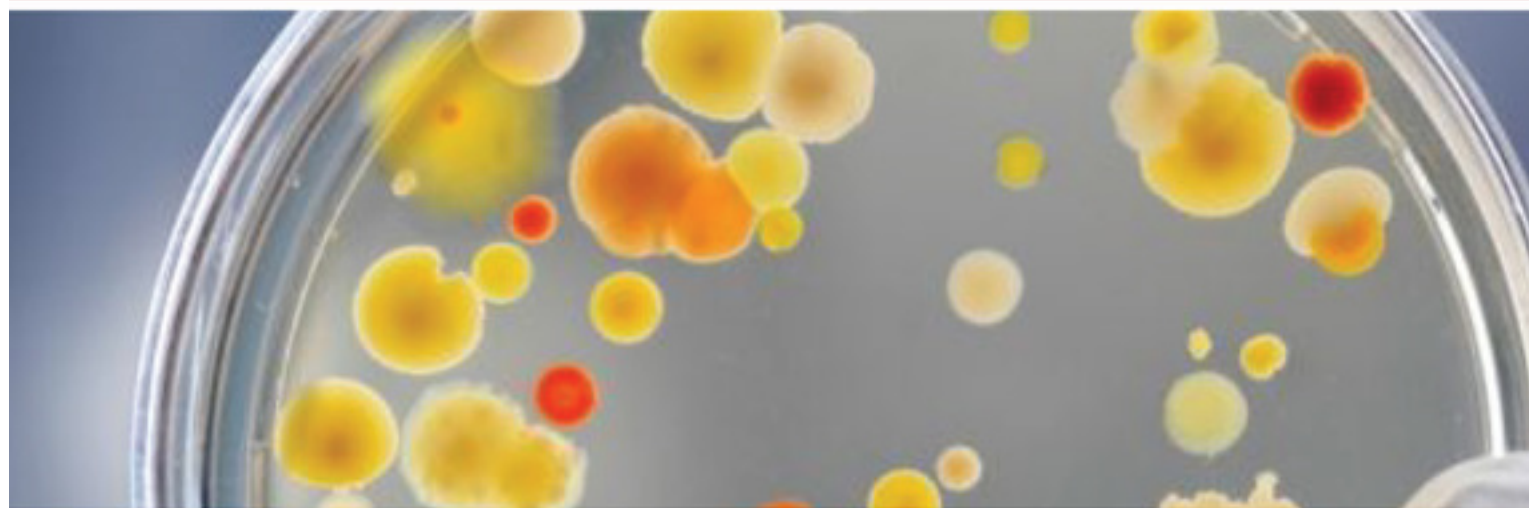




УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

О. Г. Орлова, О. В. Рыбальченко,
Е. И. Ермоленко

MORBILLIVIRUS – ВИРУС КОРИ

Общая характеристика и диагностика инфекции



Санкт-Петербург
СпецЛит

Ольга Орлова

**Morbillivirus – вирус кори.
Общая характеристика и
диагностика инфекции.
Учебно-методическое пособие**

«СпецЛит»

2013

УДК 616

Орлова О. Г.

Morbillivirus – вирус кори. Общая характеристика и диагностика инфекции. Учебно-методическое пособие / О. Г. Орлова — «СпецЛит», 2013

ISBN 978-5-299-00620-9

В учебном пособии изложены сведения о систематике и строении Morbillivirus, особенностях репродукции вирусных частиц. Описаны патогенез коревой инфекции, особенности течения заболевания и возможные осложнения. Приводится обзор современных методов дифференциальной диагностики для выделения и идентификации вируса кори. Детально рассмотрены меры специфической профилактики с помощью вакцин. Пособие предназначено для студентов медицинских вузов, врачей-лаборантов клиничко-диагностических лабораторий, практикующих врачей санитарно-эпидемиологических и лечебных учреждений.

