яка на сьогодні залишається далекою від свого вирішення. Лікування гострих та хронічних гепатитів має важливе медичне та соціальне значення, оскільки не має досить ефективних засобів для боротьби з цими захворюваннями. Основними засобами терапії вірусних гепатитів є інтерферони/індуктори інтерферонів та аномальні нуклеозиди як егіотропні антивірусні препарати (таб. 5.10.).

Найбільшу загрозу для здоров'я людини представляють вірусні гепатити з парентеральним шляхом передачі (В та С). Саме тому питанню терапії саме цих інфекцій приділяється більше уваги.

Вірусний гепатит В

В теперішній час для лікування вірусного гепатиту В застосовують дві категорії препаратів: імуномодулятори (цитокіни, інтерферони) або аналоги нуклеозидів/нуклеотидів. Інтерферони тривалий час були єдиними препаратами, схваленими для лікування вірусних гепатитів в усьому світі. Спочатку застосовувались препарати α -ІНФ, сьогодні в клінічній практиці широко використовується пегільований α -ІНФ. Модифікація α -ІНФ поліетиленгліколем збільшує період напіврозпаду ІНФ з 6 год. до 5 днів, що дозволяє застосовувати препарат 1 раз на тиждень.

Терапія α -ІНФ часто призводить до розвитку небажаних реакцій, а результати лікування нерідко є незадовільними. Серед причин неефективності лікування ІНФ називають:

1) імунологічну толерантність до ВГВ у випадку перинатального інфікування та зараження в ранньому дитинстві.

2) персистування ковалентно замкнутої ДНК вірусу в печінці.

Таблиця 5.10
Препарати, які застосовуються для лікування вірусних гепатитів

Захворювання	Препарат
Гострий гепатит В	Ламівудин, ентекавір, тельбівудин, адефовір, тенофовір, реальдирон, ізопринозил, пірогенал, інрек, егіферон,
Хронічний гепатит В	Велферон, роферон А, реальдирон, інтрон-А, неовір, аміксин, альфаферон, бєрофор, ферон, егіферон
Гепатит А	Циклоферон, неовір
Гепатит С	Неовір, роферон-А, інтрон-А, лаферон, пірогенал, альфаферон
Гепатит D	Роферон-А, реальдирон, інтрон-А, велферон

У лікуванні хронічних гепатитів В також використовуються різні препарати, такі як левамізол, тимозин-а₁, комплекс

цитокінів. З даної групи препаратів найбільш часто застосовується тимозин- a_1 – поліпептид, що отримується з тимусу. Він має 35 % гомологію з С-термінальним пептидом α -ІНФ, чим і обумовлюється його активність.

Для створення селективних препаратів проти вірусу гепатиту В необхідними є знання особливостей його життєвого циклу. Відомо, що генетичний апарат ВГВ представлений дволанцюговою кільцевою молекулою ДНК з одонитковим розривом на одному з кінців. У геномі містяться 4 рамки зчитування, які перекриваються і кодують вірусну ДНК-полімеразу, коровий антиген (HBcAg), поверхневий антиген (HBsAg) та білок Х, що активує експресію генів вірусу. Після інфікування чутливої клітини вірусна ДНК транспортується до ядра, де за допомогою ДНК-полімерази відбувається добудова одоланцюгової ділянки короткого ланцюга вірусної ДНК та утворення м-РНК. Синтезовані РНК переміщуються в цитоплазму, ковалентно замкнучи циркулятивних ДНК (cccDNA), котрі транскрибуються з утворенням повнорозмірної прегеномної РНК і трьох коротких де м-РНК транслуються, а прегеномна РНК разом з вірусною ДНК- полімеразою упаковується в білкову оболонку. Наступний етап реплікації ВГВ зворотна транскрипція – синтез повного «-»-ланцюга ДНК на матриці РНК за допомогою вірусної ДНК-полімерази, яка має властивості зворотної транскриптази. Прегеномна РНК при цьому руйнується, а на матриці «-»-ланцюга ДНК починається добудова «+»-ланцюга. В подальшому відбувається формування суперкапсидної оболонки вірусу і його вихід з клітини. Як тільки нова вірусна частинка виходить з гепатоцита синтез «+»-ланцюга ДНК ВГВ припиняється. На рис. 5.18 позначені препарати, які пригнічують репродукцію ВГВ в організмі інфікованої людини.



Рис. 5.18 Динаміка впровадження у клінічну практику препаратів для лікування інфекцій, викликаних ВГВ.

Незважаючи на досить детальні дослідження життєвого циклу ВГВ з метою пошуку специфічних мішеней для дії хіміопрепаратів, в клінічній практиці апробовані лише інгібітори стадії зворотної транскрипції/синтезу ДНК.

Препарат клевудин проходить клінічні випробування. Більш детальний цих препаратів наведено в додатку. В останні роки більше уваги приділяється комбінованій терапії.

Вірусний гепатит С

Найбільш ефективними та широко застосовуваними засобами лікування вірусних гепатитів є препарати, які, крім безпосередньо антивірусного впливу, стимулюють механізми імунного захисту. До них належать інтерферони. Терапія вірусних гепатитів за допомогою ІНФ вважається найбільш розробленою, проте останнім часом відбувається перегляд традиційних підходів до використання ІНФ для лікування вірусних гепатитів. Для лікування хронічного гепатиту С досить часто застосовують терапію ІНФ у комбінації з рибавирином.

Подальші розробки, направлені на збільшення ефективності лікування хронічного гепатиту С, включають дослідження специфічних для ВГС інгібіторів протеаз, а також вивчення модифікації α-ІНФ з прикріпленням до нього. На рисунку 5.19 представлений геном ВГС та вказані гени, продукти яких можуть бути мішенями для створення антивірусних агентів.

На 5'-кінці молекули РНК знаходиться регіон, що не трансклюється та позначається як IRES (від англ. internal ribosomal entry site – внутрішній рибосомальний сайт). Цей сайт є висококонсервативним та представляє собою перспективну ділянку для розвитку інгібіторів трансляції (антисмислових олігонуклеотидів та рибозимів). На сьогодні такими препаратами є гептазим (рибозим) та антисмисловий ISIS 14803.

Ділянка NS3 кодує специфічну хеліказу, NS5B кодує РНК-залежну РНК-полімеразу. Мішенями антивірусної дії можуть бути також вірусспецифічні протеази, закодзовані в ділянках NS2/3 та NS3/4.

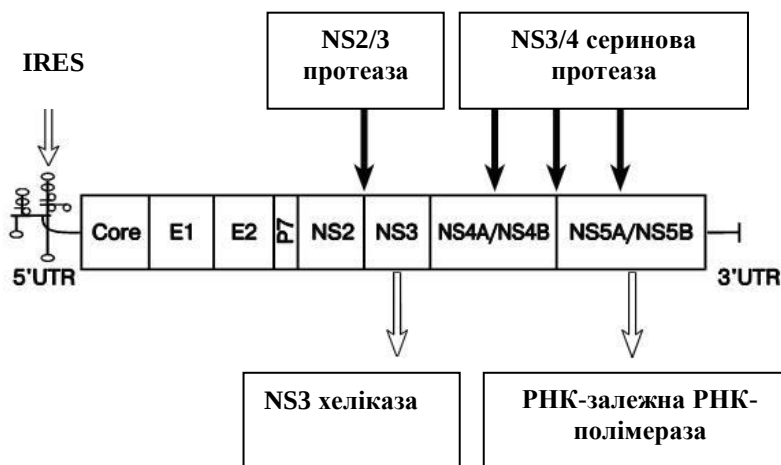


Рис. 5.19 Геном ВГС та перспективні сайти для створення антивірусних сполук.

Темні стрілки показують сайти розщеплення поліпротеїну під час процесінгу

Саме інгібітори серинових протеаз ВГС знайшли своє практичне застосування. До таких препаратів належать **боцепревір** і **телапревір**. Настадії клінічних випробувань знаходяться препарати *siluprevir*, *danoprevir* (RG7227/ITMN-191), *vaniprevir* (MK-7009) та α -кетамід. В найближчому майбутньому варто очікувати на появу нових інгібіторів серинових протеаз ВГС.

5.8 Резистентність до антивірусних препаратів

Резистентність бактерій до антибіотиків є досить вивченим питанням, в той час як до питання резистентності вірусів до хіміопрепаратів приділяється значно менше уваги. Слід зауважити, що до всіх препаратів зі специфічною антивірусною активністю виявляються резистентні штами вірусів. В умовах *in vitro* резистентні віруси можуть бути отримані шляхом пасування вірусу в культурі клітин в присутності хімічного агенту, концентрацію якого поступово збільшують. Дуже часто резистентні штами виявляють в клінічних умовах при застосованні препарату для боротьби з певною вірусною інфекцією.

Виникнення резистентних штамів до будь-якого антивірусного препарату в клінічних умовах є величезною проблемою, оскільки сьогоdnішній арсенал антивірусних препаратів залишається мізерним. Проте слід зауважити, що генетичний аналіз резистентних штамів може пролити світло на механізми антивірусної дії та виявити нові стратегії для боротьби з вірусними інфекціями.

Поява резистентності до антивірусних препаратів має різні форми у різних груп вірусів. В основі виникнення резистентності лежать мутації, і такі мутації в вірусній популяції існують ще до початку хіміотерапії. Селективний тиск препарату надає перевагу для розмноження тим вірусам, які проявляють стійкість до агенту. Врешті решт вірусний штам, що має переваги в розмноженні, займає домінуюче положення в

вірусній популяції. Оскільки РНК-полімерази вірусів не мають механізмів контролю зчитування, то частота виникнення мутацій у РНК-вмісних вірусів набагато вища, ніж у ДНК-вмісних вірусів. Проте швидкість виникнення резистентних штамів залежить також від умов та способів реплікації вірусів. Так, хронічні вірусні інфекції ідеально підходять для селекції резистентних штамів. Імуносупресивна дія антивірусних агентів і, як наслідок, посилення реплікації вірусу, теж є важливими причинами селекції резистентних штамів. Швидкість селекції резистентних штамів залежить від вірусінактивуючої дії препарату. Чим ефективніше діє препарат, тим повільніше відбувається селекція резистентних штамів. Якщо антивірусна сполука пригнічує вірус на 100 %, то селекція резистентних штамів не відбувається.

Герпесвіруси

Найчастіше резистентні штами герпесвірусів виявляються у осіб з імунodefіцитом. Виникнення резистентних штамів тісно пов'язане з тривалим періодом застосовування препарату та пригніченням контролю з боку імунної системи.

Ацикловір-резистентні штами становлять серйозну проблему для ВІЛ-інфікованих та реципієнтів кісткового мозку. Виявлено, що 4 % ізолятів ВПГ від хворих на СНІД мають знижену чутливість до ліків. Більше, ніж 8 % ізолятів, виділених від приймавших ацикловір реципієнтів кісткового мозку є резистентними до згаданого препарату.

Розгляд ацикловір-резистентних мутантів, які з'являються під час реплікації ВПГ, показав, що ці мутанти не здатні фосфорилувати препарат або нездатні інкорпорувати фосфорильований препарат в ДНК. Більшість резистентних штамів несуть мутації в гені, що кодує тимідинкіназу. Лікування пенцикловіром хворих зі зниженим імунним статусом приводить до генерації резистентних штамів, утворення яких теж пов'язане з мутаціями в гені, який кодує тимідинкіназу.

Взагалі виникнення резистентних штамів можна пов'язати з трьома групами мутацій:

Перша група – резистентність пов'язана з мутаціями, що виникають в нуклеотид-зв'язуючому сайті та зумовлюють формування ТК-неповноцінного фенотипу.

