

ВОЗ: доклад о состоянии здравоохранения в мире, 2007

Каждый день в мире от острых кишечных
инфекций погибает

500

взрослых людей,

и **4300**

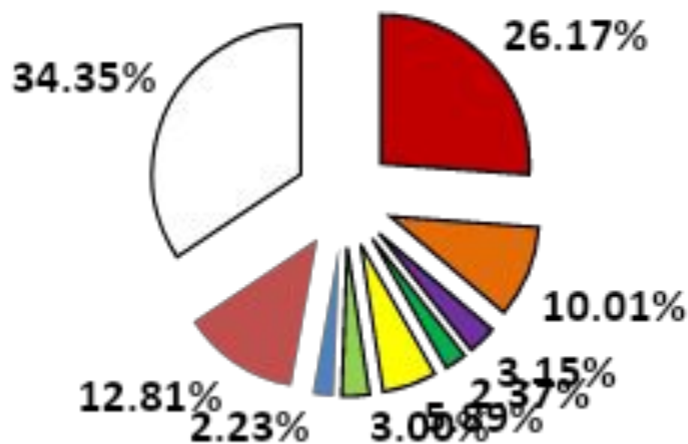
детей



Данные Госсанэпиднадзора РФ

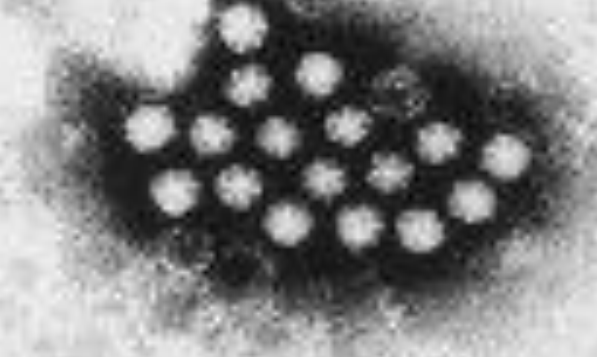
www.fscgen.ru	Январь-декабрь 2010 г		Январь-декабрь 2011 г	
	Всего (На 100 тыс)	до 14 лет	Всего (На 100 тыс)	до 14 лет
ОКИ и пищевые токсикоинфекции установленной этиологии	223303 (157,3)	173171 (826,3)	213444 (150,4)	166730 (784,7)
ОКИ и пищевые токсикоинфекции неустановленной этиологии	570531 (401,9)	316155 (1508,5)	496967 (350,2)	278577 (1311,2)

Этиологическая структура ОКИ в Новосибирске, 2005-2008 гг.



- ротавирусы
- норовирусы
- аденовирусы

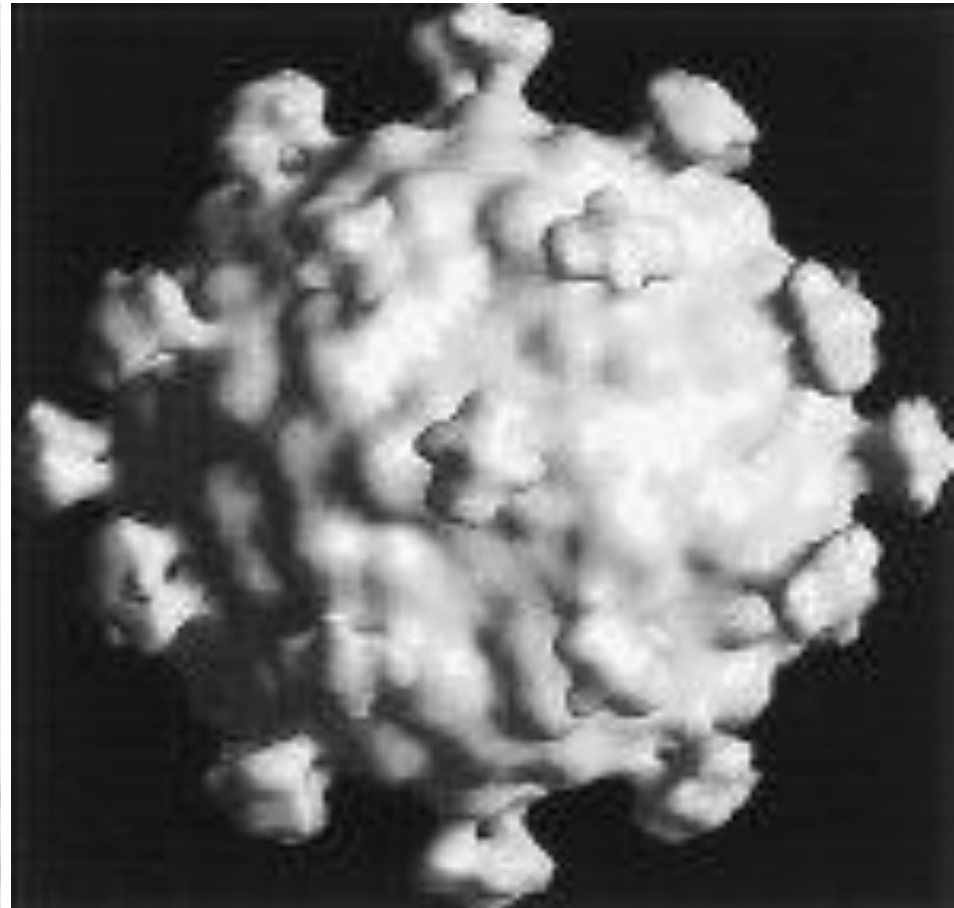
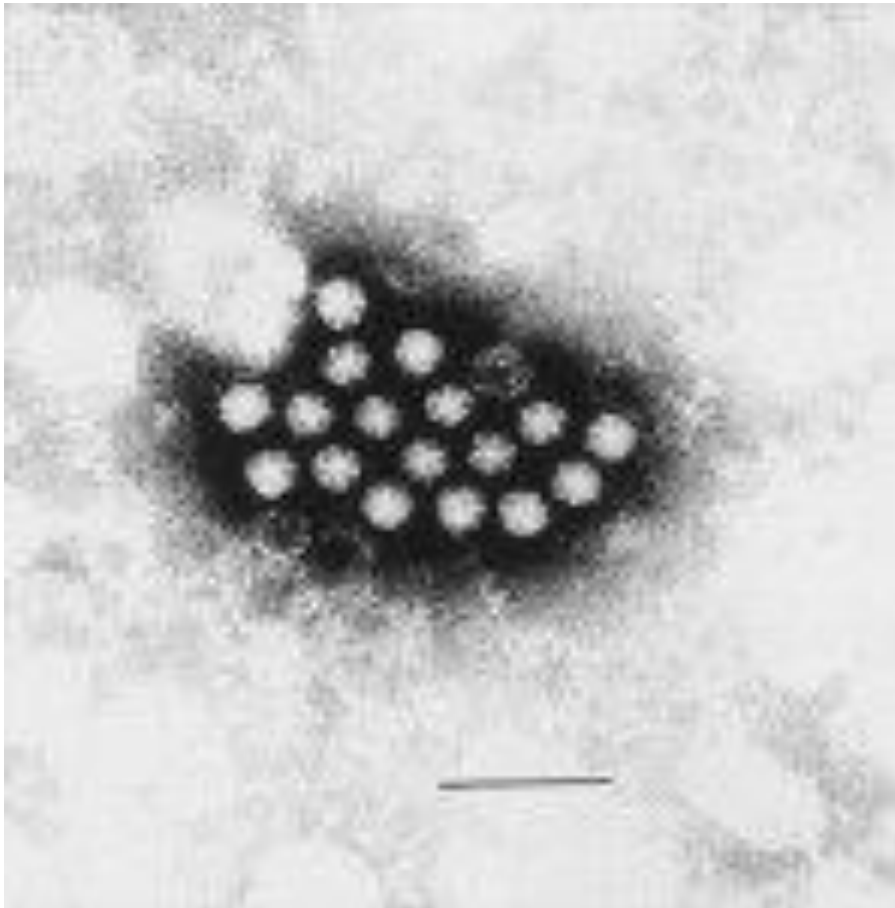
Данные получены в ГНЦ ВБ «Вектор», ИХБФМ СО РАН, НИЧ НГУ



