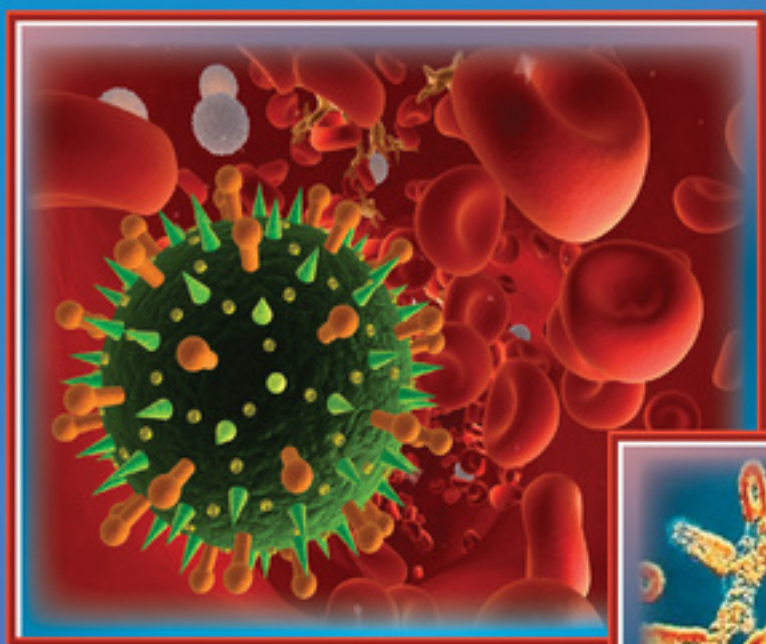


Ю. В. Лобзин, Е. С. Белозеров,
Т. В. Беляева, В. М. Волжанин

ВИРУСНЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА



Санкт-Петербург
СпецЛит

Тамара Беляева

Вирусные болезни человека

«СпецЛит»

2015

Беляева Т. В.

Вирусные болезни человека / Т. В. Беляева — «СпецЛит», 2015

ISBN 978-5-299-00641-4

Монография посвящена современному состоянию проблемы инфекционных болезней. Приведена классификация вирусов, характеристика основных вирусных инфекций. Наиболее подробно освещены социально значимые на современном этапе инфекции: вирусный гепатит и ВИЧ-инфекция. Книга иллюстрирована таблицами и рисунками, отличается практической направленностью излагаемого материала. Издание предназначено для практикующих врачей, ординаторов и студентов старших курсов.

ISBN 978-5-299-00641-4

© Беляева Т. В., 2015

© СпецЛит, 2015

Содержание

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	5
ПРЕДИСЛОВИЕ	8
Глава 1	14
Глава 2	24
Группа РНК-содержащих вирусов	30
Группа ДНК-содержащих вирусов	34
Глава 3	39
Грипп	40
Конец ознакомительного фрагмента.	46

Тамара Беляева, Юрий Лобзин, Валерий Волжанин, Евгений Белозеров

Вирусные болезни человека

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АКДС – адсорбированная вакцина коклюш, дифтерия, столбняк
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АРВТ – антиретровирусная терапия
АсАТ – аспаргатаминотрансфераза
БЦЖ – бациллы Кальметта – Герена
ВГА – вирус гепатита А
ВГВ – вирус гепатита В
ВГС – вирус гепатита С
ВГD – вирус гепатита D
ВГЕ – вирус гепатита E
ВГF – вирус гепатита F
ВГG – вирус гепатита G
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПГ – вирус простого герпеса
ВПЧ – вирус папилломы человека
ВЭБ – вирус Эпштейна – Барр
ГКС – глюкокортикостероиды
ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ГЭ – герпетический энцефалит
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание (крови)
ДДТ – дихлордифенилтрихлорэтан
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕД – единица действия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЛ – интерлейкины
ИФА – иммуноферментный анализ
ИФН – интерферон
КТ – компьютерная томография
ЛОР – оториноларингология
МЕ – международная единица
МЗ – Министерство здравоохранения
МЗСР – Министерство здравоохранения и социального развития
МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ – магнитно-резонансная томография
НИИ – научно-исследовательский институт
НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