Друга група – резистентність, що виникає у так званих ТК-негативних вірусів (нонсенс-, місенс-мутації та мутації зі зсувом рамки зчитування). Проте дані мутанти мають обмежену нейровірулентність та здатність викликати інфекційний процес у лабораторних тварин. На сьогодні здатність таких штамів викликати хворобу залишається під питанням.

Третя група – виникнення мутацій в гені, що кодує ДНК-полімераза. Пошкоджена полімераза має знижену здатність інкорпорувати фосфорильований препарат в ДНК. Як правило, ці мутації зумовлюють кросрезистентність до фоскарнету (Pillay, 1998).

Механізми виникнення резистентних штамів у вірусу вітряної віспи подібні до описаних вище.

Вірус гепатиту В

Застосування аналогів нуклеозидів, таких як ламівудин та фамцикловір, для запобігання реінфекції після трансплантації печінки у хронічних носіїв виявляється більш ефективним, ніж інтерферонотерапія. Мішенню дії цих препаратів є вірусна полімераза. На відміну від великих ДНК-вмісних вірусів та ретровірусів геном ВГВ складається з відкритих рамок зчитування, які перекриваються. Таким чином мутації, що виникають в гені, який кодує полімераза, впливають на поверхневий антиген. Існують дані, що мутації, що виникають під час лікування ламівудином та фамцикловіром, знижують ефективність терапії. Слід зауважити, що всі резистентні до ламівудину штами, отримані в умовах *in vivo*, мають як мінімум, одну мутацію в мотиві вірусної полімерази. Ця область полімерази ВГВ має гомологію з такою у полімеразах ретровірусів, що теж містять ламівудинрезистентні детермінанти. Резистентність до фамцикловіру асоційована з іншими мутаціями. Деякі з останніх є подібними до тих мутацій, що зумовлюють резистентність до ламівудину, проте їх точна роль на сьогодні ще нез'ясована.

Вірус імунodefіциту людини

Вперше поява резистентних штамів ВІЛ до азидотимідину була зафіксована в 1989 р. З того часу з'явилося багато повідомлень про виявлення мутацій, які зумовлюють резистентність до інгібіторів зворотної транскриптази та протеази (табл. 5.11). Число мутацій та механізми резистентності відрізняються в описаних в таблиці препаратів.

Резистентні до азидотимідину штами селектуються повільно в порівнянні з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази. Віруси, які мають тільки T215Y/F мутацію мають значно менше зниження чутливості (в10 разів) до препарату, ніж з усіма M41L, D67N, K70R, T215Y/F та K219Q (1000 разів). При монотерапії зидовудином спостерігається послідовне набуття цих мутацій. При комплексній терапії зидовудином, діданозином та зальцитабіном це явище спостерігається рідко. Проте зниження антивірусної активості зидовудину спостерігається через декілька місяців після початку терапії раніше, ніж резистентні штами виявляються в крові.

Слід зауважити, що розходження між зниженням ефективності терапії та селекцією резистентних штамів трапляється далеко не завжди. Так, резистентність до невірапіну (нуклеозидний аналог) розвивається швидко та пов'язана з мутацією в позиції 181. Отже, дослідження резистентності до азидотимідину не відбивають загальних принципів формування резистентності та зниження ефективності антивірусних препаратів.

Таблиця 5.11

Положення амінокислот, у яких виявлені мутації, що відповідають за формування резистентності до інгібіторів зворотної транскриптази та протеази

Зворотна транскриптаза (аналоги нуклеозидів)	Зворотна транскриптаза (нуклеозидні аналоги)	Протеази
---	---	----------

41, 65, 67, 69, 70, 74, 75*, 115, 119, 151, 184*,215*, 219, 210, 333	74*, 75, 98, 100, 101*, 103, 106*, 108, 138, 139, 141, 179*, 181, 188*, 189, 190*, 225, 233, 236, 238	8*, 10*, 20*, 23, 24*, 30, 32, 33, 36, 45, 46*, 47, 48, 50, 54*, 60, 63, 71*, 73, 75, 77, 81, 82*, 84*, 88*, 90, 97

*у даному положенні було виявлено більше, ніж одна мутація.

Поява резистентних штамів до інгібіторів протеаз пов'язана з мутаціями в різних положеннях вірусного геному. Так резистентні до саквінавіру мутанти (положення 49 та 90) є чутливими до індінавіру та рітонавіру, резистентність до яких головним чином обумовлена мутаціями в 82 та 84 положеннях. Це нашоує на думку, що послідовне лікування інгібіторами протеаз має певні переваги.

В теперішній час монотерапія вважається неадекватною та застосування для терапії трьох або навіть чотирьох препаратів є нормою. Проте можна очікувати, що комбінована терапія приведе до появи принципово нових моделей резистентності.

Передача вірусної резистентності

Інтенсивно вивчаються шляхи передачі вірусної резистентності, які залежать від багатьох факторів, включаючи здатність мутантного штаму реплікуватись в організмі нового господаря. Що стосується ВІЛ, то існують докази передачі резистентних штамів статевим, парентеральним та вертикальним шляхами. Зафіксовано передачу резистентних штамів гомосексуальним чоловіком, що лікувався азидотимідином та невірапіном, його партнеру. Причому невірапін-резистентні штами були виявлені у реципієнта одразу після інфікування, в той час як азидотимідин-резистентні штами

ідентифікували тільки через декілька тижнів після початку застосування препарату. Ці дані говорять про те, що резистентні штами були передані та під селективним тиском препаратів стали домінуючими штамми. Майже всі існуючі на сьогодні дані про передачу резистентних штамів вірусів стосуються ВІЛ. Що до герпесвірусів, то зафіксовано один випадок статевої передачі ацикловір-резистентних штамів ВПГ. Для ЦМВ та інших герпесвірусів не зафіксовано подібних випадків. Проте це не виключає можливість передачі резистентних штамів герпесвірусів.

З погляду на все сказане вище виникає абсолютна необхідність в контролі появи резистентних штамів. Слід зауважити, що комбінована терапія може збільшувати ризик виникнення та передачі мутантних штамів іншим господарям. В останніх під селективним впливом певних препаратів штам, який був у меншості, може відігравати домінуючу роль в інфекційному процесі.

Узагальнення

Таким чином, відомо два основні шляхи контролю вірусних інфекцій людини і тварин. Вакцинопрофілактика представляє перший спосіб запобігання розповсюдження вірусних інфекцій. Другий шлях передбачає застосування хіміотерапевтичних агентів з профілактичною або терапевтичною метою.

Застосування вакцин має ряд переваг, а саме порівняно низьку вартість, безпечність та створення тривалого (в багатьох випадках пожиттєвого) захисту від вірусу. В той же час проти багатьох небезпечних інфекцій вакцини або відсутні (ретровіруси, герпесвіруси), або потребують постійного оновлення у зв'язку з генетичною мінливістю вірусу (вірус грипу).

Хіміотерапія та хіміопрофілактика є не тільки альтернативними, а часто і єдино можливими засобами ефективної боротьби з вірусними інфекціями. Саме тому наукові установи провідних країн світу активно займаються питаннями, пов'язаними з дослідженням наявних препаратів та конструюванням нових антивірусних сполук. Проте, не дивлячись на більш ніж п'ятдесят років інтенсивних пошуків антивірусних препаратів, сьогоденний арсенал ефективних антивірусних засобів залишається мізерним у порівнянні кількістю антибактеріальних засобів. На це є багато причин і головна з них полягає в тому, що віруси є облігатними внутрішньоклітинними паразитами, реплікація яких тісно пов'язана з функціонуванням клітини. Тому дуже важко знайти способи боротьби з вірусами, які б не впливали на саму клітину. Крім того, інтерферуючи з вірусом, сполука часто впливає на весь організм хазяїна.

Незважаючи на обмеження хіміотерапії вірусних інфекцій у цій галузі досягнуто певних успіхів. Відкриття аномальних нуклеозидів, які пригнічують репродукцію вірусної нуклеїнової кислоти, слід вважати важливим досягненням у лікуванні вірусних інфекцій. Препарати цього класу успішно застосовуються для лікування інфекцій, викликаних

герпесвірусами і ВІЛ. Іншим класом ефективних антивірусних сполук є похідні адамантату (амантадин і ремантадин). Проте сьогодні застосування цих препаратів є обмеженим у зв'язку з циркуляцією резистентних штамів вірусу грипу.

Значних успіхів у хіміотерапії вірусних інфекцій досягнуто завдяки розробці антиретровірусних препаратів. Так станом на 2012 р. в клінічній практиці застосовується близько 30 антиретровірусних препаратів. Іншим прикладом інфекцій, які ефективно контролюються хіміопрепаратами є герпетичні інфекції.

Слід відмітити, що проти багатьох небезпечних вірусів відомі лише одиничні препарати або, в більшості випадків, такі препарати відсутні взагалі. Існує також велика прогалина в терапії вірусних гепатитів В і С, які є надзвичайно розповсюдженими і шкодочинними для людини інфекційними агентами. З огляду на це зусилля провідних лабораторій світу направлені на дослідження препаратів, здатних пригнічувати реплікацію цих вірусів. На даний час вивчено життєві цикли вірусів гепатитів В і С, знайдені ланки для дії хіміопрепаратів.

Окреме місце в профілактиці і терапії вірусних інфекцій відводиться імуномодуючим засобам, зокрема інтерферону. Інтерферони, яким окрім імуномодуючих властивостей, притаманна антивірусна активність застосовуються в лікувальних схемах проти багатьох вірусів, особливо в тих випадках коли інші засоби відсутні.

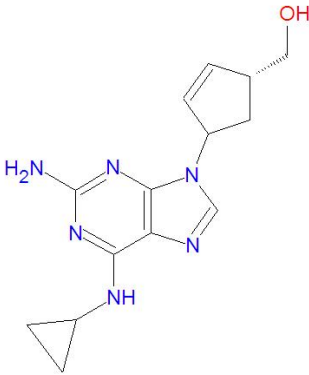
Питання для самоконтролю

1. Переваги і недоліки вакцинації.
2. Типи вакцин.
3. Характеристика живих вакцин.
4. Характеристика інактивованих вакцин.
5. Поняття мішені дії антивірусних препаратів.
6. Схема розробки антивірусних препаратів.
7. Дослідження антивірусної активності в культурі клітин.
8. Клінічні тестування антивірусних речовин.
9. Класифікація антивірусних препаратів.
10. Віруліцидні препарати.
11. Антивірусні препарати біологічного походження.
12. Хіміотерапія ВІЛ-інфекції.
13. Етіотропні засоби лікування грипу.
14. Головні підходи до лікування герпесвірусних інфекцій.
15. Імуномодулятори, які використовуються в терапевтичній практиці.
16. Резистентність вірусів до хіміопрепаратів.

Додаток

Характеристика антивірусних препаратів Аномальні нуклеозиди/нуклеотиди

Абакавір



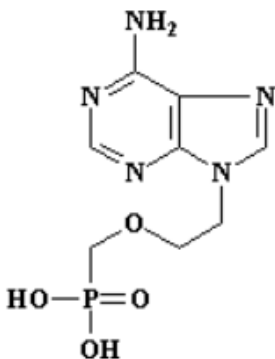
Нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ.

При потраплянні в клітину фосфорилується клітинними ферментами в активний метаболіт – каравір трифосфат, який є аналогом дезоксигуанозину-5'-трифосфату.