Семейство Астровирусов (Astroviridae)

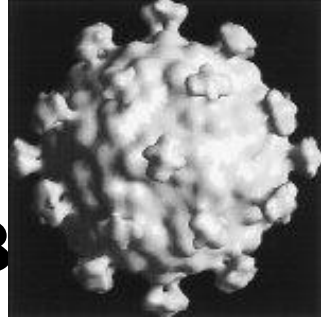
Astron - звезда, от звездчатой формы вирионов, видимых при электронной микроскопии

**Астровирусы – РНК содержащие вирусы
размером около 28нм. Фосфолипидная оболочка отсутствует,
под электронным микроскопом видна звёздчатая структура**



T. W. Lee and J. B. Kurtz.

Характеристика вирионов



- Форма - сферическая, икосаэдрическая симметрия; похож на 6-конечную звезду Давида
- Размеры (диаметр) - 27-34 нм, в зависимости от источника выделения и способа культивирования
- Липидная оболочка - отсутствует
- Звездчатые структуры присутствуют лишь у 10% вирионов, видимых при ЭМ

Характеристика вирионов (2)

- Инфекционность - нечувствительны к органическим растворителям (хлороформ) и детергентам (ионным, неионным и цвиттерионным).
- Устойчивы в интервалах pH, начиная с pH=3,0, и до 7,0.
- Содержат 3 вирионных белка.

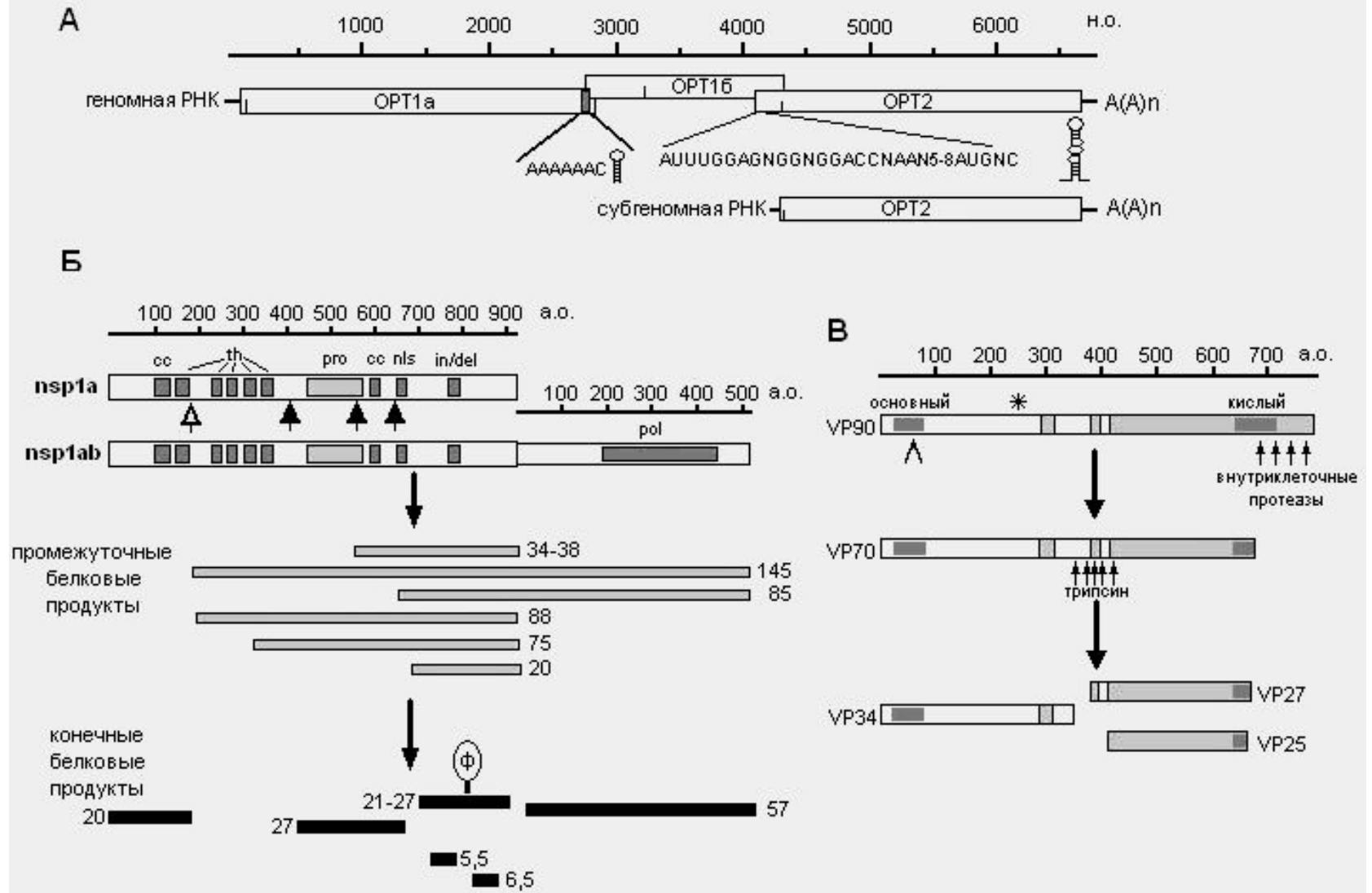
История

- **Астровирусы были открыты Madeley and Cosgrove в 1975 г при исследовании фекальных экстрактов больных гастроэнтеритом методом прямой электронной микроскопии.**
- **Важной вехой в изучении астровирусов явилось культивирование астровирусов на культуре клеток (1981 г Lee and Kurtz)**
- **В 1984 г выделено 5 серотипов астровирусов (Lee, Kurtz)**
- **Конец 80х годов ознаменовался разработкой ИФА для диагностики астровирусного АГ в фекалиях (Herrmann J E, Nowak N.A, Perron-Henry D.M)**
- **В 1993 г астровирусы были выделены в отдельное семейство Astroviridae (Monroe SS, Jiang B, Stine SE 1993)**