УДК 616

ISBN 978-5-299-00620-9

© Орлова О. Г., 2013
© СпецЛит, 2013

Содержание

Условные сокращения	5
Введение	6
Распространение вирусов кори	7
Систематика семейства Paramyxoviridae	8
Строение вируса кори MeV	9
Репродукция MeV	12
Конец ознакомительного фрагмента.	15

**Ольга Орлова, Оксана
Рыбальченко, Елена Ермоленко
Morbillivirus – вирус кори.
Общая характеристика и
диагностика инфекции.
Учебно-методическое пособие**

Условные сокращения

- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
РНК – рибонуклеиновая кислота
ТЦД – тканевая цитопатическая доза
ФГУП – Федеральное государственное унитарное предприятие
CDV – вирус собачьей чумы (*Canine distemper virus*)
DC-SIGN – мембран-ассоциированная молекула адгезии дендритных клеток (*dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing non-integrin*)
HTLV1 – человеческий Т-клеточный лимфотропный вирус 1-го типа (*human T-lymphotropic virus type 1*)
MCP – мембранный кофакторный белок (*membrane cofactor protein*)
MeV – вирус кори (*Measles virus*)
NK-1 – рецептор нейротоксина-1
PPRV – вирус чумы мелких жвачных животных (*Peste des petits ruminants virus*)
RPV – вирус чумы крупного рогатого скота (*Rinderpest virus*)
SAP – SLAM-ассоциированный белок (*SLAM-associated protein*)
SCR – короткие повторяющиеся фрагменты (*short consensus repeats*)
SLAM – сигнальная молекула активации лимфоцитов (*signaling-lymphocyte-activation molecule*)
TCR – Т-клеточный рецептор (*T-cell receptor*)

Введение

В настоящее время корь остается одной из основных причин смертности среди детей раннего возраста (Duke T. [et al.], 2003). По оценкам специалистов, за последние 150 лет во всем мире от кори погибло около 200 млн человек (Torrey E. F. [et al.], 2005).

Корь — вирусное, высококонтагиозное, антропонозное, инфекционное заболевание, сопровождающееся пятнисто-папулезной сыпью, лихорадкой, респираторными и желудочно-кишечными проявлениями. Развитие вирусной инфекции приводит к индукции тяжелой иммуносупрессии и часто к смертельному исходу в результате таких осложнений, как пневмония и энцефалит (Griffin D. E., 2007).

Английское название болезни «measles» происходит от латинского слова «misellus», что означает «жалкий, несчастный». Иногда это заболевание называют «rubeola» (от лат. *rubeolus* – красноватый) или «morbili» (от лат. *morbus* – болезнь). Корь известна с VI века н. э. Первое описание кори принадлежит персидскому врачу Razi (или Abu Bakr Razi) (860 – 932) в труде «Об оспе и кори» (Harminster S. D. [et al.], 2008). В европейской литературе заболевание получило название «morbili», в отличие от «ilmorbo» – чума (Агафонов А. П. [и др.], 2005).

В 1911 году J. F. Anderson и J. Goldberger доказали вирусную этиологию кори (Anderson J. F. [et al.], 1911). Выделить сам вирус удалось исследователям J. F. Enders и T. C. Peebles только в 1954 году от больного корью 11-летнего мальчика из США по имени David Edmonston (Enders J. F. [et al.], 1954).

Выделенный штамм вируса кори был назван «Edmonston» и в дальнейшем адаптирован к репродукции в амниотической полости куриных эмбрионов. Путем многократного пассирования вируса в 1963 г. была получена лицензированная живая аттенуированная Edmonston В вакцина (Griffin D. E., 2007), вызывающая стойкий иммунный ответ, но не стимулирующая иммуносупрессию.

Распространение вирусов кори

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 2010 год был объявлен годом борьбы с корью и краснухой в Европе. Однако, несмотря на все усилия, по оценкам ВОЗ, в 2011 году от кори умерло 158 000 человек – почти 430 случаев в день, или 18 случаев в час. Большинство случаев заболевания зарегистрированы среди детей в странах с низким уровнем дохода, со слабыми системами здравоохранения (Корь, 2013).

