

**ПОРАЖЕНИЕ
ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ВИРУСНОЙ
И ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ
В ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА**



**Санкт-Петербург
СпецЛит**

Серия «Руководство для врачей»
под общей редакцией С. И. Рябова

А в т о р ы:

Ракитянская И. А. — доктор медицинских наук, профессор;
Ковеленов А. Ю. — доктор медицинских наук, профессор;
Ляшенко Ю. И. — доктор медицинских наук, профессор;
Белозеров Е. С. — доктор медицинских наук, профессор

П59 Поражение внутренних органов вирусной и хламидийной инфекцией в практике терапевта : руководство для врачей / И. А. Ракитянская, А. Ю. Ковеленов, Ю. И. Ляшенко, Е. С. Белозеров ; под ред. И. А. Ракитянской. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2015. — 607 с. : ил. — (Серия «Руководство для врачей» / под общ. ред. С. И. Рябова).

ISBN 978-5-299-00512-4

Книга является руководством по внутренним болезням и включает сведения об этиологии, патогенезе, клинической картине и лечении заболеваний внутренних органов и систем, вызванных вирусной и/или хламидийной инфекцией. На современном уровне разбираются вопросы первичных и вторичных иммунодефицитов. Особое внимание уделено этиологии и патогенетическим механизмам развития вторичного иммунодефицита, детально разбираются принципы комплексной терапии и современные иммуномодулирующие препараты. Отдельный раздел посвящен ВИЧ-инфекции.

Руководство представляет несомненный интерес для терапевтов, врачей общей практики, инфекционистов, клинических иммунологов, которым довольно часто приходится сталкиваться с больными, страдающими вторичным иммунодефицитом на фоне хронической, персистирующей вирусной и/или хламидийной инфекции, приводящей к развитию поражения внутренних органов и систем.

УДК 616.9

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	11
Предисловие	20
Глава 1. Медицинская вирусология (А. Ю. Ковеленов)	22
1.1. Морфология, классификация	22
1.2. Стратегии размножения	26
1.3. Влияние вирусов на состояние клетки	30
1.4. Общие патогенетические черты вирусных инфекций	31
1.5. Методы лабораторной диагностики вирусных инфекций	39
1.5.1. Заражение животных	39
1.5.2. Клеточные культуры	39
1.5.3. Прямое обнаружение вирусов	40
1.5.4. Молекулярные методы выявления вирусных нуклеиновых кислот	42
1.5.5. Сeroлогические методы	43
Основная литература	51
Глава 2. Противовирусная терапия (А. Ю. Ковеленов)	52
2.1. Аналоги тимидина	56
2.2. Аналоги аденина	57
2.3. Аналоги цитидина	57
2.4. Аналоги гуанина	57
2.5. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	58
2.6. Другие ненуклеозидные ингибиторы ДНК-полимеразы	58
2.7. Транскрипция вирусной иРНК и ее процессинг	59
2.8. Ингибиторы синтеза вирусных белков	59
2.9. Ингибиторы вирусной протеазы	59
2.10. Ингибиторы посттрансляционной модификации вирусных белков	60
2.11. Интерфероны	61
Основная литература	63
Глава 3. Герпетическая инфекция (А. Ю. Ковеленов)	64
3.1. Герпетическое поражение кожи	67
3.2. Герпетическое поражение слизистой рта	68
3.3. Герпетическое поражение половых органов	68
3.4. Герпетическое поражение глаз	69
3.5. Герпетические поражения центральной и периферической нервной системы	69
3.5.1. Герпетический энцефалит	69

3.5.2. Герпетический менингит	69
3.6. Герпетические поражения внутренних органов	70
3.6.1. Герпетический эзофагит	70
3.6.2. Герпетическая пневмония	70
3.6.3. Герпетический гепатит	70
3.7. Герпетические поражения у новорожденных	71
3.8. Герпетические поражения у ВИЧ-инфицированных	71
3.9. Этиотропная терапия	72
3.9.1. Герпетические поражения кожи (герпес губ, крыльев носа, лица, рук, ягодиц и проч.)	73
3.9.2. Генитальный герпес	73
3.9.3. Герпетические менингоэнцефалиты	76
3.9.4. Герпетический стоматит	76
3.9.5. Герпетическая инфекция глаз.	76
3.10. Патогенетическая терапия	77
3.11. Ветряная оспа (<i>Varicella</i>)	78
3.12. Опоясывающий лишай (<i>Herpes zoster</i>)	81
3.12.1. Лечение ветряной оспы и опоясывающего лишая. Этиотропная терапия	83
3.12.2. Лечение ветряной оспы и опоясывающего лишая. Патогенетическая терапия	83
3.13. Инфекционный мононуклеоз (<i>Mononucleosis infectiosa</i>)	85
3.13.1. Хронический мононуклеоз	87
3.13.2. Злокачественные новообразования	88
3.14. Цитомегаловирусная инфекция (<i>Cytomegalia</i>)	91
3.14.1. Латентная CMV-инфекция	92
3.14.2. Острая форма приобретенной цитомегалии	92
3.14.3. Генерализованные формы цитомегалии	93
3.14.4. Врожденная CMV-инфекция	93
3.14.5. Цитомегаловирусная инфекция у ВИЧ-инфицированных и лиц с ослабленным иммунитетом	94
3.15. Инфекции, вызываемые вирусами герпеса 6, 7 и 8-го типов	97
3.15.1. Вирус герпеса 6-го типа (HHV-6)	97
3.15.2. Вирус герпеса 7-го типа (HHV-7)	98
3.15.3. Вирус герпеса 8-го типа (HHV-8)	98
Основная литература	99
Глава 4. Аденовирусные заболевания (<i>Adenovirusis</i>) (А. Ю. Ковеленов)	100
Основная литература	103
Глава 5. Хламидиозы (А. Ю. Ковеленов)	104
5.1. Орнитоз (<i>Ornithosis</i>)	106
5.1.1. Острый орнитоз	108
5.1.2. Пневмонические (типичные) формы острого орнитоза	108
5.1.3. Орнитозный менингит	110
5.1.4. Инаппарантная форма	111