- ОКИ – острые кишечные инфекции
- ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
- ОРЗ – острые респираторные заболевания
- ОТ – обратная транскриптаза
- ПСПЭ – подострый склерозирующий панэнцефалит
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РИФ – реакция иммунной флюоресценции
- РН – реакция нейтрализации
- РНГА – реакция непрямой гемагглютинации
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- РПГА – реакция прямой гемагглютинации
- РС – респираторно-синцитиальный
- РСК – реакция связывания комплемента
- РТГА – реакция торможения гемагглютинации
- СВК – синдром врожденной краснухи
- СКВ – системная красная волчанка
- СМЖ – спинномозговая жидкость
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
- СХУ – синдром хронической усталости
- ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- УФ – ультрафиолетовый
- УФО – ультрафиолетовое облучение
- ФНО – фактор некроза опухолей
- ФРГ – Федеративная Республика Германии
- ХГВ – хронический гепатит В
- ХГС – хронический гепатит С
- ХГD – хронический гепатит D
- ХГЕ – хронический гепатит E
- ЦМВ – цитомегаловирус
- ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭВИ – энтеровирусная инфекция
- ЭКГ – электрокардиограмма
- ЭЭГ – электроэнцефалография
- CD – кластер дифференцировки
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention – Центр по контролю и профилактике болезней (США)
- ЕСНО – Enteric Cytopathic Human Orphan – энтероцитопатогенный вирус человека
- НВс – ядерный антиген вируса гепатита В
- НВсAg – сердцевинный антиген вируса гепатита В
- НВсog – сердцевинный антиген вируса гепатита В
- НВсogAb – антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В
- НВсogAg – сердцевинный антиген вируса гепатита В
- НВе – антиген инфекционности вируса гепатита В
- НВеAg – антиген инфекционности вируса гепатита В
- НВs – поверхностный антиген вируса гепатита В
- НВsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

HBxAg – антиген вируса гепатита В, расположенный вблизи оболочки вириона

HLA – human leukocyte antigen – антиген главного комплекса гистосовместимости человека

HTLV-1 – человеческие Т-лимфоцитарные вирусы

IgA – иммуноглобулины класса А

IgD – иммуноглобулины класса D

IgE – иммуноглобулины класса E

IgG – иммуноглобулины класса G

IgM – иммуноглобулины класса M

LE – lupus eritematosus – клетки красной волчанки

LTR – long terminal repeats – длинные концевые повторы (последовательности ДНК)

MMR – ассоциированная вакцина корь – паротит – краснуха

TTV – transfusion transmittend virus – вирус, передающийся при переливании крови

UNDP – United Nations Development Programm – Программа развития ООН

UNPA – United Nations Postal Administration – Почтовая администрация Организации Объединенных Наций

ПРЕДИСЛОВИЕ

На нашей планете в настоящее время проживают 7,5 млрд человек. При этом ежедневно рождаются 365 тыс. детей (26 % – в Африке, 57 % – в Азии, 5 % – в Европе, 9 % – в Латинской Америке, 3 % – в Северной Америке и менее 1 % – в Австралии и Океании вместе взятых). В то же время ежедневно умирают в среднем 160 тыс. человек, каждые 3 с умирает ребенок в возрасте до 5 лет. По данным ВОЗ, в 2002 г. из 10 основных причин смерти на планете половину патологических состояний составляли инфекционные болезни (рис. 1).

Основная причина смерти людей – это болезни, которых насчитывается больше 20 тыс., в том числе 1200 инфекционных (6 % от общего числа). На долю последних приходится 20 – 40 % всех смертей.

Почти 40 млн человек ежегодно погибают от 9 видов патологических состояний:

- 1) болезни сердечно-сосудистой системы (2008 г.) – 17,3 млн;
- 2) онкологические заболевания – 7,6 млн;
- 3) диабет (2004 г.) – 3,4 млн;
- 4) хроническая обструктивная болезнь легких (2005 г.) – 3,0 млн;
- 5) диарея – 1,5 млн (в основном дети, у которых преобладает ротавирусная инфекция);
- 6) туберкулез – 1,4 млн;
- 7) ВИЧ-инфекция – 0,83 млн;
- 8) гепатит В – 0,6 млн;
- 9) гепатит С – 0,35 млн;
- 10) малярия – 0,65 млн.

Доля инфекционных болезней в структуре причин смерти значительно варьирует и зависит от социального статуса региона (рис. 2), при этом показатели в Европе и в Африке различаются в 12,5 раза.