Каравір трифосфат інкорпорується у вірусну ДНК і діє термінатором ланцюгу ДНК, оскільки не містить 3'-ОН групи, необхідної для приєднання наступного нуклеотиду. Препарат також конкурентно інгібує ЗТ ВІЛ

Показання. ВІЛ-інфекція у дорослих та дітей (у складі комбінованої терапії).

Адефовір

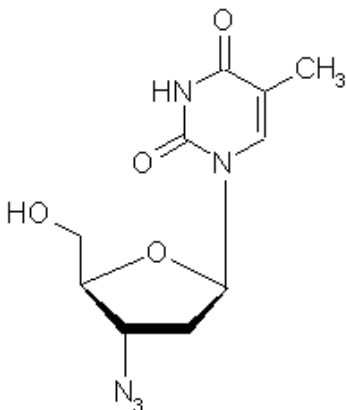


Нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ та ВГВ. Механізм дії подібний до аномальних нуклеозидів. Розроблявся як препарат для лікування ВІЛ-інфекції, проте був відхилений у зв'язку з побічними реакціями, який є аналогом дезоксигуанозину-5'-трифосфату.

Згодом було доведено ефективність препарату для лікування вірусного гепатиту В у значно нижчих дозах, ніж при лікуванні ВІЛ-інфекції.

Показання. Хронічний гепатит В з активною реплікацією вірусу у дорослих.

Азидотимідин

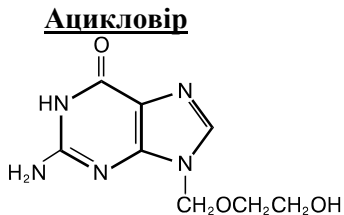


1-(3'-Азидо-2'-деоксирибозил)тимін (ретровір, зидовудин, АЗТ). Активний проти ретровірусів, в тому числі ВІЛ. Азидотимідин фосфорилується клітинною тимідинкіназою в інфікованих та неінфікованих клітинах і метаболізує послідовно до моно-, ди- та трифосфата.

Вбудовуючись в ланцюг ДНК, що формується, трифосфат азидотимідину є ефективним інгібітором зворотньої транскриптази вірусу. 3'-азидогрупа попереджує формування 5' та 3' фосфодієфірних зв'язків та блокує синтез кінцевих ланцюгів вірусної ДНК. Ретровір здійснює в 100 і більше разів сильніший інгібуючий ефект по відношенню до віруспецифічного ферменту ВІЛ у порівнянні з ДНК-полімеразами клітин ссавців.

До середини 90-х років даний препарат був єдиним засобом монотерапії СНІДу, в останні роки застосовується в комбінованій терапії разом з іншими інгібіторами протеаз та зворотньої транскриптази.

Показання. ВІЛ-інфекція у дорослих та дітей (у складі комбінованої терапії).



9-(2-гідроксietоксиметил)-гуанін (Зовіракс). Цей препарат був відкритий в 1974 р., але його потенціал був реалізований лише в середині 1980 років.

Ацикловір – це ациклічний аналог нуклеозиду (відсутня 3'-ОН група в залишку цукру) і прототип нуклеозидних аналогів з вибірковою антивірусною дією, заснованою на фосфорилуванні препарату тимідинкіназою вірусу герпеса. В зв'язку з тим, що ферменти клітини-хазяїна не фосфорилують ацикловір з достатньою ефективністю, ацикловірмонофосфат утворюється головним чином в клітинах, заражених вірусом герпесу, в яких присутній необхідний вірусний фермент. Ацикловірмонофосфат перетворюється клітинними ферментами в трифосфат, який інтерферує з синтезом вірусної ДНК, пригнічуючи вірусну ДНК-полімеразу і діє як термінатор синтезу ДНК у випадку включення у наростаючий ланцюг вірусної ДНК.

В умовах *in vitro* виявилось, що ацикловір інгібує ВПГ-1, ВПГ-2 та вірус вітряної віспи, що кодують свою власну тимідинкіназу, в значно більш низьких концентраціях, ніж тих, при яких він діє на цитомегаловірус і вірус Епштейна–Барр, які не синтезують власної тимідинкінази.

Показання. Препарат застосовують внутрішньовенно – для лікування інфекцій шкіри та слизових оболонок, спричинених вірусом простого герпесу у хворих з порушеннями імунної системи, при важких формах статевого герпесу, інфекціях, викликаних вірусом вітряної віспи. У вигляді пігулок – при герпетичних інфекціях шкіри та слизових оболонок. У вигляді крему застосовують для лікування герпетичних кератитів, інфекцій шкіри та слизових оболонок, в тому числі при генітальному герпесі.

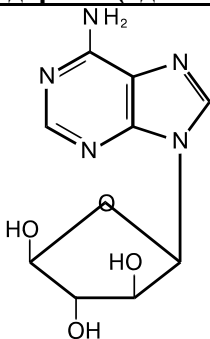
Головним недоліком цього препарату є селекція

резистентних до нього штамів вірусів.

Валацикловір

Препарат застосовують для лікування інфекцій, викликаних ВПГ та вірусом вітряної віспи, а також для профілактики хвороб, що викликаються цитомегаловірусом. Валацикловір представляє собою модифіковану форму ацикловіру з покращеною біодоступністю.

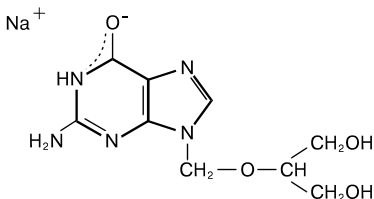
Відарабін (аденінарабінозид)



Антивірусна активність цього препарату виявлена проти герпес- та поксвірусів. В клітинах відарабін під дією клітинних ферментів швидко метаболізується, перетворюючись послідовно в моно-, ди- та трифосфат. Він є селективним інгібітором віруспецифічної ДНК-полімерази, і таким чином, порушує процес збирання крупних ДНК-вмісних вірусів.

Показання: герпетичні енцефаліти, неонатальний герпес, вітряна віспа, а також комплексне лікування системних герпетичних інфекцій.

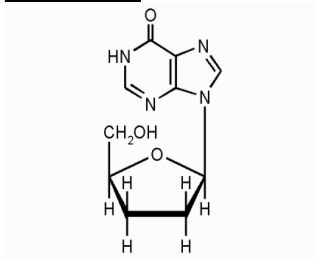
Ганцикловір



(9-(1,3-дигідрокси-2-пропоксиметил)гуанін) – це похідний від ацикловіру препарат. Проте на відміну від ацикловіру ганцикловір виявився досить токсичним для організму людини.

Показання: лікування смертельно небезпечних цитомегаловірусних інфекцій (цитомегаловірусна пневмонія у хворих СНІДом та людей з ризиком імунної недостатності, ризик цитомегаловірусної інфекції при трансплантаціях внутрішніх органів, хіміотерапія злоякісних пухлин) та важких системних інфекціях (герпетичний енцефаліт, неонатальний герпес, варіцелла зостер). У названих вище випадках ганцикловір застосовують у вигляді ін'єкцій.

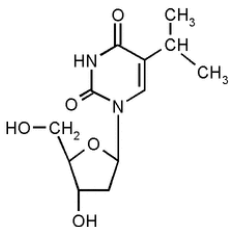
Діданозин



дідезоксипінозин – синтетичний аналог пуринового нуклеозиду деоксаденозин.

Показання: призначають дорослим та дітям з 6 місяців зі вторинними опортуністичними інфекціями при ВІЛ-інфекції, а також при неефективній терапії АЗТ.

Епервудін

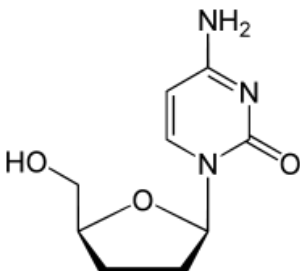


3-(2-дезоксi-β-D-рибофуранозил)-5-ізопропілурацил).
Активний проти вірусу герпесу та вірусу оперізуючого лишай.

Діюча речовина вбудовується в ДНК інфікованої клітини-господаря, передкоджуючи тим самим реплікації вірусної ДНК. Препарат ефективно адсорбується на шкірі та досягає високої концентрації в місті нанесення.

Показання: Гострі і рецидивуючі інфекції шкіри/слизових оболонок, викликані ВПГ, оперізуючий лишай.

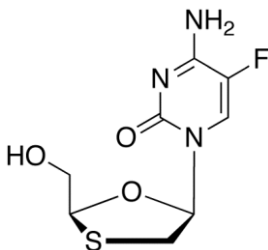
Зальцитабін



Синтетичний нуклеозидний аналог природного нуклеозиду 2-дезоксцитідина. Механізм дії такий же, як у АЗТ.

Показання: Монотерапія інфекції ВІЛ, при відсутності ефекту від застосування зидовудину. Комбінована терапія з зидовудином.

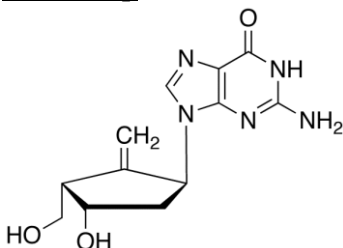
Емтрицитабін



Нуклеозидний інгібітор реплікації ВІЛ і ВГВ, подібний до ламівудину.

Показання: Лікування ВІЛ-1 інфекції у дорослих у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами (такими як нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази або інгібітори протеази

Ентекавір

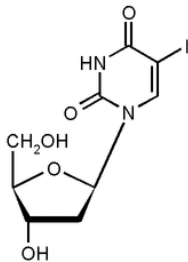


Карбоциклічний аналог 2'-деоксигуанозина швидко перетворюється в клітині в активну форму, яка пригнічує реплікацію ВГВ на всіх трьох стадії її реплікації – ініціації, елонгації, термінації.

Відмічено високу ефективність препарату, високий рівень його безпеки, відсутність резистентності через два роки його застосування. Продемонстровано ефективність ентекавіру при його призначенні резистентним до ламівудину хворим.

Показання: терапія ВГВ-інфекції

Ідоксуридин

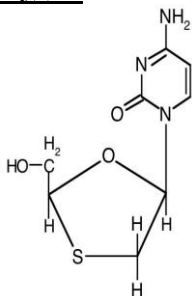


Цей препарат був першим протівірусним препаратом, що виявився ефективним при місцевому лікуванні епітеліального герпетичного кератиту.

Застосування цього препарату обмежене у зв'язку з селекцією резистентних штамів вірусів.

Показання: місцевий протівірусний засіб при кератитах, викликаних вірусом простого герпесу.

Ламівудин



Цитидиновий аналог АЗТ. В клітині ламівудин метаболізується до ламівудинтрифосфату, який інгібує ДНК-полімеразу ВГВ та зворотну транскриптазу ВІЛ.

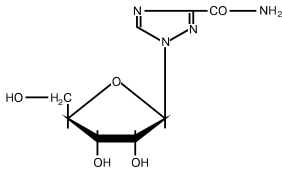
Показання: комбінована терапія ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД. Ламівудин ефективний при монотерапії хронічної інфекції викликаній ВГВ.

Пенцикловір

Структурно подібний до ганцикловіру, різниця полягає в заміні метиленового місточка на кисень в ациклічній рибозній частині молекули. Пенцикловір має подібний до ацикловіру

метаболізм та механізм дії. В клінічній практиці препарат застосовується для лікування лабіального герпесу.

Рибавірін



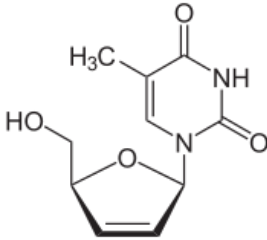
Віразол (1-β-D-рибофуранозил-1H-1,2,4-триазол-3-карбоксамід) відрізняється від інших аналогів тим, що не відноситься ні до пуринів, ні до піримідинів, а складається з триазольного компонента, присданого до рибози.