5.1.5. Хронический орнитоз	111
5.2. Заболевания, вызываемые <i>Ch. trachomatis</i>	114
5.2.1. Мочеполовой хламидиоз (Ю. И. Ляшенко)	114
5.2.2. Перинатальный хламидиоз	118
5.2.3. Диагностика и лечение урогенитального и перинатального хламидиоза	119
5.2.4. Венерическая лимфогранулема	121
5.2.5. Трахома	123
5.3. Пневмохламидиоз	125
Глава 6. Микоплазмозы	129
6.1. Заболевания, вызываемые <i>M. pneumoniae</i>	131
6.1.1. Острые респираторные заболевания	131
6.1.2. Пневмоническая форма микоплазмоза	131
6.2. Заболевания, вызываемые <i>M. hominis</i> и <i>U. urealyticum</i>	132
6.3. Заболевание, вызываемое <i>M. incognitus</i>	133
Глава 7. Первичные иммунодефициты (И. А. Ракитянская)	135
7.1. Дефицит гуморального звена (дефицит продукции антител, PAD)	139
7.1.1. Сцепленная с X-хромосомой агаммаглобулинемия	146
7.1.2. Аутосомно-рецессивная агаммаглобулинемия	147
7.1.3. Гипер-IgM синдром	147
7.1.4. Селективный дефицит IgA (IgAD)	148
7.1.5. Специфический антительный дефицит с нормальным содержанием иммуноглобулинов (SADNI)	148
7.1.6. Дефицит субклассов иммуноглобулина G (IGGSD)	148
7.1.7. Транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей (THI)	149
7.1.8. Синдром IFN (нестабильность центромер на хромосомах, синдром лицевой аномалии)	149
7.1.9. Инфекционные осложнения у больных с первичным дефицитом антител	149
7.1.10. Органоспецифические осложнения у больных с первичным дефицитом антител	150
7.1.11. Общий вариабельный иммунодефицит (CVID)	155
7.2. Клеточно-обусловленный первичный иммунодефицит	168
7.2.1. Первичный клеточный иммунодефицит (PID) — первичный иммунодефицит Т-клеток (PID Т-клеток)	170
Дефицит CD16 (дефицит FcγRIIIa, дефицит NK-клеток)	170
Дефицит натуральных киллеров	170
7.2.2. Другие клеточные PIDs	171
Хронический кожно-слизистый кандидоз (CMCC)	171
Идиопатическая CD4+Т-лимфоцитопения	171
7.3. Комбинированные первичные иммунодефициты	171
7.3.1. Тяжелые комбинированные иммунодефицитные заболевания (SCIDs)	175

Общий дефицит γ -цепи (сцепленный с X-хромосомой SCID, SCID-X1, γ c-SCID)	175
Дефект Janus-киназы 3 (Jak3)	176
Дефицит CD3 δ	176
Дефицит α -рецептора IL-7	176
Дефицит α -рецептора IL-2	176
Дефицит CD45	176
Дефицит WHN (Winged helix nude)	177
Иммунодефицит с тимомой	177
Тяжелые комбинированные иммунодефицитные заболевания (SCIDs) — T-B-SCID с дефицитом аденозиндезаминазы (ADA)	177
Дефект комбинации активированного гена 1 (RAG1) и дефект комбинации активированного гена 2 (RAG2)	177
Дефект продукции гена Artemis (Athabaskan SCID)	177
Синдром ретикулярной дисгенезии	177
7.3.2. Другие редкие SCIDs	178
7.3.3. Комбинированные иммунодефицитные заболевания (CIDs)	178
Дефицит пурин-нуклеозид-фосфорилазы (дефицит PNP)	178
Синдром Оменна (<i>Отенн</i>)	178
7.3.4. Дефицит молекул МНС-I	179
7.3.5. Другие дефекты Т-клеточной активации	179
Z-связанный протеин 70 (ZAP-70); p56 Lck; CD3 γ ; CD3 ϵ	179
Дефицит CD8	180
7.3.6. Дефект репарации ДНК	180
7.4. Дефект врожденного иммунитета	180
Дефект регуляции нуклеарного фактора κ B (Nf- κ B)	180
Дефект передачи сигнала (дефицит киназы 4 IL-1 ассоциированного рецептора) (IRAK-4 дефицит)	182
Синдром WHIM (бородавки, гипогаммаглобулинемия, инфекции и синдром миелокатексиса)	182
7.5. Дефект фагоцитоза, ассоциированный с PID	182
7.5.1. Хроническая гранулематозная болезнь (CGD)	186
7.5.2. Дефект адгезии лейкоцитов (LAD)	186
Синдром Чедиака — Хигаси	187
7.5.3. Тяжелая врожденная нейтропения	188
7.6. Дефицит комплемента, ассоциированный с PID	188
7.7. Другие хорошо выявляемые иммунодефицитные синдромы и PID	193
Гипер-IgE синдром (синдром Джоба, Job's syndrome)	195
Синдром Вискотта — Олдрича (WAS)	196
Синдром Ди Джорджи (DGS)	196
Сцепленный с X-хромосомой лимфопролиферативный синдром (XLP)	197
Аутоиммунная полиэндокринопатия, кандидоз, эктодермальная дисплазия (APCED)	197
7.8. Классификация первичных иммунодефицитов	197