Среди инфекционных болезней как причин смерти в начале XXI в. (2001 г.) ведущее место занимали 5 нозологических форм (рис. 3), при этом острые респираторные инфекции (ОРВИ) сохраняли лидирующее положение, из числа умерших от острых респираторных инфекций от одной трети до половины больных скончались от гриппа.

Великая французская революция «ввела» понятие «общественное здоровье». Это медико-социальный ресурс и потенциал общества, способствующий обеспечению национальной безопасности. Общественное здоровье обусловлено комплексным воздействием социальных, поведенческих и биологических факторов; его улучшение будет способствовать увеличению продолжительности и улучшению качества жизни, благополучию людей, гармоничному развитию личности и общества.

Согласно оценкам ВОЗ, общественное здоровье зависит от состояния окружающей среды на 20 – 30 % (некоторые социал-гигиенисты оценивают этот показатель в 50 %), от генетических факторов – на 15 – 20 %, от образа жизни – на 40 – 50 % (некоторые ученые допускают, что здоровье человека на 60 – 80 % зависит от пищи, которую он употребляет) и всего лишь на 10 – 15 % – от здравоохранения. Геронтологи выделяют три главных фактора, определяющих продолжительность жизни: наследственность (50 %), экология (20 %) и условия жизни (30 %). Табачная продукция, например, убивает до 5 млн человек ежегодно, сокращая жизнь курильщика в среднем на 10 лет. Полагают, что профилактические меры могут увеличить продолжительность жизни в некоторых районах Африки на 16 лет (на данный момент средняя продолжительность жизни в Малави, например, составляет всего 37 лет).

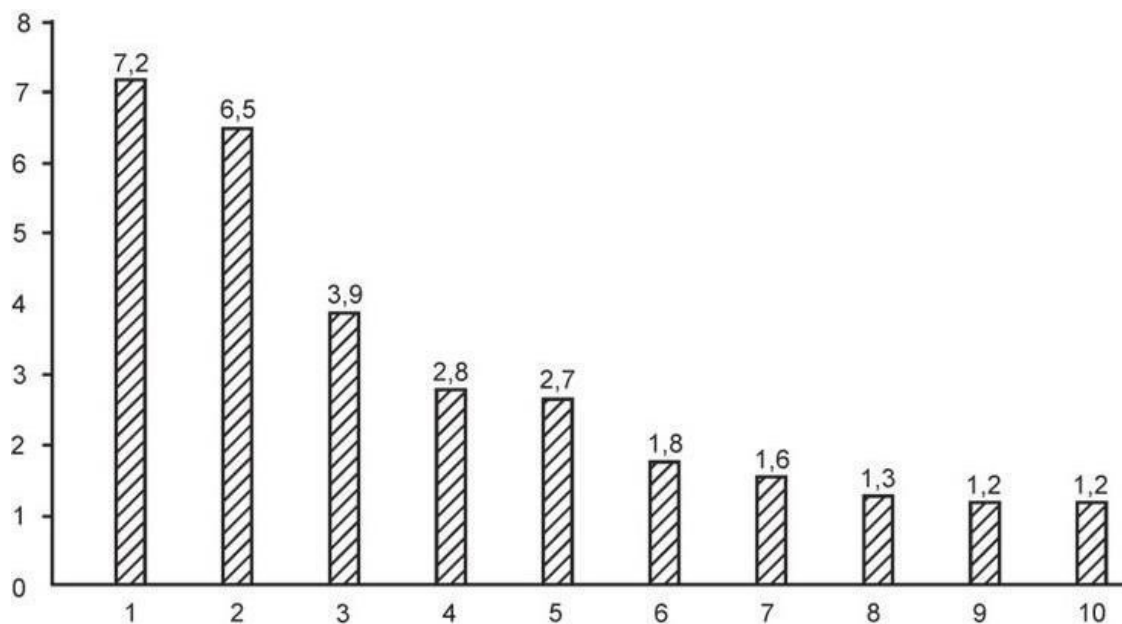


Рис. 1. Ведущие причины смерти в мире в 2002 г. (на 1000 жителей):

1 – ишемическая болезнь сердца; 2 – инсульт; 3 – нижние дыхательные пути; 4 – ВИЧ-инфекция; 5 – хронические болезни легких; 6 – диарея; 7 – туберкулез; 8 – малярия; 9 – рак легких и бронхов; 10 – дорожные происшествия