Даний препарат був синтезований в 1972 р. Не дивлячись на довгу історію, механізм дії даного препарату на сьогодні повністю не вивчений.

Препарат фосфорилується в клітинах та інгібує інозинмонофосфат-дегідрогеназу, яка приймає участь у синтезі гуанозинтрифосфата. Відмічено також зниження під дією рибавіріна внутрішньоклітинного вмісту тимідинтрифосфату. В вірусінгібуючих концентраціях рибавірін не впливає на ферментативні системи господаря.

Показання: препарат має широкий спектр протівірусної активності відносно ДНК- та РНК-вмісних вірусів. Клінічна ефективність доведена проти вірусів грипу А та В, герпесу, кору, РСВ, вірусів Ласса, хантавірусів, вірусів гепатитів А, В та С. Останнім часом рибавірін ефективно застосовують для лікування РС-інфекції у дітей.

Ставудин

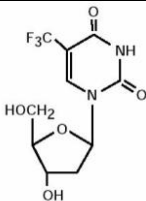


Дідегідрозекситимідин пригнічує репродукцію ВІЛ. Препарат показаний для лікування ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД, що раніше отримували малоефективне лікування зидовудином.

Останні дослідження показали високу токсичність препарату та незворотні побічні ефекти, у зв'язку з чим ВООЗ рекомендувала відмовитись від призначення цього препарату. У зв'язку з низькою вартістю цей препарат досі широко застосовується у країнах, що розвиваються.

Показання: Лікування ВІЛ-інфекції у складі комбінованої антиретровірусної терапії у дорослих та дітей при виражених клінічних проявах інфекції або після тривалої терапії зидовудином

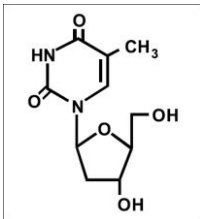
Трифлюридин



5-Трифлюорометил-2-дезоксифуридин активний проти ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ та деяких типів аденовірусів. В клітинах метаболізується до моно-, ди- та трифосфату. У вигляді трифосфату інгібує вірусну ДНК-полімеразу.

Показання: лікування герпетичних та аденовірусних кератитів.

Тельбівудин



Синтетичний аналог тимідину, активний по відношенню ДНК-полімерази ВГВ.

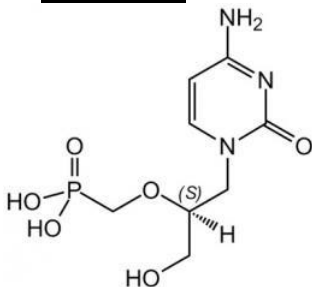
Показання: лікування хронічного гепатиту В у пацієнтів з наявними ознаками реплікації вірусу і активного запалення печінки.

Фамцикловір

9-(4-Ацетокси-3-ацетоксиметилбуд-1-ил)гуанін. Ефективний проти герпесвірусів та вірусу гепатиту Б. В організмі перетворюється в пенцикловір, який проникає в заражені клітини. Вірусна тимідинкіназа перетворює пенцикловір в пенцикловіртрифосфат, який ефективно пригнічує реплікацію вірусної ДНК. В незаражених клітинах пенцикловіртрифосфат не виявляється, що обумовлює низьку токсичність препарату.

Показання: лікування оперізуючого лишая та генітального герпесу.

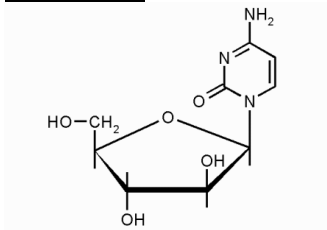
Цидофовір



(S)-1-(3-гідрокси-2-фосфонілметоксипропіл)цитозин. Спектр антивірусної активності: ВПГ-1 та ВПГ-2, вірус вітряної віспи, ЦМВ, вірус Епштейна-Бар, папіломавіруси.

Показання: системне лікування хвороб, викликаних ЦМВ

Цитарабін



4-Аміно-1 β -D-арабінофуранозил-піримідинон або 1 β -D-арабінофуранозилцитозин.

Спектр антивірусної активності: ВПГ-1, ВПГ-2, аденовіруси 2, 3, 7 та 1 другого типів.

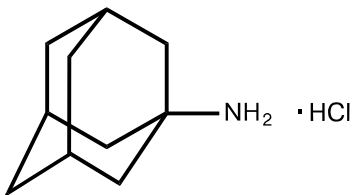
Показання: хіміотерапія гострих мієлоїдних лейкозів, лікування простого герпесу, вітряної віспи та герпетичного енцефаліту

Похідні адамантану

Адапромін

1-(Адамантил-1)пропіламін гідрохлорид. Доведена активність препарату проти вірусів грипу А та В. За механізмом дії близький до ремантадину.

Амантадин (мідантан)



Був відкритий більше, ніж 40 років тому. Це був перший високоактивний специфічний антивірусний препарат. Препарат інгібує репродукцію ряду вірусів - грипу, Сендай, кіру, краснухи, везикулярного стоматиту, альфа-вірусів та інших ліпід-вмісних вірусів.

Найбільш ефективний проти вірусів грипу типу А. Механізм дії препарату був вивчений лише на початку 1990-х років. Мішенню дії препарату є білок М2, який здійснює транспорт протонів в середину вірусу. За рахунок цього відбувається дисоціація вірусного рибонуклеопротеїнового комплексу. Крім того білок М2 відіграє певну роль при транспонтуванні посттрансляційних вірусних глікопротеїнів на клітинну поверхню. Амантадин має слабку антивірусну активність відносно вірусів грипу В, оскільки ті не містять білка М2.

Амантадин має спричиняє побічні ефекти, впливаючи на нервову систему людини. Ремантадин – метильована похідна сполука амантадину не може долати гемато-енцефалітний бар'єр, тому в значно меншій мірі впливає на нервову систему людини.

Показання: амантадин призначають як засіб екстреної профілактики та лікування ранніх стадій грипу типу А та як фармакологічний засіб для лікування хвороби Паркінсона і аденовірусних кон'юнктивітів.

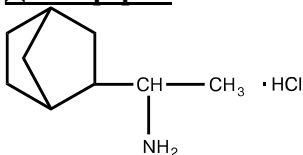
Віру-Мерц-Серол

2-[2-(Диметил аміно)етокси]-N-трицикло[3, 3, 1, 1/3, 7/1]-де-ц-1-плацедамід. Пригнічує реплікацію герпесвірусів. Призначають при простому герпесі, герпетичній інфекції шкіри та слизових оболонок, герпетичній екземі, герпесі статевих органів, герпетичному кератиті.

Глудантан

Глюкуронід 1-аміноадамантана. Активний проти вірусу грипу А. Застосовують при хворобі Паркінсона різної етіології та аденовірусному кератокон'юктивіті. Введення в молекулу препарату глюкуронідного радикалу дещо знижує його токсичність в порівнянні з мідантаном та покращує проходження через гематоенцефалітний бар'єр.

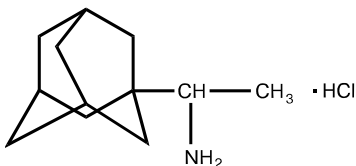
Дейтифорин



1-
Норборнілетиленаміну
гідрохлорид – аналог
ремантадину. Активний
проти вірусів грипу А,
парагрипу третього типу та
РСВ.

Ремантадин

α -Метил-1-адамантил-метиламіну гідрохлорид. Препарат активний проти вірусів грипу А та має антитоксичну дію при грипі В.



Як і амантадин, препарат
інгібує синтез М-білка. Одним з
основних механізмів
антитоксичної дії препарату є
його здатність захищати

організм від розвитку капіляротоксикозу та пов'язаних з ним порушень прохідності судин.

Показання: призначають дорослим та дітям дошкільного та шкільного віку з метою раннього лікування та профілактики грипу в період епідемій. Особливо ефективним препарат є при грипозній інфекції, що викликається вірусом грипу H3N2.

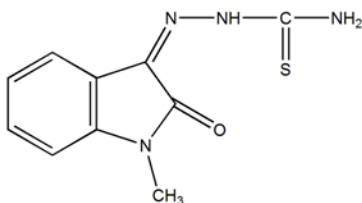
Полірем

Продукт взаємодії ремантадину та карбовінілового сополімеру. Полімер має пролонговану антивірусну дію відносно до вірусів грипу типу А та герпесу першого та другого типів, проявляє антитоксичні властивості. Полімерна складова ремантадину забезпечує вивільнення ремантадину в ефективних терапевтичних дозах протягом трьох діб та має імуностимулюючу дію.

Показання: профілактика та лікування грипу, а також при комплексному лікуванні герпесу першого та другого типів.

Тіосемикарбазони

Метисазон



марборан (N-метилізатин-В-тіосемикарбазол) -синтетичний антивірусний препарат, активний проти вірусів віспи. Антивірусна активність обумовлена бензольним кінцем і боковим ланцюгом, що містить сірку.

Механізм дії препарату заключається в пригніченні трансляції пізніх вірусних м-РНК і збирання вірусної частинки.

Антивірусна активність препарату відома з 1950р., але вперше широке дослідження його профілактичної дії відбулося під час спалаху натуральної віспи в Мадрасі, де метисазон показав високу ефективність. Препарат застосовувався для профілактики і лікування віспи та ускладнень після вакцинації.

Аналоги пірофосфату

Тріаптен (фоскарнет, фосфоноформова кислота)

Фоскарнет – інгібітор ДНК-полімерази та/чи зворотної транскриптази. На відміну від аномальних нуктеозидів тріаптен не підляє внутрішньоклітинному метаболізму та безпосередньо інгібує ДНК-полімеразу герпесвірусів чи зворотною

транскриптазу ВІЛ. Фоскарнет зворотно блокує пірофосфат-зв'язуючий сайт вірусної полімерази неконкурентним способом. Проявляє активність проти герпесвірусів, вірусів грипу А та деяких ріновірусів. Крім того, триптен виявився ефективним проти вірусу гепатиту В. Препарат має здатність накопичуватись в кістках та проявляє нефротоксичність, що проходить після відміни препарату. У зв'язку з цим фоскарнет застосовують для лікування особливо небезпечних герпетичних інфекцій та як препарат резерву при формуванні резистентності до ганцикловіру.

Фосфонооцтова кислота

Інгібує вірусну ДНК-полімеразу. Застосовується для лікування уражень шкіри та слизових оболонок, викликаних вірусом простого герпесу типу 1.

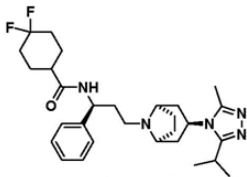
Інгібітори проникнення вірусів в клітину

Енфувіртид

Інгібітор фузії (злиття), представляє собою 36 амінокислотний синтетичний пептид. Специфічно взаємодіючи з глікопротеїдом gp41 ВІЛ, енфувіртид інгібує його структурні перебудови, блокуючи таким чином проникнення вірусу в клітину. Не потребує внутрішньоклітинної активації. Препарат не набув повсемісного застосування у зв'язку з дорогою вартістю і парентеральним шляхом введення.

Показання: терапія ВІЛ-інфекції в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами

Маравірок



Маравірок — специфічний негативний алостеричний модулятор репторів CCR5, які знаходять на поверхні клітин.