Дети первого года жизни получают защитный врожденный иммунитет от вакцинированной или переболевшей корью матери, такой иммунитет сохраняется до 15 мес. жизни ребенка. До появления вакцины вирус кори чаще всего поражал детей в возрасте от 2 до 10 лет, в настоящее время – от 5 до 14 лет. Так, в России в первой половине 1990-х годов дети в возрасте до 14 лет составляли свыше 70 % общего числа больных корью, сейчас эта цифра не превышает 40 – 50 %. «Повзросление» заболевания, вероятно, связано с увеличением доли лиц с низким титром специфических антител к вирусу кори в этой возрастной группе (Агафонов А. П. [и др.], 2005).

Систематика семейства *Paramyxoviridae*

Возбудитель кори *Morbillivirus* принадлежит к порядку *Mononegavirales*, семейству *Paramyxoviridae*, роду *Morbillivirus*, включающему в себя: вирус кори *Measles virus* (MeV), вирус чумы крупного рогатого скота *Rinderpest virus* (RPV), вирус собачьей чумы *Canine distemper virus* (CDV), вирус чумы мелких жвачных животных *Peste des petits ruminants virus* (PPRV).

Строение вируса кори MeV

Представитель рода *Morbillivirus*, или MeV, – сложно организованный вирус, его диаметр составляет от 150 до 350 нм (рис. 1), это наиболее крупный РНК-содержащий вирус человека и животных. Белковый капсид вируса устроен по икосаэдрическому типу симметрии и содержит геном, представленный одной линейной отрицательной нитью рибонуклеиновой кислоты (РНК) – 1Н(–)РНК.

Геном вируса состоит из 15 894 пар оснований. Его молекулярная масса $5,2 \cdot 10^6$ – $5,6 \cdot 10^6$ Да. РНК составляет от 0,5 до 3,0 % от сухой массы вириона и в чистом виде не обладает инфекционной активностью.

В геноме вируса закодирована информация о шести структурных белках: белок М (матричный белок), два гликопротеина (гемагглютинин HN и белок слияния F), два ассоциированных с РНК-полимеразой белка (фосфопротеин Р и большой белок L) и нуклеокапсидный белок N, который инкапсулирует вирусную РНК (рис. 2).