Классификация первичных иммунодефицитов (по Международной классификации болезней, десятый пересмотр)	199
7.9. Клиническая картина первичных иммунодефицитов	220
7.10. Принципы лечения первичных иммунодефицитов	223
7.10.1. Иммуноглобулины	224
Основная литература	228
Глава 8. Вторичные иммунодефициты.	236
8.1. Вирусная инфекция и иммунный ответ хозяина (больного)	236
8.1.1. Взаимодействие вируса с сигнальными Т-клеточными рецепторами (TcR).	237
8.1.2. Взаимодействие вируса с Toll-like-рецепторами (TLR) клеток	239
8.1.3. Вмешательство вирусов в презентацию антигена через MHC-I и индукцию антивирусного иммунного ответа	247
8.1.4. Уклонение вирусов от NK-клеточного ответа хозяина (больного)	249
8.1.5. Уклонение вирусов от CTL посредством антигенной изменчивости	250
8.1.6. Иммунное уклонение вирусов посредством скрытого (латентного) состояния	251
8.1.7. Вирус и иммунные клетки-мишени	251
8.1.8. Вмешательство вирусов в апоптоз вирус-инфицированных клеток хозяина (больного)	251
8.1.9. Вирус и мишени цитокинов и хемокинов хозяина (больного)	252
8.1.10. Мимикрия FcγR	253
8.1.11. Нарушение регуляции иммунного ответа посредством суперантигенов (SA)	254
8.2. Цитомегаловирус и иммунный ответ хозяина (больного)	255
8.2.1. Цитомегаловирус и интерфероны	256
8.2.2. Цитомегаловирус и Т-клеточный ответ	257
8.2.3. Уклонение цитомегаловируса от NK-клеточного ответа	261
8.2.4. Цитомегаловирус и гомолог hIL-10	262
8.2.5. Цитомегаловирус и система комплемента	262
8.2.6. Цитомегаловирус и дендритные клетки	263
8.2.7. Цитомегаловирус и апоптоз инфицированных клеток	265
8.2.8. Цитомегаловирус и продукция антител	268
8.3. Вирус Эпштейна — Барр и иммунный ответ хозяина (больного)	269
8.3.1. Вирус Эпштейна — Барр и В-клетки	271
8.3.2. Вирус Эпштейна — Барр и Т-клеточный ответ	275
8.3.3. Уклонение вируса Эпштейна — Барр от NK-клеточного ответа	277
8.4. Вирус герпеса 6-го типа и иммунный ответ хозяина (больного)	277
8.4.1. Вирус герпеса 6-го типа и Т-клеточный ответ.	279
8.4.2. Уклонение вируса герпеса 6-го типа от NK-клеточного ответа	281
8.4.3. Вирус герпеса 6-го типа и апоптоз инфицированных клеток	281
8.4.4. Влияние вируса герпеса 6-го типа на продукцию цитокинов и хемокинов	282
8.4.5. Вирус герпеса 6-го типа и дендритные клетки	283

8.4.6. Вирус герпеса 6-го типа и продукция антител	283
8.5. <i>Chlamydia trachomatis</i> и иммунный ответ хозяина (больного)	284
8.5.1. Влияние <i>Chlamydia trachomatis</i> на продукцию цитокинов	285
8.5.2. Влияние <i>Chlamydia trachomatis</i> на экспрессию мембранных маркеров	285
8.5.3. <i>Chlamydia trachomatis</i> и продукция антител	286
8.5.4. <i>Chlamydia trachomatis</i> и дендритные клетки	286
8.5.5. <i>Chlamydia trachomatis</i> и NK-клеточный ответ	287
8.5.6. <i>Chlamydia trachomatis</i> и апоптоз инфицированных клеток	288
8.5.7. Влияние <i>Chlamydia trachomatis</i> на активацию врожденного и приобретенного иммунного ответа хозяина	291
8.6. Классификация вторичных иммунодефицитов	292
8.7. Клинические признаки вторичного иммунодефицита	297
8.8. Лечение	299
Основная литература	301
Глава 9. Иммуномодулирующие препараты (И. А. Ракитянская)	310
9.1. Классификация иммуномодуляторов	310
9.1.1. Микробные иммуномодуляторы	315
9.1.2. Тимические иммуномодуляторы	316
9.1.3. Костномозговые иммуномодуляторы	317
9.1.4. Цитокины	317
Антагонисты TNF- α	321
Механизм действия антагонистов TNF- α	322
Осложнения, связанные с терапией антагонистами TNF- α	322
Суммарное обобщение осложнений, ассоциированных с терапией антагонистами TNF- α (Lin J. [et al.], 2008)	323
Блокада сигналов IL-6 с помощью тоцилизумаба	325
Антагонист рецептора IL-1 — анакинра	328
9.1.5. Иммуномодуляторы, содержащие нуклеиновые кислоты	330
9.1.6. Химически чистые иммуномодуляторы	331
9.1.7. Интерфероны	333
9.1.8. Индукторы синтеза интерферона	337
9.2. Принципы назначения иммуномодулирующих препаратов	338
Основная литература	341
Глава 10. Поражение внутренних органов и систем вирусной и хламидийной инфекциями (И. А. Ракитянская)	344
10.1. Поражение мочевыделительной системы	345
Этапы поражения инфекционным антигеном ткани почки у больных IgA-нефропатией на примере <i>Chlamydia trachomatis</i>	348
Варианты генов, которые ассоциированы с развитием IgA-нефропатии	349
Варианты генов, которые ассоциированы с прогрессированием IgA-нефропатии	350
10.2. Поражение сердечно-сосудистой системы	366