Хемокінові корецептори CCR5 розпізнаються більшістю штамів ВІЛ. Вірус нездатний інфікувати клітину, у якій заблоковані CCR5-рецептори. Маравірок є першим представником нового класу антивірусних препаратів і перехресно резистентні штами ВІЛ до нього практично відсутні. Перед призначенням препарату необхідно перевіряти тропізм вірусу до CCR5-рецепторів, оскільки деякі штами ВІЛ можуть використовувати корецепторы CXCR4, проти яких препарат не діє.

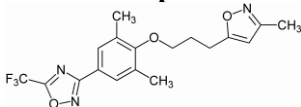
Показання: лікування ВІЛ-інфекції

Палівізумаб

Препарат являє собою гуманізовані моноклональні антитіла (IgG1κ), отримані шляхом рекомбінантної ДНК-технології. Палівізумаб взаємодіє з епітопом білка злиття (F-білок) респіраторного синцитіального вірусу (РСВ). Палівізумаб проявляє нейтралізуючу активність відносно РСВ, перешкоджаючи злиттю оболонки вірусу з клітинної мембраной.

Показання: Профілактика важкої інфекції нижніх дихальних шляхів, викликаною респіраторним синцитіальним вірусом (РСВ) переважно у дітей.

Плеконаріл

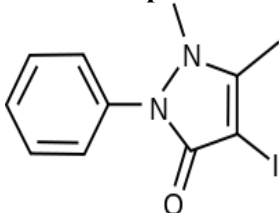


Плеконаріл – інгібітор пікорнавірусів. Препарат взаємодіє з гідрофобною кишенею капсидного білка VP1 пікорнавірусів.

У випадку ентеровірусів плеконаріл перешкоджає депротейнізації РНК у ріновірусів препарат також інгібує стадію приєднання до клітини.

Показання: в клінічній практиці застосовується для лікування ентеровірусних інфекцій, включаючи такі ускладнені форми як менінгоенцефаліти та неонатальні ентеровіремії у імунодефіцитних осіб.

Йодантипірин

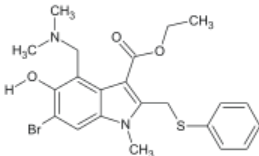


1-феніл-2,3,-диметил,-4-йодпіразолон активний проти вірусів Коксакі (A13, A18, A21, B1, B4, B6) та ЕЧО 11, вірусу везикулярного стоматиту, кліщового енцефаліту, грипу та парагрипу.

Йодантипірин має протівірусну, інтерферогенну та імуностимулюючу активності. Найбільш ефективним препарат виявився для профілактики та лікування кліщового енцефаліту. В основі механізму дії препарату лежить зниження проникності мембран, що гальмує проникнення вірусу в клітину та його репродукцію. Крім того при цьому порушується окисне фосфорилювання та інгібується енергозабезпечення репродукції вірусу.

Показання: лікування кліщового енцефаліту у дорослих, для комплексного лікування геморагічної лихоманки з нирковим синдромом.

Арбідол



Етилового ефіру 6-бром-5-гідрокси-1-метил-4-диметил-амінометил-2-фенілтіометиліндол-3-карбонової кислоти гідрохлорид моногідрат.

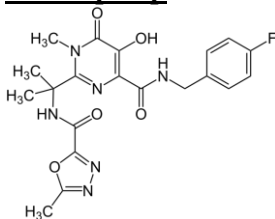
Препарат має особливий механізм дії, специфічно впливає на віруси грипу А та В, має інтерфероніндукуючі властивості, стимулює гуморальні та клітинні реакції імунітету, підвищуючи тим самим стійкість організму людини до вірусних інфекцій. Арбідол діє на ранніх стадіях репродукції вірусу, на етапі проникнення вірусу у клітину. Інгібує вірус специфічний процес злиття ліпідної оболонки вірусу з мембранами клітини за

рахунок взаємодії з гемаглютиніном вірусу, збільшуючи стабільність гемаглютиніну до конформаційних змін.

Показання: Грип та ін. гострі респіраторні вірусні інфекції; хронічні бронхіти, пневмонії; рецидивуюча інфекція герпесу; нормалізація імунного статусу у хворих, які перенесли хірургічне втручання.

Інгібітори інтеграз

Ралтегравір

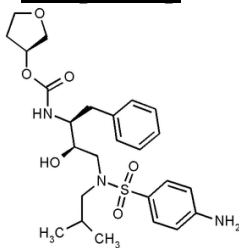


Антиретровірусний препарат, який взаємодіючи з інтегразою ВІЛ, пригнічує її функцію.

Показання: комбінована терапія ВІЛ-інфекції.

Інгібітори протеаз

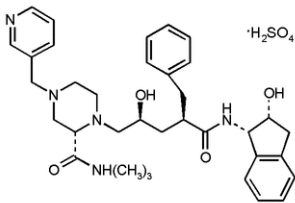
Ампренавір



Ампренавір є інгібітором протеази ВІЛ-1, на стадії пост трансляційного процесингу. Препарат взаємодіє з активним сайтом протеази зумовлює формування недозрілих, неінфекційних вірусних частинок.

Показання: застосовується у складі комбінованої антиретровірусної терапії.

Індінавір

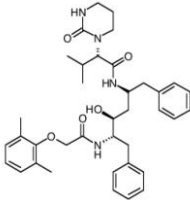


Специфічний інгібітор протеаз ВІЛ. Зв'язуючись з активним центром, пригнічує протеазу ВІЛ-1 (і в меншій мірі протеазу ВІЛ-2), яка бере участь в самозбірці віронів.

У результаті пригнічення активності ВІЛ-протеази формуються неінфекційні вірусні частки.

Показання: застосовується у складі комбінованої антиретровірусної терапії.

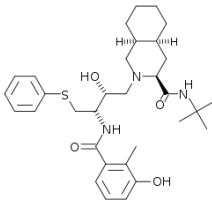
Лопінавір



Специфічний інгібітор протеаз ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Механізм дії подібний до індінавіру

Показання: застосовується у складі комбінованої антиретровірусної терапії.

Нелфінавір

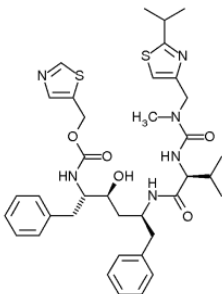


Специфічний інгібітор протеаз ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Механізм дії подібний до індінавіру.

Препарат проявив також протипухлинні властивості.

Показання: застосовується у складі комбінованої антиретровірусної терапії.

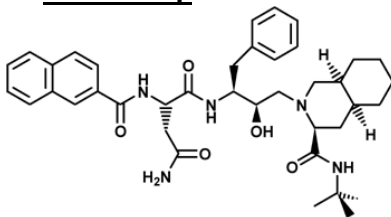
Ритонавір



Інгібітор протеаз ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Взаємодіє з С2-симетричною частиною активного центру протеази ВІЛ, має селективну спорідненість донеї, але може впливати і протеази людини.

Показання: застосовується у складі комбінованої антиретровірусної терапії.

Саквінавір

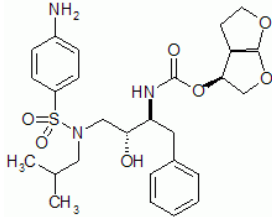


Саквінавір - пептидоподібний структурний міметик цих місць зв'язування; його молекула точно відповідає активним ділянкам протеази ВІЛ-1 і ВІЛ-2.

In vitro саквінавір діє як оборотний і селективний інгібітор зазначених протеаз, а його афінність до протеазам людини приблизно в 50000 разів нижче. На відміну від нуклеозидних аналогів (зидовудину і т.д.), саквінавір діє безпосередньо на фермент-мішень вірусу і не потребує метаболічної активації.

Показання: Лікування дорослих ВІЛ-1-інфікованих пацієнтів, в комбінації з протиретровірусними препаратами

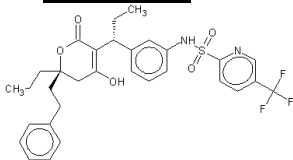
Дарунавір



Дарунавір – представник другого покоління інгібіторів протеаз, розроблений для уникання проблем, асоційованих із застосуванням інгібіторів протеаз першого покоління (токсичний ефект, високі терапевтичні дози, висока вартість, швидка селекція резистентних штамів вірусів).

Показання: застосовується у складі комбінованої антиретровірусної терапії.

Тіпранавір

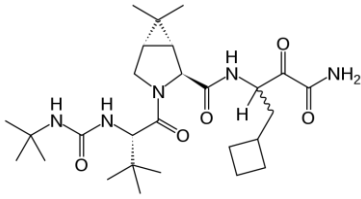


Інгібітор протеази ВІЛ непептидної природи. Активний проти резистентних до інших інгібіторів протеаз вірусів.

У порівнянні з іншими антиретровірусними препаратами є більш токсичним.

Показання: лікування ВІЛ-інфекції разом з ритонавіром

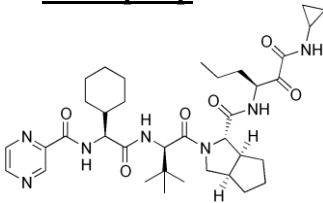
Боцепревір



Інгібітор NS3 протеази ВГС першого генотипу.

Показання: лікування хронічного гепатиту С разом з рибавірином і пегінтерфероном.

Телапревір

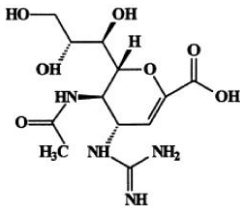


Інгібітор NS3 протеази ВГС першого генотипу.

Показання: лікування хронічного гепатиту С разом з рибавірином і пегінтерфероном.

Інгібітори нейрамінідази

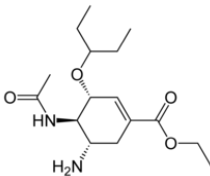
Занамівір



4-гуанідин-2,4дідеокси-2,3дегідро-N-ацетилнейрамінова кислота пригнічує вірусну інфекцію в умовах *in vitro* та *in vivo*. При клінічних дослідженнях занамівір показав високу ефективність проти вірусів грипу А та В. На сьогодні замінавір застосовують для профілактики у вигляді інгаляційних та назальних спреїв.

Показання: профілактика і лікування грипу.

Оселтамівір



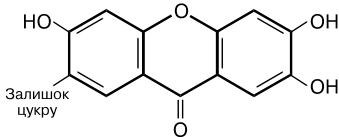
Препарат, який проявляє активність проти вірусів грипу. Після попадання в клітину неактивна форма оселтамівіру перетворюється в активну – осельтамівір карбоксилат.

Механізм дії полягає в інгібуванні нейрамінідази.

Показання: профілактика і лікування грипу.

Антивірусні препарати біологічного походження

Алпізарин



Залишок
цукру

2-С-β-D-глюкопіранозид-1,3,6,7тетраоксиксантон
Отримують з трави *Солодушки альпійської* (з родини бобових). Активний проти вірусів герпесу першого типу.

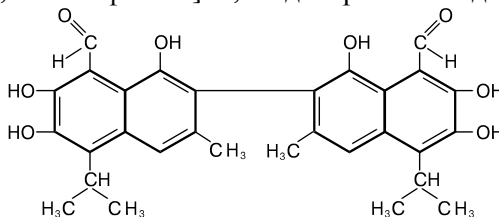
Показання: лікування простого герпесу на шкірі та слизових оболонках.