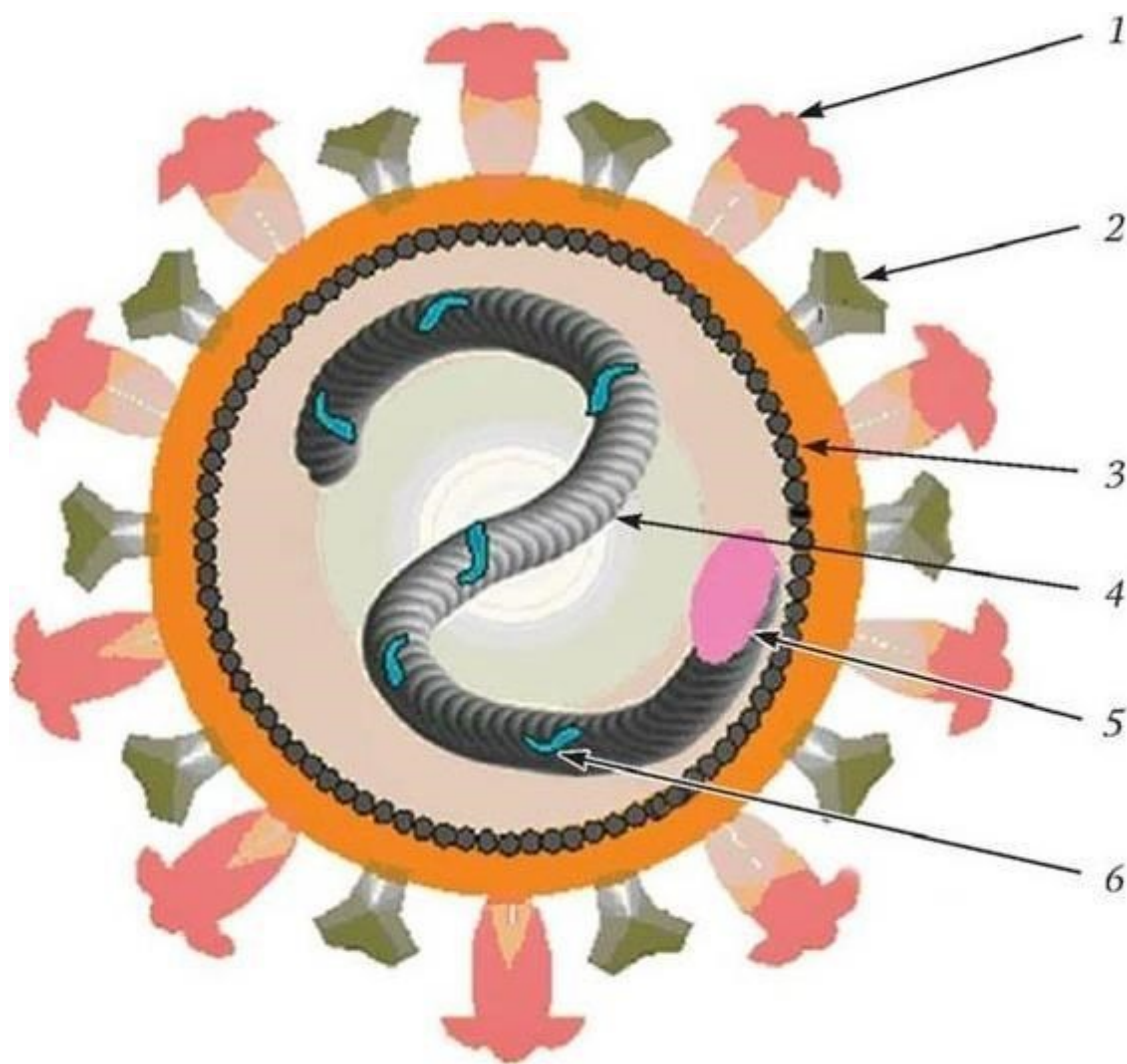


Рис. 1. Схема строения *Morbillivirus*. Вирусная частица состоит из рибонуклеопротеинового комплекса: нуклеокапсид (геномная РНК и белок N) и вирусная РНК-полимераза (белки Р и L); и оболочки, состоящей из белков М, F, H, встроенных в мембрану клетки-

хозяина: 1 – белок слияния (F); 2 – гемагглютинин (HN); 3 – матричный белок (M); 4 – нуклеопротеин (N); 5 – полимераз (L); 6 – фосфопротеин (P)

Белок HN обладает функциями гемагглютинина и нейраминидазы и служит для прикрепления вируса MeV к специфическим рецепторам чувствительной клетки на первом этапе инфекции. HN имеет вариабельный участок и присутствует на поверхности вириона как тетрамер, состоящий из двух ковалентно связанных димеров (Hardwick J. M. [et al.], 1978; Plemper R. K. [et al.], 2000).

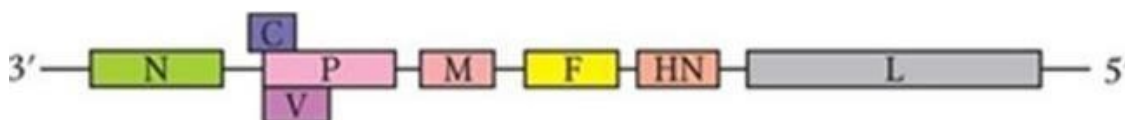


Рис. 2. Строение генома *Morbillivirus* (ViralZone. [S. a.])

Связывание рецептора на поверхности клеток и белка HN приводит к активации белка F, отвечающего за слияние мембраны вируса и клетки-мишени (Griffin D. E., 2007). Белок F синтезируется в виде белка-предшественника F₀, состоящего из белков F₁ и F₂. N-конец белка F₁, являясь гидрофобным, включает 10 – 15 нейтрально заряженных аминокислот и обуславливает слияние вирусной и клеточной мембран при проникновении вируса в клетку. При заражении ряда чувствительных клеток белок F *Morbillivirus* вызывает их слияние, инициируя образование гигантских многоядерных клеток (рис. 3). Подобный эффект является результатом типичного цитопатического действия вируса кори на клетки. При кори в фолликулах лимфатических узлов обнаруживают гигантские многоядерные клетки Уортина – Финкельдея. Подобные клетки, содержащие включения в ядрах и цитоплазме, были впервые выявлены в XX веке американским и немецким патологоанатомами A. S. Warthin и W. Finkeldey.