10.3. Поражение суставов разной локализации	373
10.4. Лихорадка неясного генеза	377
10.5. Фибромиалгия	380
10.6. Поражение глаз	388
10.7. Поражение кожных покровов	389
10.8. Поражение нервной системы	393
10.9. Поражение эндокринной системы	397
10.10. Поражение дыхательной системы	401
10.11. Нарушение половой функции	402
10.12. Принципы терапии больных с поражением внутренних органов вирусной и/или хламидийной инфекцией	403
Основная литература	404
Глава 11. Синдром хронической усталости	412
Основная литература	439
Глава 12. Актуальные проблемы социально значимых инфекци- онных заболеваний на примере ВИЧ-инфекции (Е. С. Белозе- ров, А. Ю. Ковеленов)	445
12.1. Этиология ВИЧ-инфекции	459
12.2. Эпидемиология ВИЧ-инфекции	468
12.3. Патогенез ВИЧ-инфекции/СПИДа	485
12.4. Клинические проявления ВИЧ-инфекции/СПИДа	491
12.4.1. Классификации ВИЧ-инфекции	491
12.4.2. Клиническая картина ВИЧ-инфекции/СПИДа	501
12.4.3. Органопатология у больных ВИЧ-инфекцией/СПИДом	512
Поражения кожи и слизистых оболочек	512
Лимфопролиферативный синдром	519
Патология системы кроветворения	520
Поражение нервной системы	523
Поражения глаз	533
Поражения респираторного тракта	534
Поражение мочеполовой системы	539
Гепатиты как коинфекция ВИЧ-инфекции	542
Опухоли	544
12.5. Диагностика ВИЧ-инфекции	551
12.6. Комплексное лечение больных ВИЧ-инфекцией на разных стади- ях заболевания и медикаментозная профилактика заболевания	556
12.6.1. Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции	556
12.6.2. Критерии назначения АРВТ при ВИЧ-инфекции	562
12.6.3. Критерии эффективности терапии ВИЧ-инфекции и измене- ние схем лечения	565
12.6.4. Основные схемы антиретровирусной терапии	567
12.6.5. Контроль эффективности АРВТ	570
12.6.6. Основные причины изменения схем и отмены АРВТ	572
12.6.7. Критерии неэффективности АРВТ	572
12.6.8. Коррекция АРВТ при недостаточной эффективности или поте- ре эффективности ранее проводимого лечения	573
12.6.9. Непереносимость АРВТ и ее компонентов	573

12.6.10. Резистентность ВИЧ к АРВП	580
12.6.11. Экстренная химиопрофилактика профессионального заражения ВИЧ	580
12.6.12. Особенности проведения АРВП беременных	581
12.6.13. Рекомендации по проведению АРВП у детей	583
12.6.14. Профилактика и лечение вторичных инфекций	586
12.7. Профилактика ВИЧ-инфекции	593
12.7.1. Основные направления профилактических мероприятий при ВИЧ-инфекции	593
12.7.2. Перспективы специфической профилактики ВИЧ-инфекции	595
12.7.3. Профилактика ВИЧ-инфекции в лечебно-профилактических учреждениях	600
Основная литература	607

Глава 1. МЕДИЦИНСКАЯ ВИРУСОЛОГИЯ

Вирусы — мельчайшие возбудители инфекционных болезней. В переводе с латинского *virus* означает «яд, ядовитое начало». До конца XIX в. термин «вирус» использовался в медицине для обозначения любого инфекционного агента, вызывающего заболевание. Современное значение это слово приобрело в 1892 г., когда русский ботаник Д. И. Ивановский установил фильтруемость возбудителя мозаичной болезни табака (табачной мозаики). Он показал, что клеточный сок из зараженных этой болезнью растений, пропущенный через специальные фильтры, которые задерживают бактерии, сохраняет способность вызывать то же самое заболевание у здоровых растений. В 1898 г. голландский ботаник М. Бейеринк повторил эти опыты в расширенном варианте и подтвердил выводы Д. И. Ивановского. Он назвал «фильтрующееся ядовитое начало», вызывающее табачную мозаику, «фильтрующимся вирусом». Этот термин использовался на протяжении многих лет и постепенно сократился до одного слова — «вирус».

В 1901 г. американский военный хирург У. Рид и его коллеги установили, что возбудитель желтой лихорадки также является фильтрующимся вирусом. Желтая лихорадка оказалась первым заболеванием человека, опознанным как вирусное, однако потребовалось еще 26 лет, чтобы ее вирусное происхождение было окончательно доказано. В последующие годы количество вирусов, патогенных для человека, увеличилось до двух десятков семейств и продолжает расти в наши дни. Высокая изменчивость этих патогенов становится причиной того, что им удается преодолевать видовые барьеры, и таким образом среди людей распространяются новые вирусы, ранее патогенные только для животных (ВИЧ-инфекция, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) и пр.).

1.1. МОРФОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ

Размеры вирусов варьируют от 20 нм в диаметре (парвовирусы) до нескольких сотен нанометров в длину (филовирусы). Самые простые по строению вирусы состоят из нуклеиновой кислоты (НК) (дезоксирибонуклеиновой (ДНК) или рибонуклеиновой (РНК)), являющейся генетическим материалом (геномом) вируса, и белкового чехла, покрывающего НК и называемого капсид. НК и капсид в комплексе составляют нуклеокапсид. У некоторых вирусов НК включена в белковую оболочку, без разрушения которой высвобождение кислоты невозможно. У других вирусов спирально закрученная нить НК лежит в капсиде, как

в коробочке, и имеет возможность выйти оттуда без разрушения оболочки. Нуклеокапсид может иметь форму икосаэдра, спирали или смешанно-симметричную форму. Некоторые вирусы имеют еще и липидную оболочку (суперкапсид или пеплос), в большинстве случаев не собственную, а приобретаемую за счет цитоплазматических мембран клетки хозяина в момент прохождения через них. При наличии суперкапсида в его состав включаются вирусные белки, выступающие в роли лигандов для мембранных рецепторов клетки хозяина. Белки вирусов подразделяются на структурные, составляющие капсид или входящие в состав суперкапсида, и неструктурные, участвующие в репликации вирусного генома (ферменты, белки-регуляторы). Однако большинство вирусов не имеют ферментов вообще или в необходимом наборе и поэтому используют для своего воспроизводства клеточные энзимы.