Вітамедин

Препарат вітамедин містить компоненти бджолиного меду, виділені та зконцентровані за оригінальною технологією. Активний проти вірусу грипу А, ВПГ-1 та ВПГ-2. В основі механізму антивірусної активності лежить віруліцидний ефект. Крім того, препарат здійснює імуномодулюючий ефект та підсилює антитоксичну функцію печінки. Застосовується для лікування інфекцій, викликаних вірусами грипу А, герпесу-1 та герпесу-2, а також для покращення обмінних та імунних процесів.

Госсипол

1, 1', 6, 6', 7, 7'- Гексагідрокси-3, 3'- диметил-5, 5біс (1-метилетил) [2, 2'- бінафтален]- 8, 8'- дикарбоксиальдегід.



Продукт, що отримується при переробці насіння бавовника, коріння бавовника чи насіння мальвових. Інгібує активність герпесвірусів першого та другого типів та частково грампозитивних бактерій. Віруліцидна сполука, що застосовується для лікування оперізуючого лишая, простого герпесу та псоріазу.

Ломагерпан

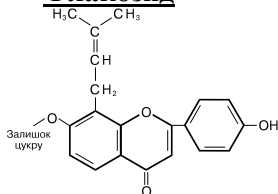
Противірусний засіб рослинного походження. Активний компонент – природня субстанція, виділена з листя меліси, перешкоджає проникненню ВПГ в клітини, обмежуючи вогнище ураження. Випускається у вигляді крему.

Панавір (поліетерин)

Очищений екстракт пагонів рослини *Solanum derosum*. Основна діюча речовина – гексозний глікозид, який складається з глюкози, рамнози, арабінози, манози, ксилози, галактози, уронових кислот. Проявляє виражений інгібуючий ефект при

розмноженні вірусів герпесу першого та другого типів. Механізм антивірусної дії полягає у взаємодії та конкуренції за рецептори клітин, за допомогою яких вірус проникає всередину клітини. Застосовують для лікування інфекцій шкіри та слизових оболонок, викликаних вірусами простого герпесу.

Флакозид



7-β-D-глюкопіранозид-8(3-метилбут-2-еніл)4,5,триоксифлаванон

Продукт, що отримують з листя бархату амурського та бархату Лаваля (родина: рутові). Інгібітор вірусів простого герпесу першого та другого типів. Механізм дії полягає в інактивації позаклітинних віріонів.

Показання: лікування первинних та рецидивуючих форм простого герпесу.

Хелепін D

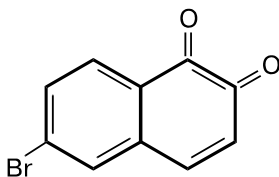
Очищений екстракт з рослини леспедеци солодушкової (родина бобових). Активний проти герпесвірусів та індукєє утворення γ-ІФН. Механізм антивірусної дії пов'язаний з інгібуванням віруспецифічної ДНК-полімерази. Препарат застосовують при гострих та рецидивуючих формах простого герпесу, саркомі Капоші, герпетичному стоматиті та вітряній віспі.

Віруліцидні препарати

Механізм дії препаратів цього класу полягає в інактивації позаклітинних віріонів, на вірус в клітині віруліцидні сполуки не впливають. Дані сполуки важко назвати суто вірусологічними препаратами, оскільки вони часто проявляють і антибактеріальний ефект. Сюди відносять бонафтон, ріодаксол,

теброфен, оксолін, флореналь, алпізарин, госипол флакозид та препарат нового покоління вітамедин. Останні чотири сполуки описані вище як препарати біологічного походження.

Бонафтон



Бонафтон (6-Бром-1,2-нафтохінон) активний проти вірусів простого герпесу та деяких серотипів аденовірусів.

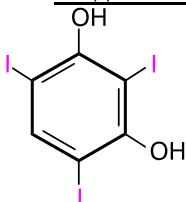
Показання: лікування кератитів, вірусних захворювань шкіри (простий герпес, оперізуючий лишай, конділома), герметичного стоматиту, генітального герпесу.

Оксолін

1, 2, 3, 4 – Тетраоксо - 1, 2, 3, 4 – тетрагідронафталіну дигідрат

Має широкий спектр антивірусної активності. Активний проти герпес-, адено-, ріно-, ортоміксо- та параміксовірусів. Призначають для лікування аденовірусного кератокон'юктивіту, кератиту, оперізуючого лишая, бородавок, контагіозного моллюска, ринітів вірусної природи, а також для профілактики грипу.

Ріодаксол



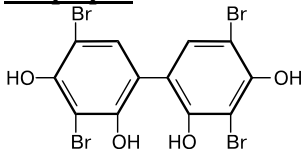
Ріодаксол – тривіальна назва для 2,4,6-Трийодрезорцину.

Віруліцидний препарат, що інгібує вірус простого герпесу типу 1, вірус вітряної віспи та папіломавіруси.

Показання: лікування вірусних захворювань шкіри (простий герпес, оперізуючий лишай, вітряна віспа, контагіозний моллюск, плоскі прості

бородавки) та слизових оболонок порожнини рота (гострий афтозний стоматит, хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, багатоформна ексудативна еритема, ерозивно-виразкова форма червоного плоского лишая та ін.)

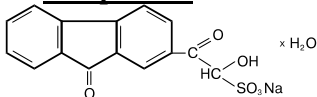
Теброфен



3, 5, 3', 5' – Тетрабром-2, 4, 2', 4' –тетраоксидифеніл. Інгітор герпес- та аденовірусів.

Показання: Віруліцидний препарат для лікування вірусних захворювань очей (епідемічний аденовірусний кератит, герпесвірусний кротит) та захворювань шкіри вірусної етіології (простий герпес, контагіозний молюск). Застосовується також для видалення простих та плоских бородавок у дітей.

Флореналь



Інгібітор вірусу герпесу першого типу, вірусу вітряної віспи та деяких серотипів аденовірусів (3,7а та 8).

Показання: Ефективний при лікуванні аденовірусного кератокон'юктивіту, герпетичного кератокон'юктивіту та кератиту, герпетичного стоматиту та дерматозів.

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Авідність – міра міцності зв'язування антитіл з антигеном, зумовлена як афінністю взаємодії між епітопами та паратопами, так і валентністю антитіл та антигену.

Автономний інфекція – тип вірусної інфекції, при якій вірусний геном реплікується незалежно від клітинного геному.

Анергія – стан, за якого організм не відповідає на антигенну стимуляцію

Антигени – речовини що сприймаються організмом як чужорідні та зумовлюють імунну відповідь.

Антигенний дрейф – часткові зміни антигенної специфічності вірусних білків, зумовлені точковими мутаціями.

Антигенний шифт – повна зміна антигенної специфічності білків, внаслідок реасортації генів поверхневих білків.

Антигенпрезентуючі клітини – (АПК) імунокомпетентні клітини, відповідальні за процесинг антигенів та наступну презентацію різним популяціям лімфоцитів

Антитіла – глобулярні білки (глікопротеїни) класу імуноглобулінів, специфічно зв'язуються з антигенами.

Антропонози – група інфекційних захворювань, що викликаються збудниками, які здатні паразитувати тільки в організмі людини (захворювання, що передаються від людини до людини).

Апоптоз – процес “запрограмованої” загибелі клітини в процесі диференціювання та перетворення тканин (в ембріогенезі, , при атрофії окремих ділянок тканин та ін.).

Афінність – ступінь міцності зв'язку антигенної детермінанти з активним центром антитіла. Основна характеристика специфічності антитіл.

Біодоступність лікарського засобу – показник ступеню і швидкості надходження в кров лікарської речовини від сумарної введеної дози.

Вакцини – препарати, виготовлені із ослаблених чи вбитих патогенів або їх компонентів і призначені для створення активного імунітету в організмі щеплених людей чи тварин.

Вірулентність – кількісна оцінка, тобто міра, ступінь патогенності захворювання.

Віруліцидні препарати – антивірусні засоби, механізм дії яких полягає в інактивації позаклітинних вірусних частинок.

Високоактивна антиретровірусна терапія (ВААРТ) – комбінація препаратів, за допомогою яких можна призупинити ВІЛ так, що інфекція протягом деякого періоду не буде розвиватися у СНІД.

Вогнищева вірусна інфекція – інфекція, при якій дія вірусу проявляється біля вхідних воріт інфекції у зв'язку з його локальною репродукцією.

Вторинна інфекція – виникає як наслідок ослаблення імунітету на фоні первинного інфекційного захворювання та може викликатися різними збудниками (бактеріями, вірусами, грибами).

Генералізована інфекція – інфекція, при якій після обмеженого періоду репродукції вірусу в первинних вогнищах відбувається генералізація інфекції, і вірус досягає чутливих тканин, формуючі вторинне вогнище інфекції.

Гостра інфекція – інфекція, що відбувається протягом відносно невеликого проміжку часу, перебіг супроводжується виділенням вірусів в оточуюче середовище. Закінчується елімінацією вірусів з організму. Може протікати як в клінічній (маніфестній), так і в субклінічній (інапарантній) формі. Результатом є загибель організму або повне одужання.

Гранулоцити – білі кров'яні клітини імунної системи, що містять гранули токсичних речовин, за допомогою яких поглинають та перетравлюють чужорідні мікроорганізми.

Головний комплекс гістосумісності (ГКС, MHC-major compatibility complex) – комплекс генів, продукти яких відповідають за відторгнення алогенних трансплантатів і взаємодію лімфоцитів з антигенпрезентуючими клітинами. Ген головного комплексу гістосумісності – на 6 хромосомі, що має

6 сублокусами (ABCDR DP DQ) і кодує молекули ГКС I типу та ГКС II типу.

Гуморальна імунна реакція – імунна реакція, яка здійснюється завдяки посередництву В-лімфоцитів і включає вироблення антитіл.

Деменція – при СНІДі: неврологічне захворювання з різними клінічними проявами, до яких належить: втрата координації рухів, різкі зміни настрою, порушення здатності критично оцінювативласні й чужі дії, на пізніх стадіях – прогресуюча втрата пам'яті, продуктивності мислення та індивідуальних рис особистості.

Дендритні клітини – тип клітин імунної системи, що мають довгі, схожі на пальці щупальця, якими вони захоплюють чужорідні об'єкти. Дендритні клітини можуть сприяти початку розвитку ВІЛ-захворювання. Виконуючи функції “патруля”, вони переносять вірус із місця його первинного вторгнення до лімфовузлів, де зараженню підлягають інші клітини.

Джерело інфекції – організм людини або тварини, в якому даний збудник в результаті тривалої еволюції знайшов своє природне середовище проживання, тобто в якій він живе, розмножується, накопичується і з якої виділяється життєздатним.

Екзотична захворюваність – захворюваність, не властива даній місцевості. Виникає в результаті заносу збудника ззовні або з організмом хазяїна, або в об'єктах зовнішнього середовища.

Ензоотія – одночасне поширення інфекційної хвороби серед тварин в певній місцевості, господарстві чи пункті, (від 1 до 10% загальної чисельності стада), природні і економічні умови яких усувають повсюдне поширення цієї хвороби.

Епідеміологія (за Д.К. Заболотним) – наука, що займається вивченням причин виникнення та розповсюдження епідемій, умов, які сприяють їх поширенню, і накреслює засоби боротьби з ними, що ґрунтуються на даних науки і практики.

Епідеміологія як загальномедична наука – наука, що вивчає причини, умови та механізми формування захворюваності

населення шляхом аналізу й розподілення по території, серед різних груп населення і в часі та використовує ці дані для розробки заходів профілактики захворювань.

Епідеміологія як наука про епідемічний процес – система знань про закономірності епідемічного процесу та методи його вивчення, а також сукупності протиепідемічних заходів та організації, їх проведення з метою попередження захворюваності сукупного населення та ліквідації окремих інфекцій.