Характерный цитопатический эффект был выявлен на пятые сутки на этапе заражения во флаконе с пробой мононуклеаров периферической крови. Он выражался в образовании гигантских многоядерных клеток – симпластов, включающих до 100 ядер, с последующей деструкцией и формированием крупных полостей типа мыльных пузырей.

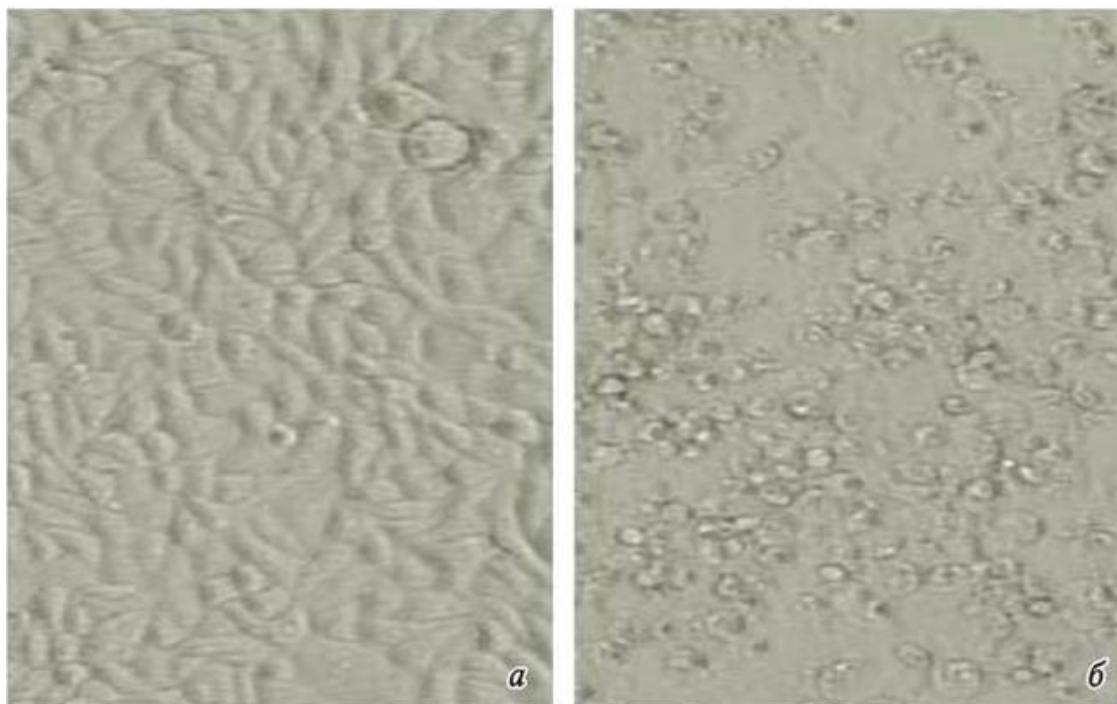


Рис. 3. Интактные клетки линии Vero-SLAM (а) и цитопатическое действие вируса AIK-HDC на клетки Vero-SLAM (б) (Haratian K. [et al.] 2007)

Белок М (см. рис. 2) (мембранный, или матриксный) играет важную роль в развитии вирусной инфекции (Cathomen T. [et al.], 1998) и регуляции транскрипции (Suryanarayana K. [et al.], 1994). Он встроен с внутренней стороны в липопротеиновую мембрану *Morbillivirus*. Белок М стабилизирует вирусную частицу и является медиатором ее сборки (Hirano A., 1992; Riedl P. M. [et al.], 2002).

Ген Р кодирует дополнительные белки V и С. Считается, что они являются антагонистами интерферона (Palosaari H. [et al.], 2003; Shaffer J. A. [et al.], 2003; Takeuchi K. [et al.], 2003; Yokota S.