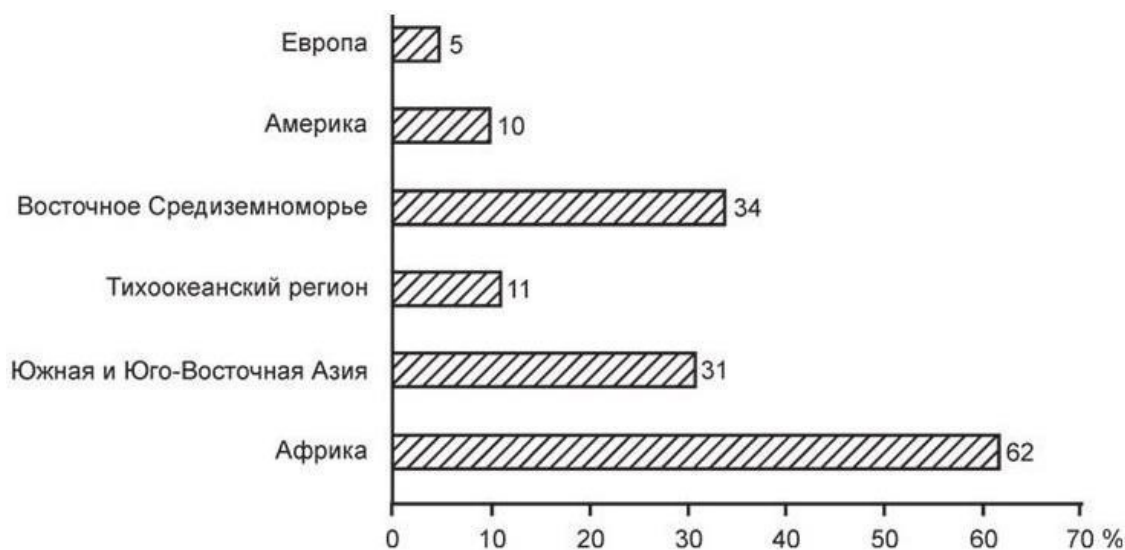


Рис. 2. Доля инфекционных болезней в структуре причин смерти в 2002 г. (%)

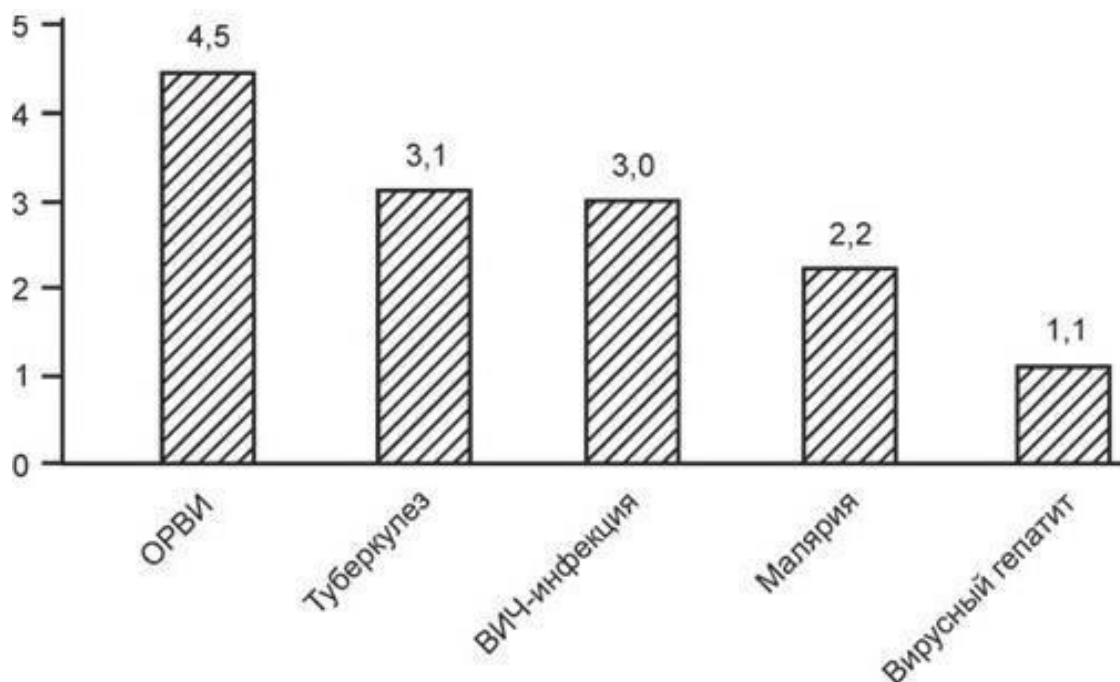


Рис. 3. Абсолютное число умерших в мире от ведущих инфекций в 2001 г. (млн человек)