В зависимости от формы нуклеокапсида и наличия оболочки вирусы разделяются на пять групп:

- имеющие нуклеокапсид в форме икосаэдра без оболочки (полиовирусы, аденовирусы, вирус гепатита А и др.);
- имеющие нуклеокапсид в форме спирали без оболочки (некоторые растительные вирусы; ни один из человеческих вирусов не имеет такой структуры);
- имеющие нуклеокапсид в форме икосаэдра, покрытого оболочкой (вирусы герпеса, желтой лихорадки, краснухи и др.);
- имеющие нуклеокапсид в форме спирали с оболочкой (вирусы бешенства, гриппа, парагриппа, паротита, кори и др.);
- имеющие нуклеокапсид смешанно-симметричной формы (поксвирусы).

Международная классификация вирусов берет за основу структуру вирусной частицы (вириона) и характеристики НК, входящей в ее состав (первичные признаки). В некоторых случаях при классификации учитываются особенности репликации вирусного генома (вторичные признаки).

Вирусные НК существенно отличаются от НК всех других существ, у которых генетическая информация закодирована в двуспиральной ДНК и имеется одонитевая РНК (информационная, транспортная, рибосомальная). Вирусный геном может быть представлен как ДНК, так и РНК, если речь идет о ДНК-геномных и РНК-геномных вирусах. Причем у некоторых РНК-геномных вирусов вирусная РНК может одновременно играть роль информационной РНК (иРНК). Такие вирусы называют «+»-нитевыми. РНК этих вирусов обладает инфекционными свойствами, т. е., будучи выделенной в чистом виде, способна вызывать инфекцию, подобно целому вирусу. У других вирусов, «-»-нитевых, их РНК не может выполнять функцию информационной и не способна сама по себе вызвать инфекцию. Для этого необходима РНК-зависимая полимераз, которая обеспечивает синтез иРНК на матрице вирусной РНК. Последняя транспортируется в рибосому клетки и обеспечивает процесс трансляции и синтеза вирусных белков.

Структура вирусных НК весьма разнообразна. Так, ДНК-геномные вирусы могут иметь ДНК разных видов:

- классическую двунитевую (аденовирусы, герпесвирусы);
- двунитевую линейную с замкнутыми концами (вирус натуральной оспы);
- двунитевую линейную с одним или несколькими разрывами;
- двунитевую, у которой внешняя нить замкнута в кольцо, а у внутренней $1/3$ отсутствует (гепадновирусы);
- уникальную линейную одонитевую (парвовирусы).

РНК в РНК-содержащих вирусах также имеет различную структуру, выделяют следующие разновидности:

- классическая однонитевая линейная (пикорнавирусы, тогавирусы, парамиксовирусы, рабдовирусы);
- однонитевая фрагментированная (ортомиксовирусы, буньявирусы);
- две нити, идентичные друг другу, диплоидный геном (ретровирусы);
- двунитевая фрагментированная (реовирусы).

По химическому составу вирусные НК сходны с клеточными, состоят из тех же нуклеотидов, но отличаются метилированным урацилом. Характеристика наиболее актуальных для человека вирусов представлена в табл. 1.1.

Таблица 1.1

**Характеристика основных семейств вирусов,
патогенных для человека и животных**

Семейство	Форма нуклеокапсида	Оболочка	Размер вириона, нм	Вирусная полимераз	Представитель
<i>ДНК-геномные вирусы (однонитевые)</i>					
Парвовирусы	В виде икосаэдра	—	20	—	Аденоассоциированные вирусы (способны к размножению только в присутствии аденовирусов), человеческий парвовирус В19
<i>ДНК-геномные вирусы (двунитевые)</i>					
Гепадновирусы	В виде икосаэдра	+	42	+	Вирус гепатита В (HBV)
Паповавирусы	В виде икосаэдра	—	40—60	—	Полиомавирусы вызывают опухоли у животных Папилломавирусы вызывают образование бородавок, некоторые виды ассоциированы с повышенным риском рака шейки матки
Аденовирусы	В виде икосаэдра	—	80	—	Более 40 серотипов, патогенны для человека
Герпесвирусы	В виде икосаэдра	+	190	—	Вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV-1, -2), вирус ветряной оспы — опоясывающего лишая, цитомегаловирус (CMV), Эпштейна — Барр вирус (EBV), В-лимфотропный вирус человека (HBLV)
Поксвирусы	Смешанного типа	+	200 × 350	+	Вирусы натуральной оспы, осповакцины, оспы коров и др., имеющие собственный суперкапсид

Таблица 1.1 (продолжение)

Семейство	Форма нуклеокапсида	Оболочка	Размер вириона, нм	Вирусная полимераз	Представитель
<i>РНК-геномные вирусы («+»-нитевые)</i>					
Пикорнавирусы	В виде икосаэдра	—	30	—	Энтеровирусы, риновирусы, полиовирусы, вирус гепатита А, вирус ящура
Калицивирусы	В виде икосаэдра	—	35	—	Вирусы гастроэнтерита человека, вирус гепатита Е
Тогавирусы	В виде икосаэдра	+	60–70	—	Род альфавирусов — более 20 арбовирусов (вирусы восточного, западного, венесуэльского энцефаломиелита лошадей, лихорадка Чикунгунья); род рубривирусов — вирус краснухи
Флавивирусы	В виде икосаэдра	+	40–55	—	Вирусы клещевого энцефалита, омской геморрагической лихорадки, японского энцефалита, лихорадки Западного Нила, желтой лихорадки, денге, энцефалита Сент-Луи, гепатита С (HCV)
Коронавирусы	Спиралевидная	+	75–160	—	Вызывают острые респираторные заболевания (ОРЗ) у человека (по некоторым оценкам, в 10–30 % случаев)
Ретровирусы	В виде икосаэдра	+	100	+ (обратная транскриптаза)	Онковирусы животных (для человека патогенны Т-лимфотропные вирусы человека I, II (HTLV-I, -II) — вызывают Т-лимфолейкозы); возбудители медленных вирусных инфекций: меди, висна, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)
<i>РНК-геномные вирусы («-»-нитевые)</i>					
Рабдовирусы	Спиралевидная	+	60 × 180	+	Вирусы бешенства, везикулярного стоматита
Парамиксовирусы	Спиралевидная	+	150–300	+	Вирусы парагриппа (5 типов), кори, эпидемического паротита, RS-вирусы
Ортомиксовирусы	Спиралевидная	+	80–120	+	Вирусы гриппа