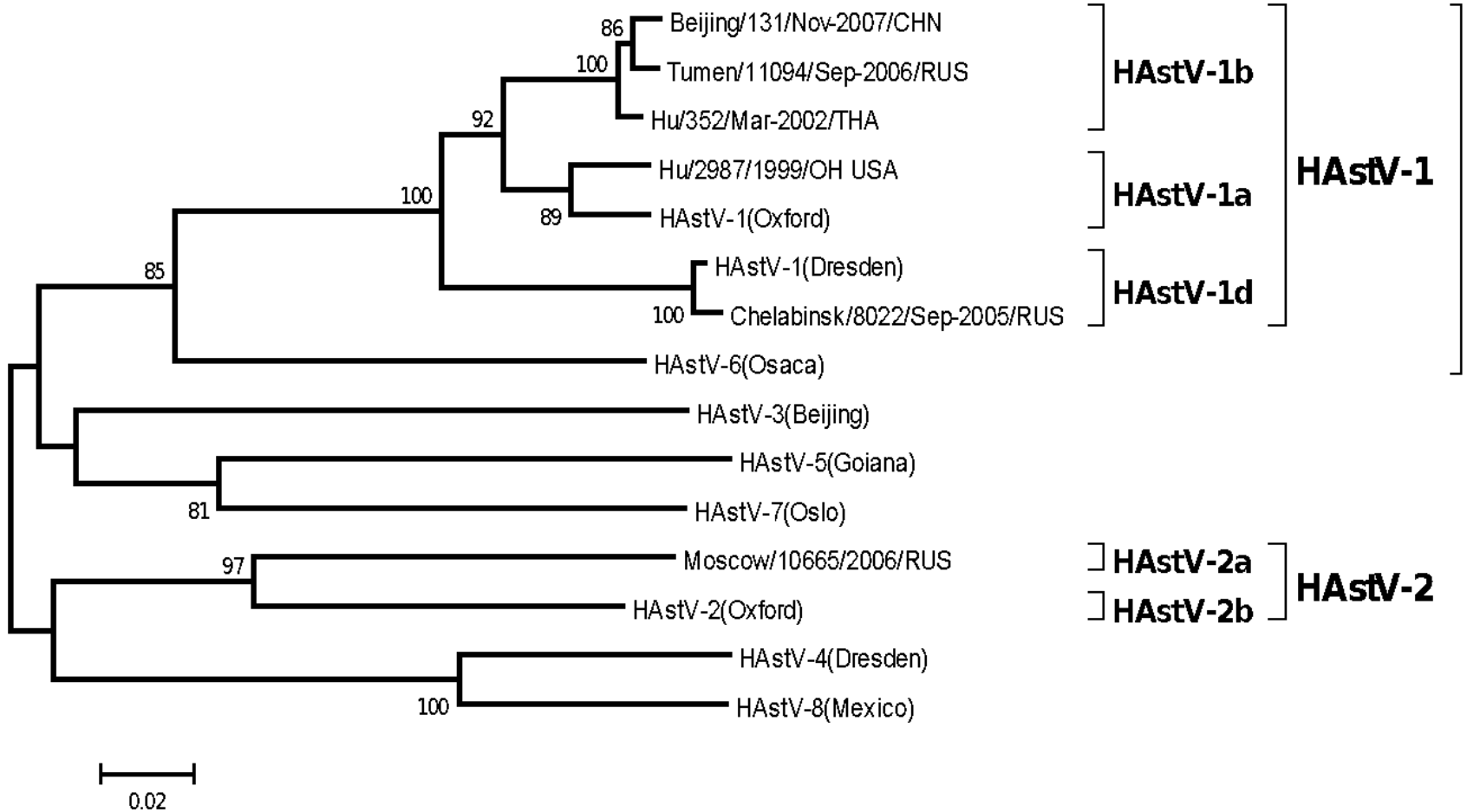
Family Astroviridae

- **Genus Mamastrovirus**
 - Bovine astrovirus types 1,2
 - Human astrovirus (1-8)
 - Ovine astrovirus
 - Porcine astrovirus
 - Mink astrovirus
 - Feline astrovirus
- **Genus Avastrovirus**
 - Duck astrovirus
 - Turkey astrovirus types 1.2
 - Avian nephritis virus 1
 - Avian nephritis virus 2

Организация генома астровирусов



Классификация астровирусов человека



Эпидемиологические особенности по литературным данным

- **Астровирусы распространены по всему миру. Источником инфекции является человек с клинически выраженной или бессимптомной формами заболевания. Носительство астровирусной инфекции не доказано. Передаются астровирусы посредством фекально-орального механизма передачи, возможен также контактно-бытовой механизм. Заражение происходит при употреблении контаминированной воды, продуктов питания. Астровирусная инфекция преимущественно поражает детей, пожилых людей и лиц с иммунодефицитом. Среди причин вирусного гастроэнтерита у детей до 5 лет астровирусная инфекция занимает второе место после ротавирусов (Glass 2000; A. Palombo, F. Bishop 1996; O.Giordano, L. Ferreyra 2001) .**
- **Пик заболеваемости регистрируется зимой в регионах с умеренным климатом и в сезон дождей в странах с тропическим климатом.**