Епідеміологічний метод – сукупність методичних прийомів, засновані на аналізі особливостей розповсюдження захворювань у просторі та часі, які призначені для виявлення проблем профілактики причин, умов (фактори ризику) та механізмів формування захворюваності з метою обґрунтування заходів з профілактики захворювань та оцінки їх ефективності.

Епідемічний осередок – місце перебування джерела інфекції та оточуюча його територія, в межах якого можливе поширення збудника хвороби, обумовлене відповідними механізмами передачі.

Епідемічний процес (за Л.В. Громашевським) – ряд зв'язаних зараженням та витікаючих один із одного інфекційних станів людей (хворий чи носій). Або **Епідемічний процес (за В.Д. Беляковим)** – процес виникнення та розповсюдження інфекційних захворювань серед людей (не розкриває суть епідемічного процесу).

Епідемія – масове розповсюдження інфекційної хвороби людей у часі та просторі, у межах певного регіону, що перевищує звичайний рівень захворюваності в 1,5 рази на протязі 3-х днів в 1–2 районах (містах), який реєструється на цій території. Або **Епідемія** (з грецького ері –на, серед, demos – народ) масове розповсюдження інфекційних захворювань людини в будь-якій місцевості, яке значно перевищує звичайний рівень захворюваності.

Епізоотичний процес – це процес виникнення та розповсюдження інфекційних хвороб серед тварин.

Епіфітотичний процес – це процес виникнення та розповсюдження інфекційних хвороб серед рослин.

Ендемічна захворюваність (ендемія) – захворюваність, що постійно реєструється на певній території. Властива даній місцевості в зв'язку з наявністю резервуара збудника (ендемічні хвороби, ензоотичні хвороби).

Епідемічна захворюваність – захворюваність, що перевищує спорадичний рівень захворюваності, або така, що виникла там, де раніш не зустрічалась.

Епідемічний спалах – короточасний підйом рівня захворюваності чи одночасні випадки захворювання на обмеженій території або в невеликих колективах.

Епідемічний рік – інтервал, який включає перший місяць сезонного підйому захворюваності в одному році та місяць, що передує новому сезонному підйому захворюваності в наступному році.

Епідемічна ситуація – стан, за якого поширюється інфекційна хвороба людей протягом певного проміжку часу на конкретній території.

Епідемічний спалах небезпечних інфекційних захворювань – розповсюдження небезпечної інфекційної хвороби людей у межах певного регіону, до 10 випадків протягом 3-х днів.

Епізоотія – одночасне поширення інфекційної хвороби серед великої кількості одного чи багатьох видів тварин у часі та просторі, на території не менш ніж 1 району, що значно перевищує звичайний зареєстрований рівень захворюваності на цій території.

Епітоп – частина молекули антигену, яка безпосередньо з'єднується з активним центром антитіла.

Етіотропні антивірусні препарати – антивірусні лікарські засоби, які діють на специфічні ланки життєвого циклу вірусів.

Захворюваність населення – показник, який визначає рівень поширення будь-якої інфекційної хвороби серед населення в цілому та серед окремих віково-статевих і професійних груп.

Запалення – сукупність процесів, що зумовлюють міграцію клітин та надходження молекул імунної системи до місця проникнення вірусу.

Зоонози (від лат. "зоон"– тварина та "нозос"– хвороба) – загальна назва інфекційних та інвазійних хвороб тварин, на які хворіє і людина. Захворювання, які можуть передаватись від хворої тварини здоровій людині.

Імунна відповідь – дія імунної системи у відповідь на вторгнення чужорідних речовин.

Імунодепресія – неспецифічне пригнічення імунної відповіді.

Імунодефіцит – зниження або відсутність в організмі імунної відповіді внаслідок дефекту одного або кількох компонентів системи імунітету; буває вродженим(детермінованим на генетичному рівні) та набутим (результат імуносупресії, СНІД).

Імунодефіцитні стани (імунологічна недостатність) – стан імунної системи, що характеризується недостатністю функції або дефектністю однієї або кількох одиниць.

Імуносупресія – природне або штучне пригнічення імунної відповіді, зумовлене екзо-(імуносупресорами) або ендогенними (Т-супресори, віруси), факторами.

Інвазивність – здатність проникати у організм людини, долаючи його захисні бар'єри, поширюватися та розмножуватися в ньому.

Інкубаційний період – період від моменту зараження до появи перших ознак захворювання.

Інфекційне захворювання – індивідуальний випадок інфекційного стану, який виявляється або клінічно, або лабораторно, і супроводжується різними ступенями порушення гомеостазу.

Інфекційний процес – процес взаємодії між мікроорганізмом (або вірусом) та макроорганізмом, який протікає в конкретних умовах зовнішнього середовища. Або **Інфекційний процес** – процес взаємодії збудника та організму людини (тварин), що має широкий діапазон проявів, від безсимптомного носійства до тяжких та блискавичних форм інфекційної хвороби.

Інфекційна хвороба – нозологічна одиниця, абстрактна назва хвороби (інфекційний стан, який був викликаний окремим, самостійним у видовому або типовому співвідношенні збудником). Кількість інфекційних хвороб дорівнює кількості збудників. Характерною особливістю є заразливість.

Інфікуюча доза – мінімальна кількість “живого”/активного збудника або його токсину, що здатне викликати інфекційне захворювання в певній кількості (%) тварин, відібраних у дослід.

Інтеграційна інфекція – тип вірусної інфекції, при якій вірусний геном частково або повністю інтегрується із клітинним геномом та реплікується разом із ним.

Інтерлейкіни – високоактивні біологічні речовини, що продукуються макрофагами і Т-лімфоцитами, визначають поділ і диференціацію багатьох типів клітин, впливають на синтез гістаміну та інших речовин.

Інтерлейкіни (ІЛ-1 – ІЛ-30) – група молекул, які беруть участь у передаванні сигналів між клітинами імунної системи.

Карантинні захворювання – група інфекційних захворювань, які характеризуються великою заразністю та високою смертністю, по відношенню до яких застосовуються міжнародні карантинні обмеження.

Клінічна епідеміологія – наука, яка вивчає закономірності розповсюдження будь-яких захворювань, здійснює прогнозування їх у кожного конкретного пацієнта на основі вивчення клінічного перебігу хвороби в аналогічних випадках.

Клітини імунологічної пам'яті – довгоіснуючі лімфоцити, що праймовані відповідним антигеном, але в них не відбулася кінцева диференціація на ефекторні клітини. За повторної стимуляції тим самим антигеном реагують швидше, ніж непраймовані лімфоцити.

Клітини Купфера – фагоцитарні клітини, що вистилають кровеносні синусоїди печінки ссавців.

Клітини Лангерганса – антигенпрезентуючі клітини шкіри, що мігрують у регіонарні лімфатичні вузли, де перетворюються на дендритні клітини; активні під час презентації антигенів Т-клітинами.

Комплемент – система сироваткових білків свіжої крові, фактор природного імунітету тварин і людини (9 компонентів має 11 білків), приєднуючись до комплексу антиген-антитіло на поверхні клітинної мембрани зумовлює лізис бактерій, еритроцитів та інш.клітин. Його активізація – класичний шлях активації.

Латентна інфекція – „прихована” інфекція, що не супроводжується виділенням вірусу в оточуюче середовище.

Лімфома – злоякісна пухлина лімфатичних вузлів.

Летальна доза – найменша кількість живого збудника або токсину, що викликає в певний строк загибель конкретної кількості (%) тварин, які було відібрано в дослід.

Лейкоцитоз – збільшення в крові кількості лейкоцитів.

Лізис – руйнування клітин під впливом різних агентів, зокрема ферментів, білків вірусів, бактеріофагів, бактеріолізинів.

Медіатори запалення – біологічно активні речовини, що вивільняються із клітин, або утворюються в результаті запальної реакції (ІЛ-1– ІЛ6. білки гострої фази та фактор некрозу пухлин альфа).

Механізм передачі – еволюційно вироблений механізм, що забезпечує паразиту зміну індивідуальних організмів специфічного хазяїна та підтримання (збереження) біологічного виду (Л.В. Громашевський).

Мікст-інфекція (коінфекція) – одночасне виникнення двох інфекційних процесів, що викликаються різними збудниками

Мононуклеоз – аномально велика кількість моноцитів у циркулюючій крові.

Нозоареал – територія реєстрації захворювання (posos–хвороба, area–площа, простір).

Оперативний епідеміологічний аналіз – динамічна оцінка стану та тенденцій розвитку епідеміологічного процесу, що забезпечує обґрунтування управлінських рішень, які направлені на досягнення мети протиепідемічної роботи.

Опортуністичні інфекції – вторинні інфекції, що викликаються малопатогенними чи непатогенними для

здорової людини мікроорганізмами, у людини, що страждає на імунodefіцит

Пандемія – масове одночасне розповсюдження інфекційної хвороби людей із досить значним рівнем захворюваності на величезній території, яка охоплює цілі регіони. Або **Пандемія** – незвичайно широке (континентальне або глобальне) розповсюдження захворюваності на достатньо високому рівні.

Паразитарна система – популяція паразиту у взаємодії з популяцією специфічного хазяїна і тією частиною середовища, яка являє собою необхідну умову їх існування.

Патогенез – сукупність явищ та процесів, що викликають захворювання, і визначають закономірність його розвитку.

Патогенетичні препарати – лікарські засоби, які діють на механізми розвитку захворювання. Застосовуються при неможливій етіотропній терапії.

Персистентна інфекція (*persistentia* – впертість, постійність) виникає при довготривалій взаємодії вірусу і організму.

Повільна інфекція – інфекція, що характеризується дуже довгим інкубаційним періодом (місяці та роки), з наступним повільним, але неухильним розвитком симптомів захворювання, які призводять до важких порушень функцій організму і летального наслідку (куру, хвороба Крейцфельда–Якоба, скреїпі, підгострий склерозуючий паненцефаліт, викликаний вірусом кору).

Провірус – генетичний матеріал вірусу в формі ДНК, який проник у геном організму-хазяїна.

Профілактика – заходи, спрямовані на попередження виникнення та розвитку захворювань і зміцнення здоров'я населення. Розрізняють індивідуальну та суспільну профілактику.

Природна вогнищевість — властивість деяких інфекційних хвороб утворювати природні вогнища в певних географічних ландшафтах.

Природне вогнище – найменша за розмірами ділянка земної поверхні, у межах якої невизначено довгий час здійснюється циркуляція збудника хвороби без заносу його ззовні.

Пасивний імунітет – імунітет, що виникає після штучного введення в організм антитіл (імуноглобулінів).

Природний активний імунітет – виникає після перенесеного захворювання.

Природний пасивний імунітет – зумовлений надходженням в організм плоду специфічних антитіл крізь плаценту та з молоком матері.

Природні кілери – великі лімфоцитоподібні клітини з гранулами в цитоплазмі, здатні без попередньої імунізації чинити цитотоксичний вплив на пухлинні та інфіковані вірусами клітини.

Проліферація – збільшення кількості клітин завдяки їх розмноженню.

Протективні антигени – активні в імунологічному відношенні антигени вірусів, здатні індукувати синтез антитіл, що виконують захисну функцію.

Резистентність – здатність організму чи вірусу втрачати чутливість до ліків.

Реінфекція – повторне зараження та розвиток інфекції, що викликається тим же збудником, звичайно, у формі клінічно вираженої інфекційної хвороби, так як після захворювання напружений імунітет не формується або є недовготривалим.

Ремісія – тимчасове послаблення чи зникнення симптомів захворювання.

Реплікація – розмноження, повторення.