Подтверждением положения, что здравоохранение в меньшей степени влияет на показатели общественного здоровья, служит ряд известных фактов. К примеру, США занимают первое место в мире по объему расходов на здравоохранение и в то же время только 17-е место по средней продолжительности жизни. Япония и Швеция занимают 1-е и 2-е места в мире по средней продолжительности жизни (несмотря на то, что расходуют средств на здравоохранение на 50 – 70 % меньше, чем США), что объясняется большим вниманием правительства и народа Швеции и Японии к профилактике заболеваний.

Факторы окружающей среды значительно влияют на показатели общественного здоровья; вместе с тем на планете существенно изменяется ряд факторов, отрицательно влияющих на него.

Развитие цивилизации, достижения науки, технический прогресс закономерно ведут к истощению природных ресурсов, загрязнению планеты, возникновению продовольственных проблем, что порождает биологизацию сельского хозяйства, фальсификацию продуктов питания и негативно сказывается на здоровье людей.

Так, с 1950 г. в атмосфере растет концентрация диоксида углерода (углекислый газ), что связывают с глобальным потеплением. Диоксид углерода, будучи парниковым газом, влияет на теплообмен планеты с окружающим пространством, блокируя переизлучаемое инфракрасное излучение на ряде частот, и таким образом участвует в формировании климата планеты. По заключению Рабочей группы Международного пленума (1990 г.) по климатическим изменениям, составленному 170 авторитетными специалистами из 25 стран, парниковый эффект уже дал потепление на 0,3...0,6 °С (0,5 °С) в конце XIX в.

Удвоение содержания углекислого газа в атмосфере произойдет в 2035 г. Соответствующее глобальное потепление составит, по разным оценкам, от 1,5 до 4,5 °С, а скорее всего – около 2,5 °С. К этому времени ожидается подъем уровня Мирового океана на 8 – 29 см (около 20 см) и к 2100 г. – на 65 см. На обширных пространствах Евразии и Северной Америки, включая основные житницы, установится летне-сухой климат.

Но самое главное, что организм человека сразу же реагирует на изменение концентрации углекислого газа всего лишь на 0,1 % в ту или иную сторону от нормальных показателей. Поэтому полагают, что углекислый газ для организма примерно в 60 – 80 раз важнее кислорода.

В последние годы сформировалось новое направление медицины – биоэнергетика, специалисты которой рассматривают человека как единую энергетическую сущность. Сила электромагнитных излучений влияет на слабые электромагнитные поля, которые излучают все органы человека. Человек в настоящее время фиксирует высокочастотные энергетические поля, излучаемые, например, мобильными телефонами, а человечество стоит на пороге новой эпохи – болезней, обусловленных техногенными факторами, которые по масштабам далеко превосходят роль многих других вредных факторов окружающей среды, включая радиационный. Сегодня электромагнитные излучения – новый вид экологического загрязнения окружающей среды. Оценка их влияния на генетику (насчитывается 1000 наследственных болезней), на иммунную систему (угнетение ее – рост инфекционных болезней и прежде всего вызываемых возбудителями из группы условно-патогенных) приобретает все большую актуальность.

Военные врачи давно подметили, как сильно воздействует излучение на человека и к каким результатам оно может привести. Человек, попавший в геопатогенную зону, может, например, взять автомат и стрелять во всех подряд, не отдавая себе отчет о своих действиях.

Установлено, что за последнее десятилетие энергетика человека повысилась, он стал очень чувствителен к энергоинформационным потокам, с которыми сталкивается ежедневно. Это связано с тем, что человечество переходит на новые рубежи энергетике, которая достигла своего максимума в 2012 г. В 2002 г., например, северный магнитный полюс сместился на 3°, что привело к изменению естественного частотного электромагнитного фона, который существовал тысячелетиями, и современный человек должен приспособиться к этому, чтобы выжить. Этим ученые объясняют нарастание числа катаклизмов, происходящих на планете за последние годы.