[et al.], 2003).

Репродукция MeV

После проникновения вируса в цитоплазму клетки-мишени путем слияния с клеточной мембраной происходит его раздевание и высвобождение вирусной РНК. Далее следует репликация на первом этапе: с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы происходит транскрипция антисенс-цепи вирусной РНК в информационную иРНК; далее синтезируются дополнительные копии (+)РНК, служащие матрицами для синтеза геномных (–)РНК. Репликация геномных (–)РНК вируса осуществляется в цитоплазме.

Формирование нуклеокапсида происходит за счет специфического узнавания белками определенных участков на молекуле генома и белок-белкового узнавания, приводящего к самосборке структуры вириона. Нуклеокапсид подходит к тем участкам плазматической мембраны, на которых с наружной стороны уже встроены вирусные гликопротеины, а с внутренней стороны – белок М. Готовые вирусные частицы отпочковываются от клетки, захватывая часть ее мембраны.

Решающее значение в развитии инфекции, вызванной MeV, играет белок HN, являющийся ключевым фактором, определяющим развитие инфекционного цикла (Griffin D. E., 2007). В 1993 году при выявлении клеточных рецепторов для белка HN двумя независимыми группами исследователей показано, что рецептором для MeV является человеческий мембранный кофакторный белок (MCP) – CD46, ингибирующий рецептор системы комплемента, экспрессируется повсеместно во всех органах и тканях организма человека (Dörig R. E. [et al.], 1993; Naniche D. [et al.], 1993). В дальнейшем оказалось, что CD46 выполняет роль рецептора только для лабораторных адаптированных вакцинных штаммов MeV, а клинические штаммы эту молекулу в качестве рецептора не используют (рис. 4).