Особенности клинической картины по литературным данным

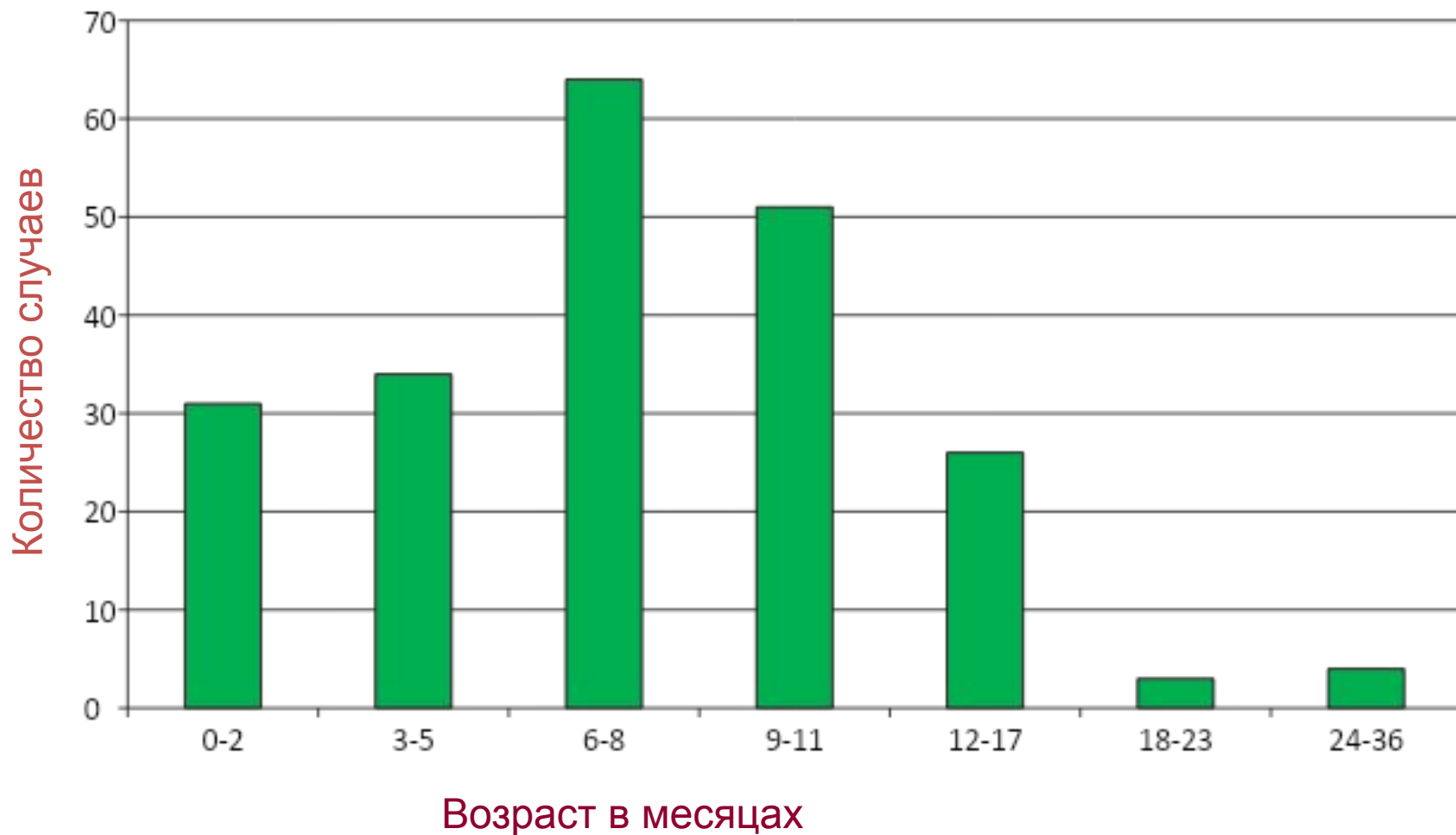
- Инкубационный период астровирусной инфекции составляет 3-4 дня.
- Клиническая картина характеризуется:
 - диареей,
 - рвотой,
 - абдоминальной болью,
 - субфебрильной лихорадкой,
 - астеническим синдромом.

Длительность заболевания 2-3 дня, характерно циклическое течение.

Методы диагностики

- Вирусологический
- Серологический (либо наличие антигена, либо наличие антител к антигену)
- Электронная микроскопия
- ОТ-ПЦР

Возрастное распределение



Данные получены в ГНЦ ВБ «Вектор», ИХБФМ СО РАН, НИЧ НГУ

Лечение

Только симптоматическое:
регидратация и диета

Иммунитет

Стойкий

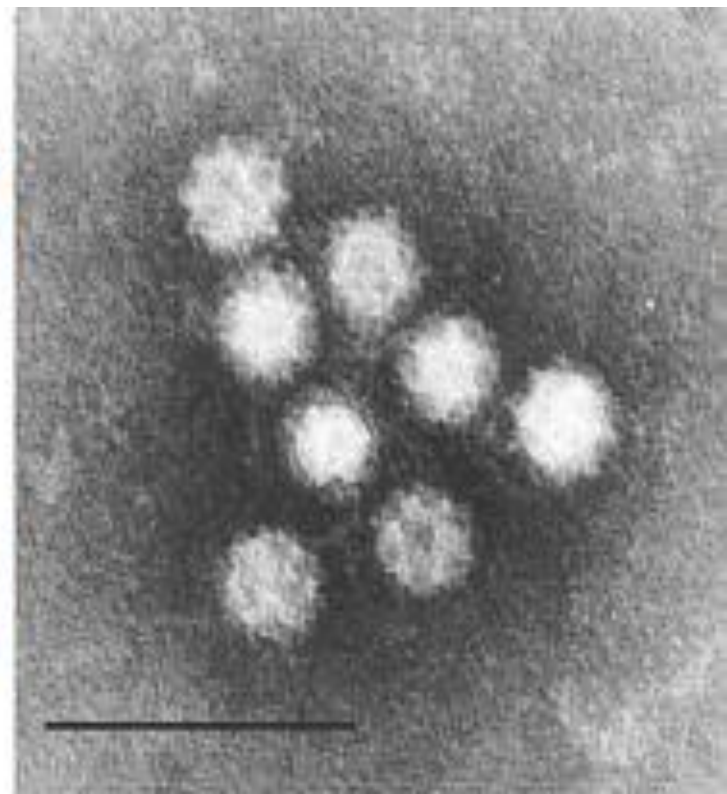
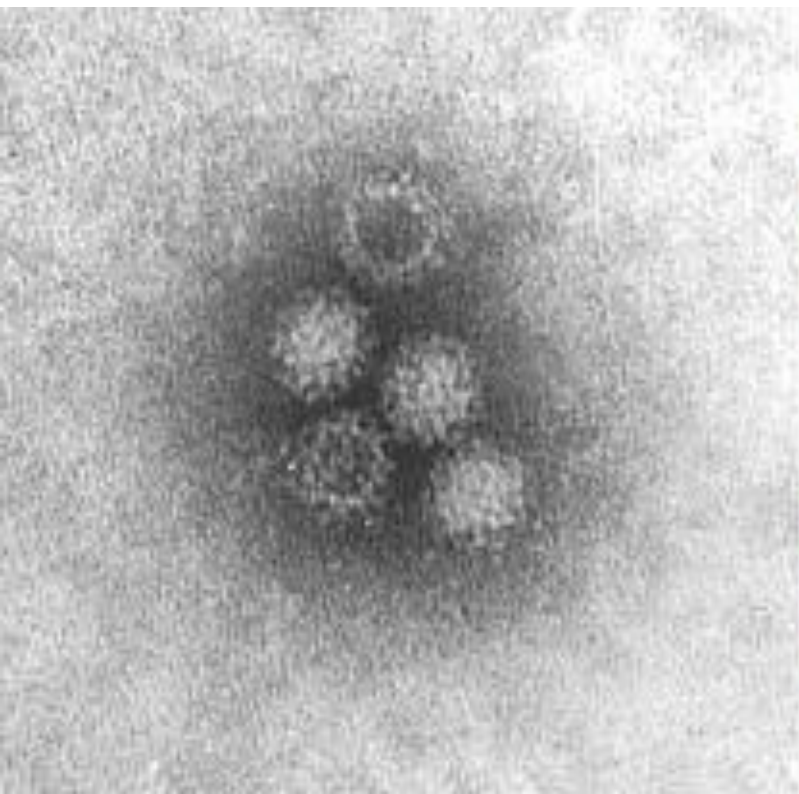
Вакцины

Пока не разработаны

Семейство Калицивирусов (Caliciviridae)

Calix - чаша, от чашевидных впадин,
видных в ЭМ

Калицивирусы при электронной микроскопии



Характеристика вирионов

- Форма - сферическая, икосаэдрическая симметрия; похож на 6-конечную звезду Давида
- Размеры (диаметр) - 35-39 нм
- Липидная оболочка - отсутствует
- Способ проникновения в клетку - пока не изучен, скорее всего - эндоцитоз
- Репликация - в цитоплазме
- Сборка вирионов, локализация - пока не изучены
- Выход из клетки - секреторными путями, экзоцитоз

Характеристика вирионов (2)

- Инфекционность - нечувствительны к органическим растворителям (хлороформ) и детергентам (ионным, неионным и цвиттерионным).
- Устойчивы в интервалах pH, начиная с pH=4, и до 8,0.
- Содержат 2-3 вирионных белка.