Ретроспективний епідеміологічний аналіз – аналіз рівня, структури та динаміки інфекційної захворюваності, який забезпечує вирішення завдань епідеміологічної діагностики з метою обґрунтування перспективного планування протиепідемічних заходів.

Сапронози, сапрофітози – загальне визначення для інфекцій і мікозів, що викликаються сапрофітами, збудники яких не є паразитами, а ведуть сапрофітну форму життя.

Симптоматичні препарати – лікарські засоби, які застосовуються для усунення окремих симптомів хвороби (пр.

аналгетики при болях, жарознижувальні препарати при підвищеній температурі).

Спорадична захворюваність – рівень епідемічного процесу, при якому в даній місцевості і для даної інфекції визначається мінімальна кількість випадків.

Симптом – будь-які відчутні зміни в організмі чи його функціях, виявлені на основі скарг хворого (суб'єктивний симптом) чи під час обстеження (об'єктивний).

Синдром – комплекс симптомів.

Специфічна профілактика – створення несприйнятливості до конкретної інфекційної хвороби шляхом попереднього введення в організм людини вакцин, анатоксинів (активний імунітет) та гама-глобулінів, імунних сироваток (пасивний імунітет).

Суперінфекція – ураження організму, що хворіє на той же збудник до настання видужання.

Транскрипція – процес синтезу РНК на ДНК-матриці.

Трансляція – процес синтезу білка на матричній РНК.

Тропізм – здатність вірусу реплікуватися в певних типах клітин організму

Фактори елонгації – білки, що циклічно асоціюють з рибосомою відповідно до включення кожної нової амінокислоти в поліпептидний ланцюг.

Фактори ініціації – білки, які специфічно зв'язуються з малою субодиницею рибосоми на стадії ініціації білкового синтезу.

Хіміко-терапевтичний індекс – показник широти терапевтичної дії лікарського препарату, являє собою відношення середньої летальної дози до дози, яка викликає терапевтичний ефект у 50% експериментальних тварин.

Хронічна інфекція – довготривалий патологічний процес з періодами ремісій та загострень (вірус виділяється в зовнішнє середовище).

Шляхи передачі – конкретні елементи зовнішнього середовища або їх поєднання, які забезпечують перенесення збудника із одного організму в інший в конкретних умовах епідемічної обстановки.

ЦПД (цитопатична дія) – морфологічні зміни ураженої вірусом клітини, які виявляються за допомогою методів світлочутливої мікроскопії.

Список рекомендованой литературы

1. Анджараридзе О.Г., Богомолова Н.Н., Борискин Ю.С. Персистенция вирусов / О.Г. Анджараридзе. – М.: 1984.
2. Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология / В.Д. Беляков. – М.: 1989.
3. Биология вирусов животных. Ф. Феннер, Б. Мак-Ослен, С. Мимс, Дж. Сэмбрук, Д. Уайт / Под ред. В.И. Агола. – М.: «Мир», 1977.
4. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов / А.Г. Букринская. – М.: 1991.
5. Вирусология / Под ред. Б. Филдса, Д. Найпа. – М.: 1989.
6. Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни. / Ж. И. Возианова. – В 3-х т.– К.: 2000.
7. Гранитов В.М. Герпесвирусная инфекция. / В.М. Гранитов. – М.: Мед книга. изд-во НГМА, 2001.
8. Дзюблик И.В. Химиотерапия вирусных инфекций // Український хіміотерапевтичний журнал. – 1999.– №3 (3).– ст. 68–72.
9. Дологушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей. / Н.В. Дологушина. – М.: 2004.
10. Загальна епідеміологія. Виноград Н.О., Василишин З.П., Козак Л.П., Романенко Т.А.. Навчальний посібник. / Н.О. Виноград. – Київ: Медицина, 2010.
11. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. / Ф.И. Ершов – М.: Медицина, 1998.
12. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. / Ф.И. Ершов. – М.: Медицина, 1996.
13. Ершов Ф.И., Исаков В.А., Беккер Г.П., Серебряков М.Ю., Сологуб Т.В., Серебряная Н.Б., Тищенко М.С., Черныш С.И. Применение аллокина-альфа в терапии

вирусных инфекций. Руководство для врачей. / Ф.И. Ершов. – М.: 2008.

14. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы. / Ф.И. Ершов. – М.: «Гэотар-Медиа», 2005.

15. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. / Г.Ф. Железникова. – СПб, 2007.

16. Жукова О.Б. Вирусная персистенция: иммунологические и молекулярно-биологические аспекты патогенеза. / О.Б. Жукова, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий // Бюлл. сибирской медицины, т.4, 2003.

17. Запорожан В.М., Аряев М.Л. ВІЛ-інфекція і СНІД. / В.М. Запорожан. 2-е вид., перероб. та доп. – Київ: Здоров'я, 2004.

18. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. Эпидемиология (учебник). / Л.П. Зуева. – СПб.: ООО "Издательство ФОЛИАНТ", 2008.

19. Инфекционные болезни и эпидемиология / Под ред. В.И. Покровского, Н.И. Брико.— М.: ГЭОТАР-Медия, 2009.

20. Інфекційні хвороби: підручник / під ред. Черновол А.В., Грицко Р.Ю. – К.: Медицина, 2010.

21. Кармышева В.Я. Поражение клеток при вирусных инфекциях. / В.Я. Кармышева. – М.: 1981.

22. Карпов О.В., Співак М.Я. Михайленко О.М. ВІЛ-інфекція та інтерферон: молекулярно-біологічні аспекти. / О.В. Карпов. – Київ, 2003.

23. Киселев О.И., Ткаченко Б.И., Ершов Ф.И. Индукция интерферонов: «Фундаментальные направления молекулярной медицины. / О.И. Киселев. – Росток. Санкт-Петербург, 2005.

24. Кицак В.Я. Вирусные инфекции беременных: патология плода и новорожденных. / В.Я. Кицак. – Российская медицинская академия последиplomного образования МЗ РФ, ЗАО «Вектор-Бест» Кольцово, 2005.

25. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология: учебник для мед. вузов. / А.И. Коротяев. – 3-е изд., испр. и доп. – СПб: Спец. лит., 2002.
26. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна — Барр инфекция. Часть 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус / А.П. Кудин. – Медицинские новости, 2006.
27. Лобзин Ю.В., Белозеров Е.С., Беляева Н.В., Буланьков Ю.И. Очерки общей инфектологии. / Ю.В. Лобзин. – Элиста, 2007.
28. Медицинская вирусология / под ред. Львова Д.К. – М., 2008.
29. Микробиология и иммунология / Под ред. А.А. Воробьева. – М., 1999.
30. Общая и частная вирусология / Под ред. В.М. Жданова, С.Я. Гайдамович. – М., 1991.
31. Руководство к практическим занятиям по эпидемиологии инфекционных болезней. Покровский В.И. ГЭОТАР – Медия, 2005.
32. Сергиев В.П. Паразитарные болезни человека. / В.П. Сергиев. – СПб.: Фолиант, 2006.
33. Ситник І.О., Клименюк С.І., Творко М.С. Мікробіологія, вірусологія, імунологія. / І.О. Ситник. – Тернопіль, 1998.
34. Сологуб Т.В., Ледванов М.Ю., Малый В.П., Стукова Н.Ю., Романцов М.Г., Бизенкова М.Н., Полякова Т.Д. Иммунный ответ при вирусных инфекциях // Успехи современного естествознания. № 12, 2009.
35. Спивак Н.Я., Лазаренко Л.Н., Михайленко О.Н. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов. / Н.Я. Спивак. – Киев: Фитосоциоцентр, 2002.
36. Сюрин В.Н., Белоусова Р.В., Фомина Н.В. Ветеринарная вирусология. / В.Н. Сюрин. – М., 1991.
37. Фролов А.Ф. Персистенция вирусов (механизмы и

клинико-эпидемиологические аспекты). / А.Ф. Фролов. – Винница. Изд-во Винницкого медицинского университета им. Н.И. Пирогова, 1995.

38. Частная эпидемиология. В 2-х томах. / Под. ред. Б.Л. Черкасского. М., 2002 г.

39. Черкасский Б.Л. Глобальная эпидемиология. – М.: Практическая медицина, 2008.

40. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни. / Е.П. Шувалова. – М., 2005.

41. Эдмонд Р., Роуланд Х., Уэлсби Ф. Инфекционные болезни. / Р. Эдмонд. – Цветной атлас. М., 1998.

42. Эпидемиология. Противоэпидемические мероприятия в очагах инфекционных болезней. Чистенко Г.Н. Минск. 2005.

43. Епідеміологія / Под ред. К.М. Синяка. – К.: Здоров'я, 1993.

44. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни. / Н.Д. Ющук – М.: 2003.

45. Achenson N.H. Fundamental of molecular virology / N.H. Achenson // J.Wiley and sons, Hoboken. – 2007

46. Alkarni A. Viral mechanisms of immune evasion. / A. Alkarni, U.H. Koszinowski // Immunology Today. – 2000.

47. Boehme K.W., Compton T. Innate sensing of viruses by toll-like receptors / K.W. Boehme, T. Compton // J.Virol. – 2004

48. Clercq E. De. A 40-year journey in search of selective antiviral chemotherapy /E. De Clercq // Annu Rev Pharmacol Toxicol. – 2011.

49. Faquet C.M. Virus Taxonomy. 8 Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / C.M. Faquet, M.A. Mayo, J. Maniloff, U. Desselberger, L.A. Ball (eds) // Academic Press, San Diego.

50. Field H.J. Antiviral chemistry & chemotherapy's current antiviral agents FactFile (2nd Edition) / H.J. Field // Antivir. Chem. Chemother. – 2008.

51. Flint S.J. Principles of virology / S.J. Flint, L.W.

Enquist, R.M. Krug, V.R. Racaniello, A.M. Skalka // Washington: ASM Press. – 2000.

52. Guido Antonelli. Antiviral therapy: old and current issues/ Guido Antonelli, Ombretta Turriziani. // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2012

53. Jones P.S. Strategies for antiviral drug discovery / P.S. Jones // Antivir. Chem. Chemother. – 1998

54. Huntley C.C. RFI-641, a potent respiratory syncytial virus inhibitor / C.C. Huntley, W.J. Weiss, A. Gazumyan, A. Buklan, B. Feld, W. Hu, T.R. Jones, T. Murphy, A.A. Nikitenko, B. O'Hara, G. Prince, S. Quartuccio, Y.E. Raifeld, P. Wyde, J.F. O'Connell // Antimicrob. Agents Chemother. – 2002

55. Lindsay M.A. Finding new drug targets in the 21st Century / M.A. Lindsay // Drug Discov. – 2005.

56. Lorenzo M.E. Viral immune evasion strategies and underlying cell biology / M.E. Lorenzo, H.L. Ploegh, R.S. Tirabassi // Seminar in Immunology. – 2001.

57. Lusecher-Mattli M. Influenza chemotherapy: a review of the present state of art and of new drugs in development / M. Lusecher-Mattli // Arch Virol. – 2000.

58. S.J. Flint. Principles of virology. Molecular Biology, Pathogenesis and Control. / S.J. Flint. // ASM Press. Washington. – 2000.

59. Saxena Shallendra K. Advances in antiviral drug discovery and development: Part I: Advancements in antiviral drug discovery / K. Saxena Shallendra, M. Niraj, S. Rakhl. // Future Virology. – 2009.

60. Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses A. MQ King, E. Lefkowitz, M.J. Adams, E. B. Carstens, 2011

61. <http://viralzone.expasy.org>