Таблица 1.1 (окончание)

Семейство	Форма нуклеокапсида	Оболочка	Размер вириона, нм	Вирусная полимераз	Представитель
Буньявирусы	Спиралевидная	+	95	+	<i>Hantaann</i> -вирус — возбудитель геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), вирусы геморрагической лихорадки Крым—Конго, лихорадки Рифт—Валли, калифорнийского энцефалита
Аренавирусы	Спиралевидная	+	50—300	+	Вирусы лимфоцитарного хориоменингита, геморрагической лихорадки Ласса, аргентинской, боливийской геморрагических лихорадок
Филовирусы	Спиралевидная	+	80 × 900	+	Вирусы геморрагических лихорадок Марбург, Эбола
<i>РНК-геномные вирусы (двунитевые)</i>					
Реовирусы	В виде икосаэдра	—	75	+	Ротавирусы вызывают острые гастроэнтериты; арбовирусы — лихорадку Кемерово, колорадскую клещевую лихорадку
Примечание. «+» — наличие; «—» — отсутствие.					

1.2. СТРАТЕГИИ РАЗМНОЖЕНИЯ

Процесс размножения вирусов в клеточной среде имеет ряд последовательных стадий:

- прикрепление;
- внедрение;
- «раздевание» вириона;
- транскрипция;
- трансляция;
- репликация;
- сборка;
- высвобождение.

Взаимодействие между вирусом и клеткой-мишенью начинается с прикрепления вирусной частицы к рецептору на поверхности клетки. Вирусы используют те же рецепторы, через которые в клетку проникают вещества (ферменты, гормоны и проч.), необходимые для ее жизнедеятельности. Количество таких рецепторов на поверхности клетки колеблется от 10^4 до 10^5 . Они имеют разную химическую структуру. Один вирион взаимодействует сразу с несколькими рецепторами.

Каждое семейство вирусов проявляет тропизм к определенной группе клеток в организме хозяина. Для большинства вирусов тропизм определяется специфическими молекулярными взаимодействиями рецептора клетки и прикрепительного белка вируса.

У оболочечных вирусов прикрепительные белки входят в состав суперкапсида (например, гемагглютинин у вируса гриппа, гликопротеин gp120 у вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)). Безоболочечные вирусы содержат эти белки в составе капсида.

Внедрение вирусов в клетку осуществляется двумя путями: посредством слияния вирусной и клеточной оболочек (при этом прикрепительные белки вируса выступают в роли белков слияния) или путем виропексиса. Виропексис является частным случаем рецепторного эндоцитоза и означает, что вирион попадает внутрь клетки в результате инвагинации участка плазматической мембраны и образования вакуоли (эндосомы). Выход вириона из вакуоли происходит путем слияния мембран вируса и вакуоли или разрушения мембраны эндосомы.

Для того чтобы начался процесс репликации вируса, необходимо освобождение НК от белковой оболочки. Этот процесс получил название «раздевание вириона». С момента разоблачения вирус теряет возможность выходить из клетки, начинается так называемая фаза *eclipse*, которая продолжается до наработки дочерних вирусных частиц.

Процесс синтеза новых вирусных частиц в клетке имеет различия в зависимости от природы вируса. У вирусов, содержащих ДНК, на первом этапе необходима репликация (удвоение) вирусной НК. Большинство вирусов (парвовирусы, паповавирусы, аденовирусы, герпесвирусы) для этого используют ДНК-зависимую РНК-полимеразу клетки хозяина. Поскольку это ядерный фермент, то для получения доступа к нему вирус должен проникнуть в ядро клетки. На нити вирусной ДНК происходит построение иРНК, которая выходит из ядра и направляется на рибосомы клетки, где осуществляется синтез белков вирусной частицы.

Поксвирусы имеют собственную РНК-полимеразу, поэтому им нет необходимости внедряться в ядро клетки. Процесс их репликации осуществляется в цитоплазме.

У РНК-содержащих вирусов, имеющих РНК в виде «+»-нити, она же может выступать в роли иРНК и сразу же после внедрения в клетку приступать к процессу трансляции вирусных белков (например, пикорнавирусы, тогавирусы, флавивирусы).

Для репликации вирусов, содержащих «-»-нитевую РНК, необходима РНК-зависимая РНК-полимераза, которая катализирует построение комплементарной плюс-нити. Клетки-эукариоты не имеют подходящего фермента, поэтому эти вирусы несут в себе собственную РНК-полимеразу. Построение вирусных белков становится возможным только после образования «+»-нити РНК, которая выступает в роли иРНК (в качестве примера можно указать вирусы гриппа, кори, эпидемического паротита, бешенства).

Двунитевая РНК (реовирусы) также не может выполнять функцию иРНК. Поэтому у этих вирусов в составе вириона имеется РНК-зависимая РНК-полимераза.

Совершенно отлично от других вирусов протекает процесс репликации у ретровирусов. Несмотря на то что эти вирусы содержат плюс-нитевую РНК, она не используется в качестве иРНК, а служит шаблоном для обратной транскрип-

ции вирусной РНК в ДНК. Для осуществления этого действия необходим фермент обратная транскриптаза, которого нет у животных клеток, поэтому ретровирусы имеют его в своем составе.