История открытия

- Эпидемические гастроэнтериты с высоким уровнем повторной заболеваемости были описаны в США в 1929 г.
- Получили название "Winter vomiting disease"
- Патоген, вызывающий небактериальные гастроэнтериты, впервые обнаружен при электронной криомикроскопии в 1972 г., Dr. A. Karikian (образцы 1968 г. из Норфолка)
- Первые полные геномные последовательности - 1993 г. (Norwalk, Southampton)/

Таксономия семейства *Caliciviridae*: 4 рода

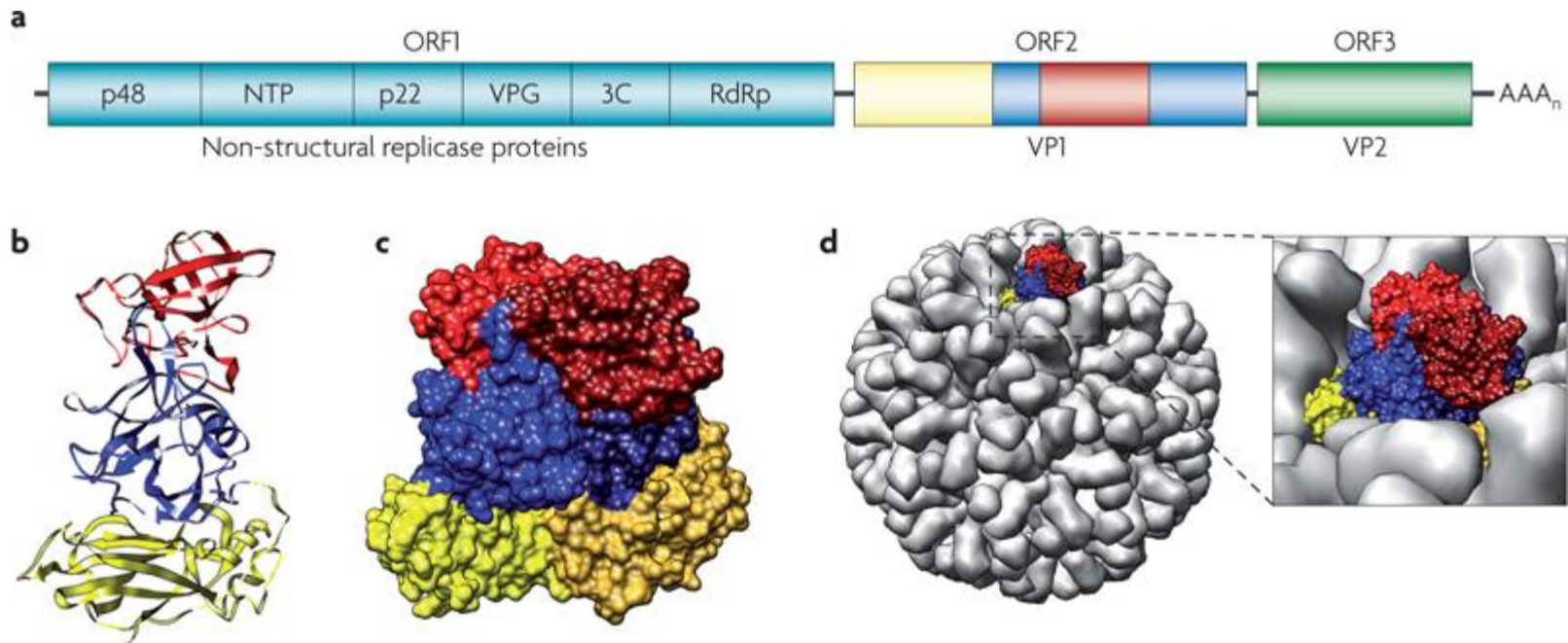
Род	Виды
Norovirus	Норовирусы человека G1, <u>G2</u> , G4 Норовирусы G3, G5
Sapovirus	Вирус гастроэнтерита человека Саппоро
Vesivirus	Вирус везикулярной экзантемы свиней
Lagovirus	Вирус геморрагической болезни кроликов
Неклассиф. вирусы	Калицивирусы собак, птиц, свиней, моржей и т. д.

Организация генома Калицивирусов

Геном - одноцепочечная +РНК, длиной от 7400 до 8300 нукл.

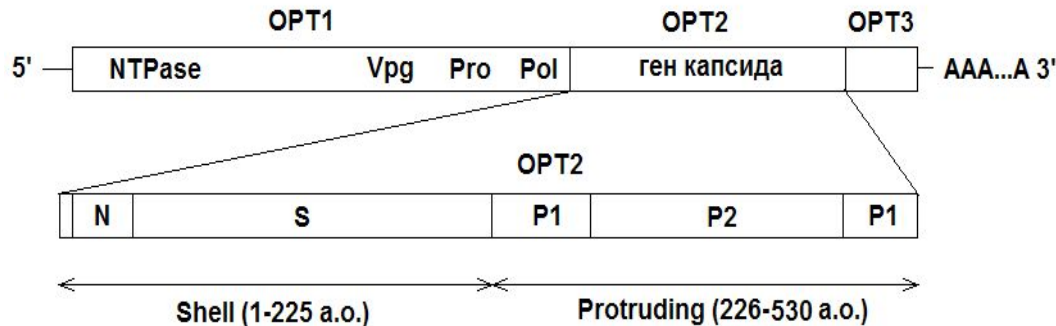
5'-NCR - 80-85 нуклеотидов, имеет ковалентно-связанный белок вместо «кэпа» - VpG.