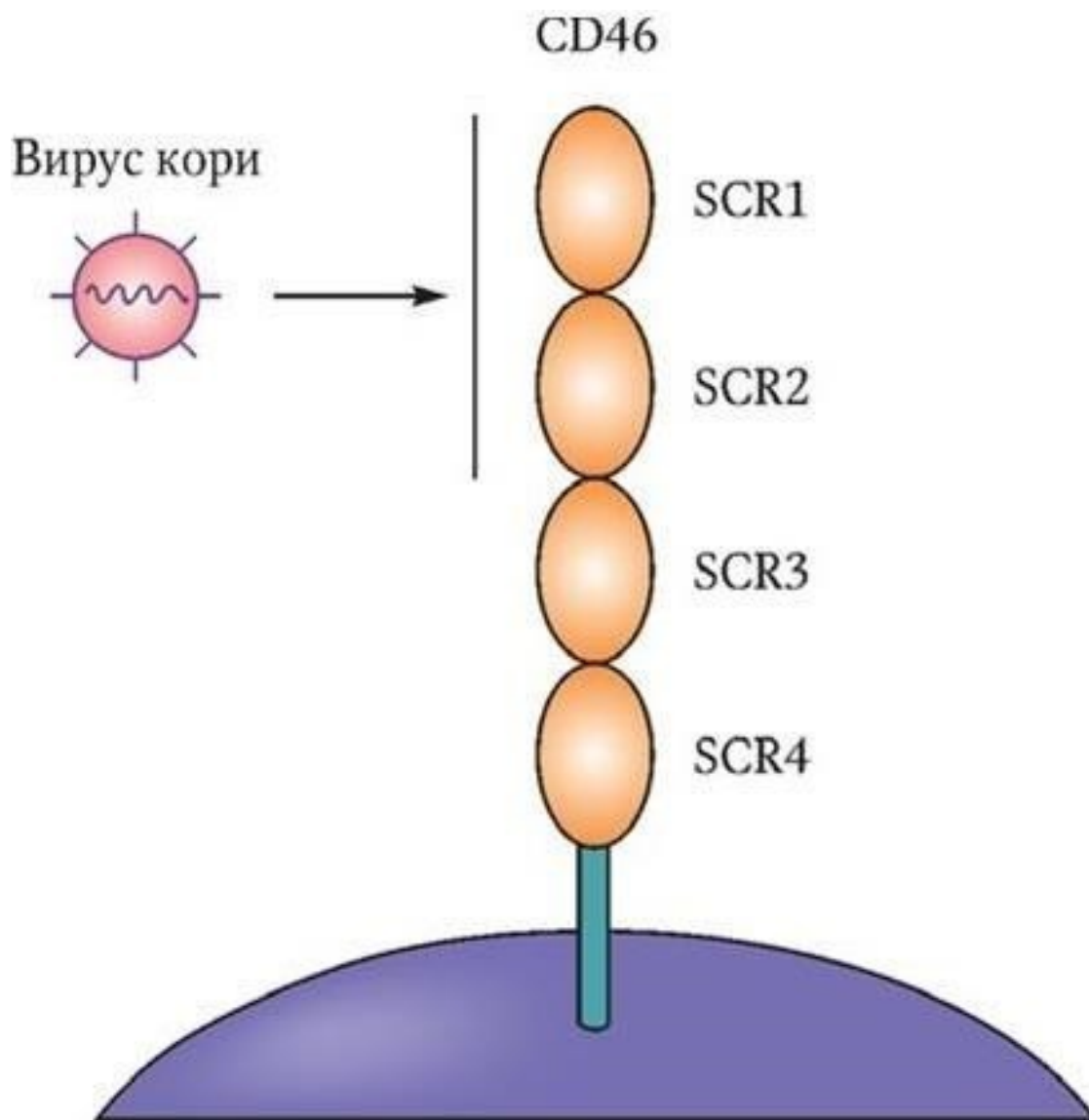


Рис. 4. Структура рецепторов *Morbillivirus*. Рецептор CD46. Короткие повторяющиеся фрагменты рецептора CD46 – SCR1 и SCR2 взаимодействуют с лабораторными штаммами вируса кори, в то время как SCR3 и SCR4 взаимодействуют с белками системы комплемента C3b и C4b (Sato H. [et al.], 2012)

В 2000 году выявили рецептор SLAM (signaling-lymphocyte-activation molecule), известный также как CD150, который является клеточным рецептором для вируса кори как дикого типа, так и вакцинных штаммов (рис. 5) (Tatsuo H. [et al.], 2000).

В норме человеческий рецептор SLAM экспрессируется на Ти В-лимфоцитах и моноцитах, на зрелых дендритных клетках, макрофагах и тромбоцитах (Sidorenko S. P. [et al.], 1993; Cocks B. G. [et al.], 1995; Aversa G. [et al.], 1997; Veillette A., 2006). Сродство белка HN к клеткам иммунной системы объясняет лимфотропизм и иммуносупрессивные свойства MeV (Yanagi Y. [et al.], 2006). В настоящее время принято считать, что MeV является лимфотропным вирусом, специфически ориентированным на заражение иммунных клеток, как в случае с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и человеческим Т-клеточным лимфотропным вирусом 1-го типа (HTLV1) (Makoto Takeda [et al.], 2011).

Как известно, лимфотропные вирусы, такие как ВИЧ и HTLV1, никогда не распространяются аэрогенным путем, в то время как основным путем заражения MeV является именно аэрогенный. Таким образом, рецепторы SLAM не могут быть единственными для

вируса кори. В 2011 году был открыт еще один рецептор для адгезии диких штаммов MeV – нектин-4 (nectin-4 или PVRL4 (poliovirus receptor-related 4)) (Mühlebach M. D. [et al.], 2011; Noyce R. S. [et al.], 2011). В состав внеклеточного домена нектина-4 входят три Ig-подобные петли: варибельный участок (V) и два константных участка (C2). Показано, что в организме человека нектин-4 в основном образуется в плаценте и в меньшей степени в трахее, простате, легких и желудке (Reymond N. [et al.], 2001; Brancati F. [et al.], 2010). Кроме того, нектины-4 обнаружены в кератиноцитах, базальных слоях эпидермиса и в ороговевших структурах волос (Brancati F. [et al.], 2010). Некоторое количество нектинов-4 обнаруживают в эпителиальных клетках миндалин, слизистой оболочки полости рта, пищевода и носоглотки.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.