Белковосинтезирующая система клеток-эукариотов работает по принципу «одна иРНК — один белок». Вирусам же необходимо несколько белков для построения вириона. Решается эта проблема ими по-разному. Первый вариант: некоторые вирусы самостоятельно дробят собственную РНК на несколько частей или используют для этого ферменты клетки хозяина. Второй вариант: синтез на собственной РНК одного большого белка (полипротеина), который затем разрезается протеазами на необходимое количество структурных белков (пикорнавирусы). Третий вариант: наличие у вирусной РНК специфической способности связывания с рибосомами клетки в нескольких местах.

Поскольку процесс размножения вирусов идет очень быстро и в клетке накапливается большое количество дочерних частиц, значительно возрастает вероятность изменений исходного генетического материала, которые могут возникать вследствие как мутаций, так и рекомбинаций.

Мутации могут иметь следующее происхождение:

- ошибки в процессе вирусной репликации (спонтанные мутации);
- мутации, обусловленные воздействием физических и химических факторов.

Необходимо отметить, что ДНК-содержащие вирусы генетически более стабильны, чем РНК-содержащие. Это связано с тем, что клетка-эукариот имеет больше возможностей для коррекции дефектов ДНК, чем РНК.

Мутации могут иметь точечный характер (замена одного основания другим) или быть результатом вставки-удаления того или иного фрагмента НК. Приведем результаты некоторых видов фенотипических мутаций:

- мутанты, способные размножаться только в определенных условиях (например, мутант может расти при температуре 31 °С и не растет при температуре 39 °С, тогда как рост «дикого» штамма не зависит от температуры; мутант не растет на клетках одного типа определенной разновидности, в то время как «дикий» штамм прекрасно размножается на всех клетках);

- мутанты с измененной патогенностью, которые выявляются при сравнительном исследовании цитопатического эффекта на культуре клеток;

- лекарственно устойчивые мутанты;

- мутанты с неполным набором белков (например, *in vitro* можно выделить жизнеспособный HSV без фермента тимидин киназы, наличие которого является необходимым для развития инфекционного процесса в нервных клетках *in vivo*);

- мутанты, которые лучше, чем исходный штамм, переносят высокую температуру, являются более вирулентными (лихорадка не оказывает на них подавляющего эффекта);

- аттенуированные мутанты (менее вирулентные), вызывающие в той же дозе значительно менее выраженные клинические проявления заболевания.

Рекомбинации — это обмен генетической информацией между двумя геномами.

Классические рекомбинации заключаются в разрыве ковалентных связей НК, замене ее участка на другой с последующим восстановлением разорванных связей. Рекомбинации характерны для ДНК-содержащих вирусов, для тех РНК-содержащих, у которых репликация проходит через фазу ДНК (ретровирусов). У других РНК-геномных вирусов рекомбинации встречаются очень редко.

Вероятно, это обусловлено тем, что животные клетки не имеют ферментов для рекомбинации РНК.

У РНК-содержащих вирусов, имеющих сегментированный геном (к ним относятся ортомиксовирусы, реовирусы, аренавирусы, буньявирусы), возможен другой, неклассический, вариант рекомбинаций. В случае если одна и та же клетка инфицируется двумя генетическими вариантами вируса, в процессе их репликации вероятно возникновение потомства, получившего сегменты от разных родителей. Новое потомство обладает свойствами обоих родителей.

Комплементация — это взаимодействие вирусов не на генетическом, а на функциональном уровне посредством взаимозамещения недостающих функций у вирусов с мутациями различных генов. Например, если мы возьмем два мутантных штамма с чувствительностью к повышенной температуре (по разным генам), ни один из них не будет способен к росту при данной температуре. При инфицировании клетки обоими штаммами каждый из них восполнит дефектную функцию другого, тем самым обеспечив возможность репликации. Однако дочерние вирионы будут иметь те же самые мутации и сохраняют температурную чувствительность.

Мутанты, имеющие мутации одного и того же гена, как правило, не способны к комплементации. Этот факт используется в прикладной генетике для выяснения, имеются ли мутации в одном и том же или различных генах, а также определения минимального количества генов, ответственных за ту или иную функцию вируса.

Реактивация — это возможность вирусов восстанавливать свои функции после инактивации (например, ультрафиолетом) при условии массивного заражения клетки, т. е. проникновения в клетку большого количества вирусных частиц. В этом случае может иметь место как комплементация, так и рекомбинация. Вначале способность к репликации восстанавливается за счет взаимозамещения утраченных функций, в процессе же репликации и накопления дочерних вирионов возможны рекомбинации с формированием новых геномов, иногда происходит и регенерация «дикого» штамма.

Дефектные вирусы — это вирусы, у которых отсутствует полный набор генов, необходимый для их самостоятельного воспроизведения, поэтому они нуждаются в вирусах-помощниках, обеспечивающих выполнение отсутствующих функций. Так, дефектные вирусы не имеют полимеразы и для репликации собственного генома используют полимеразу вируса-помощника.

Примерами дефектных вирусов являются некоторые ретровирусы, обладающие способностью к копированию последовательности клеточного генома, но утратившие определенные вирусные функции. Их репликация возможна только в присутствии близкородственных вирусов в качестве помощников. Некоторые дефектные вирусы могут использовать для своего воспроизводства неродственные вирусы. Так, вирус гепатита D (РНК-геномный вирус) не кодирует собственный оболочечный протеин, а использует оболочку HBV (ДНК-геномный вирус).

В некоторых случаях репликация вирусов-помощников протекает более эффективно в присутствии дефектных вирусов. Этот феномен получил название **интерференции**, а вирусы, его вызывающие, известны как дефектные интерферирующие частицы. Возможно, этот процесс способен модулировать естественное течение инфекционного процесса.