3'-NCR - от 80 до 85 нуклеотидов, содержит полиА на 3'-конце

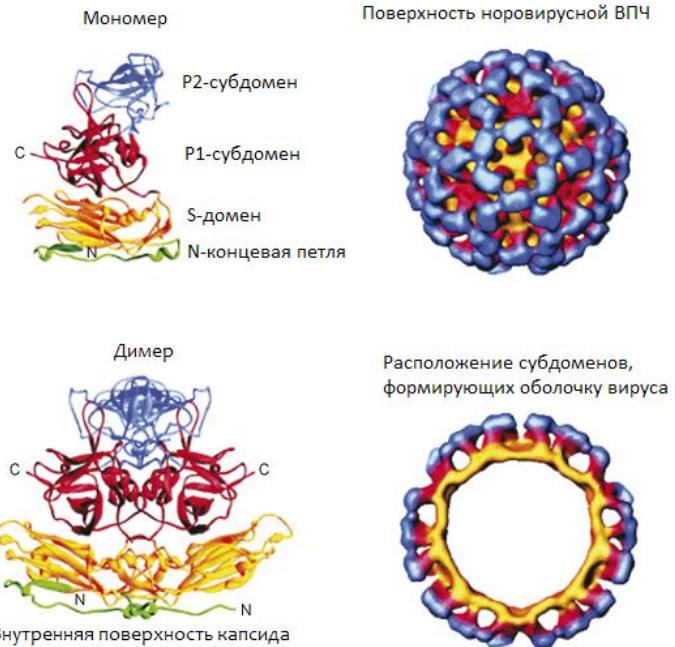


Стратегия норовирусов

Схема организации главного белка капсида норовирусов

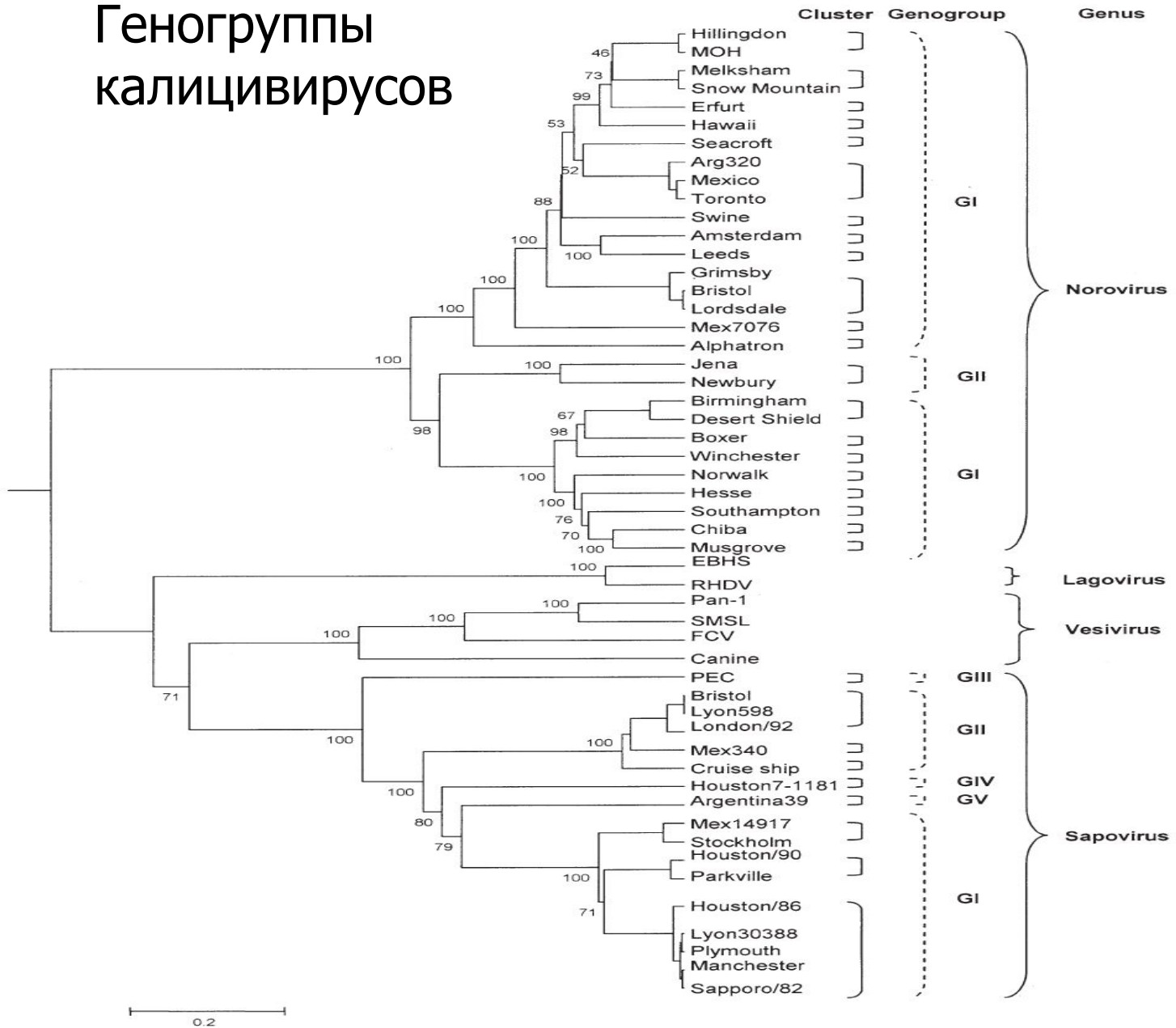


Сходство последовательностей разных изолятов норовирусов: домен S - 30%, субдомен P1 - 11%, субдомен P2 - 8%



Структура вириона норовирусов, построенная на основе крио-электронного и рентгенокристалло-графического исследования норовирусных ВПЧ. Структура вирусного белка капсида, формирующего оболочку вируса [Le Pendu et al., 2006]

Геногруппы калицивирусов



Природные хозяева, механизм передачи

- Передаются фекально-оральным путем
- Инфекционная доза очень низкая (до 10 вирионов)
- Инкубационный период - 1-2 дня
- Болезнь у человека - 1-3 дня диареи, сопровождается рвотой, лихорадкой, болями в животе и анорексией (отсутствие аппетита). Иногда случаются насморк, простуда, головная боль, чувство усталости, мышечные боли. Поэтому эту болезнь иногда называют «кишечным гриппом»
- Выздоровевший может продолжать выделять вирус от 3 дней до 2 недель
- Смерть - исключительно редка

Лабораторная диагностика

- Электронная микроскопия - вирус в фекалиях.
- ИФА - наличие антигена в фекалиях или в крови (только в острой фазе).
- ОТ-ПЦР - начиная с 1-го дня, до 3-х недель
- По наличию антител класса IgG в сыворотке крови - выявление перенесенной болезни в прошлом (2-3 месяца)

Возрастное распределение



Данные получены в ГНЦ ВБ «Вектор», ИХБФМ СО РАН, НИЧ НГУ

Лечение

Только симптоматическое:
регидратация, исключение молока

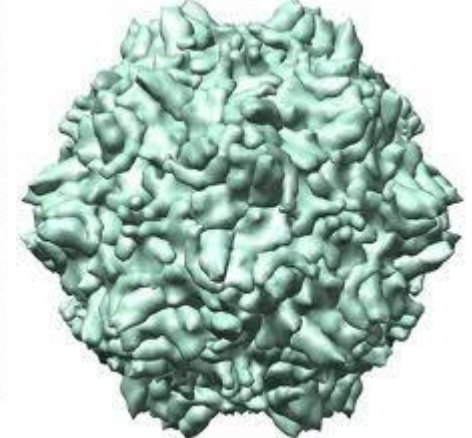
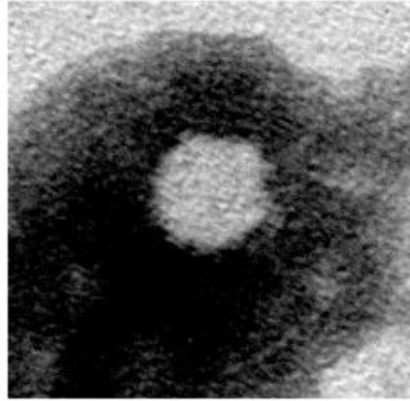
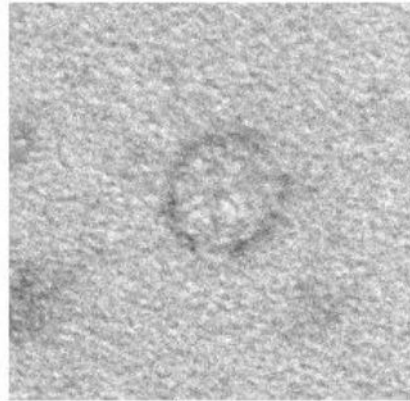
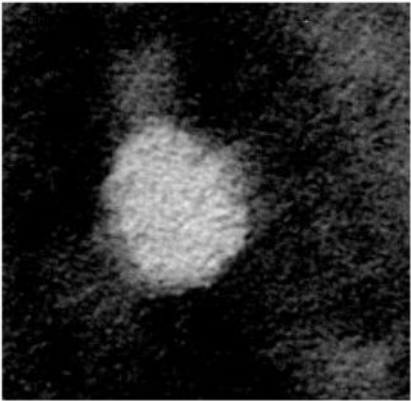
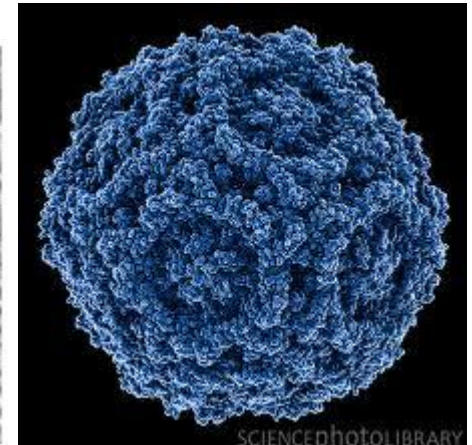
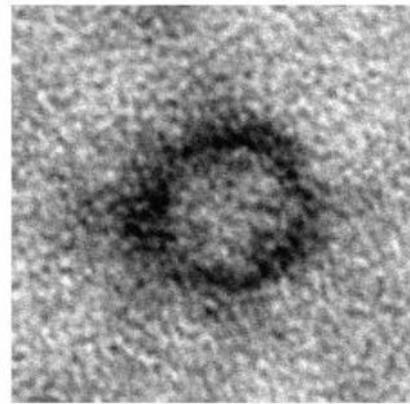
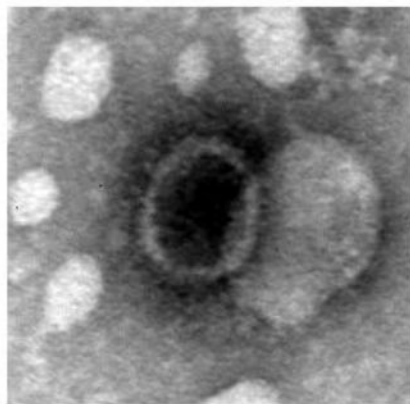
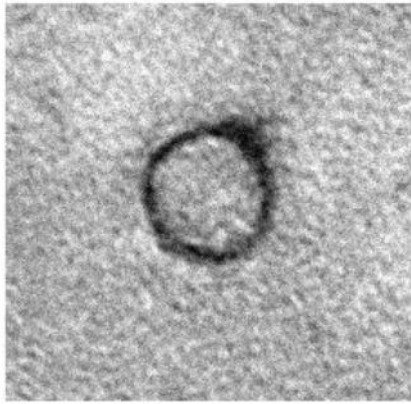
Иммунитет

Нестойкий

Вакцины

Пока не разработаны

СЕМЕЙСТВО Parvoviridae



Электронные микрофотографии получены в ИХБФМ СО РАН

Таксономическая ситуация внутри семейства

Подсемейство Parvovirinae (вирусы позвоночных)

Род Dependovirus (необходима ко-инфекция адено- или герпесвирусами)

- Адено-ассоциированные вирусы (AAV) типов 1-5 человека, птиц, коров, собак, лошадей, овец

Род Erythrovirus

- Парвовирус человека B19 и другие парвовирусы человека
- Парвовирус свинохвостых макак, парвовирус макак-резусов

Род Parvovirus

- Парвовирус собак, вирус панлейкопении кошек
- Вирус энтерита норок
- Парвовирус хомячков, парвовирусы цыплят, вирус панлейкемии кошек, H-1 парвовирус и других парвовирусы свиней и др.

Род Amdovirus

Вирус Алеутской болезни норок

Род Bocavirus

Bovine parvovirus

Canine minute virus

Human bocavirus 1 – respiratory

Human bocavirus 2-4 – in stool

Подсемейство Densovirinae (вирусы насекомых)

Род Icteravirus

Род Brevidensovirus

Род Densovirus

Род Pefudensovirus

Характеристики вирионов

- Изометрический вирион имеет сферическую форму диаметром от 21 до 26 нм с икосаэдрической симметрией.
- Не имеют липидной оболочки
- Два структурных белка VP1 и VP2 образуют вирусный капсид, который на самом деле на 95% состоит из белка VP2. При этом VP1 отличается от белка VP2 только по N-концевой части, добавлением 227 аминокислот, которые в основном локализуются снаружи вириона и доступны для связывания с антителами.
- В состав вириона входит еще и белок VP3
- Неструктурный белок NS1 по всей видимости вовлечен в вирусную репликацию, активацию транскрипции вирусных белков и индукцию апоптоза в клетках-мишенях инфекции.
- Вирионы устойчивы в интервалах pH от 3 до 9, а также довольно устойчивы к температуре, не теряя активности в течение часа при 56°C
- Вирус может быть инактивирован обработкой формалином, бета-пропиолактоном, гидроксиламином и окислителями

Геном парвовирусов

- **Линейная одноцепочечная ДНК длиной от 4 до 6,3 тысяч оснований. В вирионе может содержаться либо +-цепь, либо –цепь, а иногда – по 50%**
- **5' и 3"-концы содержат палиндромные последовательности 120-550 нуклеотидов**
- **Депендовirusы содержат одну рамку считывания, а некоторые денсовirusы - две рамки считывания: левую и правую, у бокаvirusов три рамки считывания.**
- **Левая рамка кодирует по крайней мере один неструктурный белок, а правая – два капсидных белка: VP1 и VP2**