Кроме генетического, у вирусов возможно фенотипическое смешивание, которое не затрагивает их генетический материал, а касается только компонентов белковой оболочки. Фенотипическое смешивание происходит при инфицирова-

нии клетки двумя различными вирусами, потомство может получить компоненты белковой оболочки от обоих родителей. Поэтому дочерние вирионы могут быть идентифицированы по родительскому геному, но не по белкам капсида. Фенотипическое смешивание может иметь место как у генетически близкородственных вирусов, например различных представителей пикорнавирусов, так и у неродственных, например рабдо- и парамиксовирусов. В последнем случае процесс смешивания облегчается благодаря наличию у обоих вирусов спиралевидного нуклеокапсида. Возможны варианты полной замены оболочки одного вируса на оболочку другого. Этот вид фенотипического смешивания получил название **псевдотип**, или псевдовирион. Например, РНК ретровируса покрывается оболочкой рабдовируса. Образующиеся псевдовирионы будут иметь антигенные характеристики рабдовируса, но в инфекционном процессе станут выступать как ретровирусы и давать ретровирусное потомство.

Процесс репликации завершается сборкой вирусных частиц (вирионов), которая представляет собой упаковку вирусной НК в нуклеокапсид. Вслед за этим, возможно, наступит фаза созревания (накопления вирионов). Все белки нуклеокапсида зрелой вирусной частицы являются структурными. Неструктурные белки — это вирусные белки, обнаруживаемые в инфицированной клетке, но не упакованные в вирион.

Высвобождение вирусов из клетки может происходить двумя путями: посредством ее лизиса или отпочковывания вирионов. Отпочковывание не приводит к гибели клетки и поэтому вирусы, обладающие этим свойством, могут обусловить развитие персистирующей инфекции. Не все высвобождающиеся вирусные частицы инфекционны, т. е. способны вызвать инфекционный процесс. Соотношение инфекционных и неинфекционных частиц зависит от вида вируса и условий, в которых происходит его размножение.

1.3. ВЛИЯНИЕ ВИРУСОВ НА СОСТОЯНИЕ КЛЕТКИ

Вирусная инфекция может вызвать разнообразные процессы в клетке хозяина: угнетение синтеза НК и белка, изменение архитектуры ее цитоскелета, целостности цитоплазматических мембран и пр. Одним из результатов взаимодействия вируса и клетки может быть ее запрограммированная клеточная гибель (апоптоз). Со стороны организма этот ответ является защитным, направленным на ограничение размножения вируса и предотвращения выраженной воспалительной реакции в инфицированной ткани. Многие вирусы способны индуцировать или ингибировать апоптоз инфицированной клетки. Проявление того или иного влияния зависит от вида вируса и продолжительности его инфекционного цикла. Вирусам, у которых инфекционный цикл успевает завершиться до развития апоптоза клетки, нет необходимости проводить его ингибирование. У других вирусов стимуляция клеточного апоптоза нужна для соблюдения баланса между литической и персистирующей инфекцией. В целом РНК-геномные вирусы, включая ВИЧ, вирусы гриппа, кори, полиовирусы, реовирусы индуцируют апоптоз, в то время как ДНК-геномные (аденовирусы, герпесвирусы, папилломавирусы, поксвирусы) кодируют белки, блокирующие апоптоз.

В конечном итоге влияние на апоптоз является эволюционно-приспособительным механизмом регуляции численности популяции вирусов и сохране-

ния их как вида. Для выполнения последней задачи ни один паразит не может быть слишком опасным для своего основного хозяина, в котором размножается. В противном случае это привело бы к полному исчезновению хозяина как биологического вида, а вместе с ним и самого возбудителя. В то же время любой патогенный организм не сможет существовать как биологический вид, если у его основного хозяина слишком быстро и эффективно развивается иммунитет, подавляющий репродукцию возбудителя. Поэтому вирус, вызывающий острое и тяжелое заболевание у животных какого-либо вида, обычно имеет еще и другого хозяина. Размножаясь в последнем, вирус не наносит животному, как представителю вида, существенного вреда, однако такое относительно безвредное сосуществование поддерживает циркуляцию вируса в природе. Так, например, вирус бешенства в природе сохраняется среди грызунов, для которых заражение этим вирусом не является смертельным. Природным резервуаром для вирусов лошадиных энцефалитов, особо опасных для лошадей и человека, являются птицы. Эти вирусы переносятся кровососущими комарами, причем вирус размножается без существенного вреда для комара. Иногда вирусы могут передаваться насекомыми пассивно, однако чаще всего они репродуцируются в переносчиках.

Многие вирусы не способны долго сохраняться в природе, если расселение вида-хозяина отличается низкой плотностью. Поэтому весьма вероятно, что некоторые вирусы в процессе эволюции человека возникли позже, с появлением городских и сельских поселений, в результате тесного контакта человека с домашними животными. Предполагается, что вирус кори первоначально существовал среди собак (как возбудитель лихорадки), а натуральная оспа человека могла появиться в результате адаптации вируса оспы коров или мышей к новым хозяевам. К более «свежим» примерам эволюции вирусов можно отнести ВИЧ-инфекцию, ТОРС, птичий грипп.

1.4. ОБЩИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЧЕРТЫ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Инфекционный процесс развивается в результате взаимодействия вируса с организмом хозяина. Его проявления зависят, с одной стороны, от инфекционных свойств вируса, заражающей дозы, путей заражения, а с другой — от эффективности защитных барьеров организма.

Патогенез вирусной инфекции проходит следующие этапы:

- внедрение в организм;
- первичная репликация;
- распространение;
- клеточный и тканевой тропизм;
- вторичная репликация;
- гибель клетки или персистенция;
- иммунный ответ организма.

Вирус может проникнуть в организм различными путями: в воздушно-капельном аэрозоле, с загрязненной фекалиями водой или пищей, с жидкостями или тканями инфицированного организма (кровью, слюной, мочой, спермой, трансплантированными органами и пр.), в результате укусов насекомых или животных, от матери к ребенку через инфицированную плаценту, родовые пути,