Организация генома парвовирусов

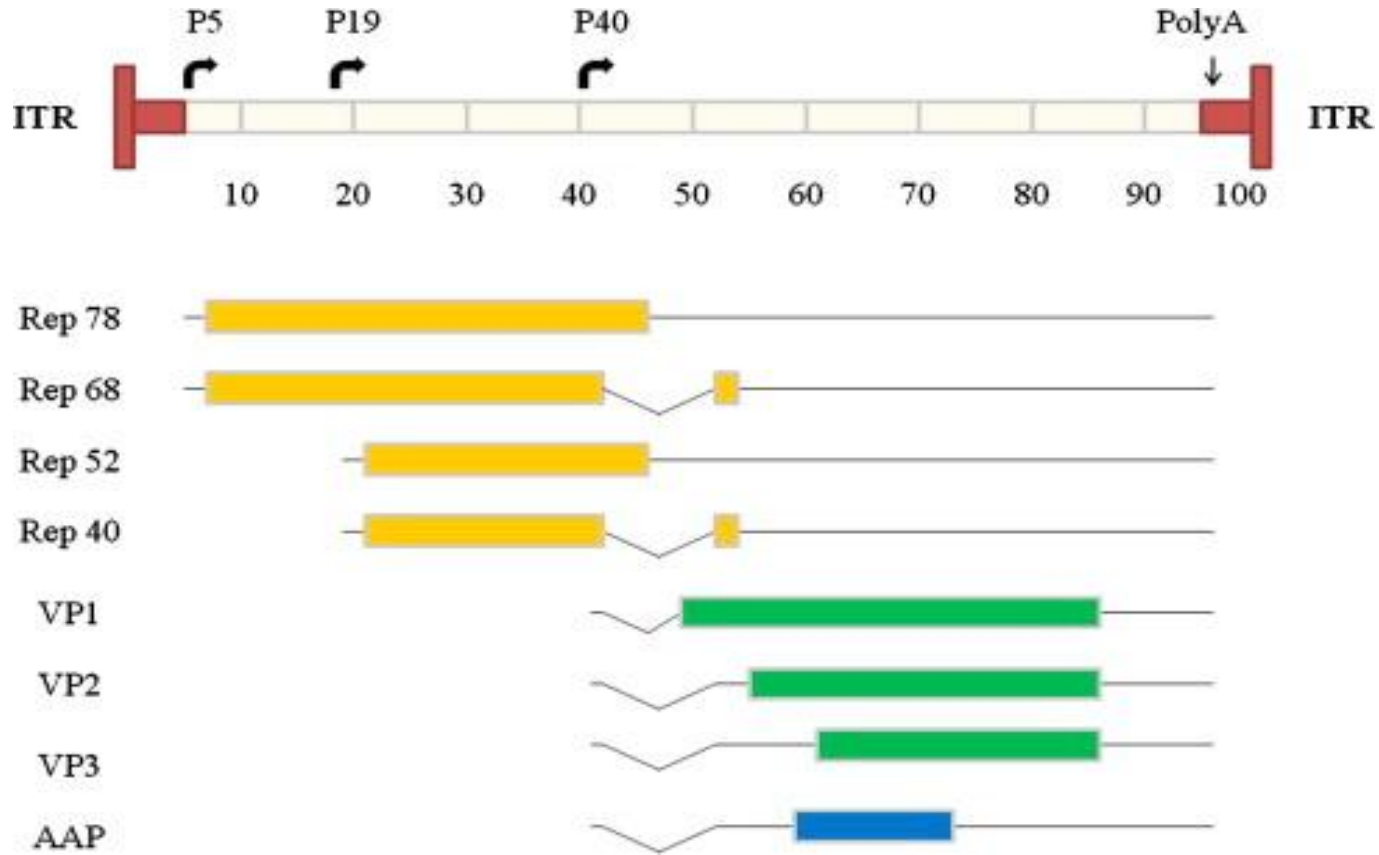


Схема приведена для адено-ассоциированного вируса

Жизненный цикл парвовирусов

- Связывание с клеточным рецептором и проникновение путем эндоцитоза
- Созревание эндосомы до лизосомы и выход модифицированного вириона из лизосомы
- Связывание вириона с ядерными порами и проникновение гДНК в ядро
- Достаивание гДНК до двуцепочечного состояния и репликация
- Транскрипция в ядре, альтернативный сплайсинг и трансляция
- Вход синтезированных белков капсида в ядро
- Сборка вирионов и выход из ядра и клетки

Биомедицинские свойства вирусов

- Вирус В19 является потенциальным ингибитором гематопоеза, потому что он литически инфицирует клетки-предшественники эритроцитов. Клеточными рецепторами для этого вируса служат остатки глобозида или Р-антиген. Они найдены на клетках-предшественниках эритроцитов, синовиальных клеток, клеток плацентарной ткани, клеток миокарда плода человека и эндотелиальных клеток.
- По имеющимся данным вирусная репликация ограничена клетками-предшественниками эритроцитов. Дело в том, что одного наличия глобозида недостаточно для входа вируса в клетку, а для этого необходимо его соседство с ко-рецептором вируса – альфа-5-бета-1-интегрином, а также необходима функциональная активность бета-интегрин.
- Недавние исследования показали, что аутоантиген Ku80 также может служить рецептором. NS1-белок этого вируса, как уже сказано выше, участвует в индуцировании смерти клеток.

Парвовирус В19

- **Инфицирование этим вирусом обычно происходит респираторным путем, но он может также передаваться через кровь и продукты ее переработки и вертикально – от матери к плоду. Однако, вертикальной трансмиссии не бывает, если мать имела иммунитет во время экспозиции с вирусом.**

Эпидемиология инфекции.

- Данная инфекция широко распространена в мире; ее пики приходится на весну, и наиболее масштабные эпидемии происходят раз в четыре года.
- Встречаемость (prevalence) IgG-антител среди различных возрастных групп населения варьирует следующим образом: от 2 до 15% у детей от 1 до 5 лет, 15-60% - у детей от 6 до 19 лет, 30-60% - у взрослых и более 85% у престарелых (более 65 лет).
- Более 35% женщин детородного возраста не имеет иммунитета против этой инфекции.
- Обычно эта инфекция встречается у беременных в 1-2% случаев, а вертикальная передача случается в 33-51% случаев. Риск нарушений плода при этом – около 10%.
- Данная инфекция обуславливает 48 случаев гибели плода в Нидерландах в год.

Эпидемиологические данные по бокавирусам человека в Новосибирске

- Встречаемость у детей раннего возраста менее 2%
- Почти половина бокавирусов встречаются в инфекциях сочетанной этиологии
- Почти 34% – бокавирусы первого генотипа, оставшиеся 66% - бокавирусы второго генотипа
- Бокавирусы других генотипов на территории Новосибирска зарегистрированы не были

Диагностика

- Серологическая диагностика антител классов IgG и IgM к вирусу В19 является наиболее распространенным методом, при этом иммунофлуоресценция постепенно заменяется иммуноферментным методом. Антитела класса IgM начинают выявляться в материнской сыворотке через 7-10 дней после момента инфекции, их пик концентраций приходится на 10-14 дни и затем их уровень снижается в течение 2-3 месяцев.
- Для диагностики бокавирусов человека нами была разработана ПЦР-тест система.

Лечение

- Симптоматическое
- После заболевания формируется стойкий иммунитет

Профилактика

- Разработаны как живые, так и инактивированные вакцины против парвовирусов собак, свиней и кошек