Современный подросток часами проводит время за компьютером (который сам по себе – источник излучения), а удобный крутящийся офисный стул или кресло, 3 – 6 ножек которого являются идеальной антенной, собирает всю отрицательную энергию в помещении и по металлическому стержню направляет ее в позвоночник, спинной и головной мозг (оценочный показатель – крутящаяся во все стороны стрелка положенного на это кресло компаса).

Инфекционные болезни были и по сей день остаются одной из ведущих причин смерти людей. Разразившаяся в начале XX в. пандемия гриппа, так называемой «испанки», за короткий срок унесшая миллионы жизней, ознаменовала собой новую проблему здравоохранения – вирусные инфекции. Вирусологические исследования показали многообразие вирусов – наиболее многочисленного вида живого на Земле. Около 600 представителей царства *Vira* включают различные семейства вирусов человека: *Parvoviridae*, *Papovaviridae*, *Adenoviridae*, *Herpesviridae*, *Poxviridae*, *Picornaviridae*, *Togaviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae*, *Reoviridae*, *Retroviridae*.

Среди 1,5 млн видов живых существ почти 50 тыс. ведут паразитический образ жизни. Среди 96 млн учтенных случаев заболеваний населения страны инфекционные и паразитарные болезни у взрослых составляют 30 %, у детей – около 60 %.

В зависимости от типа взаимодействия вируса с макроорганизмом различают:

- 1) непродолжительный тип:
 - острая инфекция;
 - инвазивная инфекция (бессимптомная инфекция с непродолжительным пребыванием вируса в организме);
- 2) длительное пребывание вируса в организме (персистенция):
 - латентная;
 - с клиническими проявлениями: хроническая, медленная.

Свойственная для вирусных заболеваний латентная инфекция характеризуется длительным пребыванием вируса в организме, не сопровождающимся клиническими симптомами. При этом происходит репликация и накопление вирусов. Вирус может персистировать в неполностью собранном виде (в виде субвирусных частиц), поэтому диагностика латентных инфекций очень сложна. Под влиянием внешних воздействий вирус вызывает клиническую картину болезни.

При хронической инфекции персистенция проявляется одним или несколькими симптомами заболевания. Патологический процесс длительный, течение сопровождается ремиссиями.

Общепризнанно мнение, что наиболее распространенной формой взаимодействия вируса с хозяином является персистенция, особенно ее скрытая форма. Накоплены веские доказательства того, что пожизненный противокоревой иммунитет обусловлен практически пожизненной персистенцией вируса после перенесенной кори. По этой же причине живые вирусные вакцины оказываются значительно эффективнее убитых или вакцин, содержащих отдельные компоненты вириона. Продолжительность иммунитета, сформированного в результате иммунизации живой вакциной, оказывается тем больше, чем продолжительнее персистенция вакцинального вируса в организме.

При медленных инфекциях взаимодействие вирусов с макроорганизмами имеет ряд особенностей: очень длительный инкубационный период – от 1 года до 10 лет и более, затем развитие клинической фазы ведет к быстрому прогрессированию болезни и к смерти.

Число медленных инфекций все время возрастает, в настоящее время известно более 30 нозологических форм.

К возбудителям медленных инфекций относятся обычные вирусы, ретровирусы, вирусы-сателлиты (d-вирус, суперкапсид ему поставляет вирус гепатита В), дефектные инфекционные частицы, возникающие естественным или искусственным мутационным путем, прионы, вироиды, плазмиды, транспозоны («прыгающие гены»).

По оценкам экспертов, около 1 млрд жителей планеты страдают неизлечимыми вирусными инфекциями, такими как вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция и др. Ежегодные потери человеческих жизней от ОРВИ в три раза превосходят потери от ВИЧ/СПИДа. Хотя достижения вирусологии в XX в. огромны (удалось ликвидировать оспу, снизить до минимальных показателей заболеваемость полиомиелитом, добиться резкого снижения заболеваемости корью и другими вирусными инфекциями), кардинальных решений в вопросах диагностики и особенно лечения большинства вирусных инфекций не достигнуто. И это несмотря на то, что мировым сообществом на решение актуальных проблем вирусологии расходуются триллионы долларов.

Вирусные инфекционные заболевания разнообразны по клиническому течению и морфологической картине, они обычно высоко контагиозны и способны вызвать эпидемии и пандемии.

При развитии вирусного процесса в организме человека могут наблюдаться следующие эффекты:

- 1) цитолитическое действие вируса (грипп, вирусный гепатит А);
- 2) интеграция вируса с геномом клетки без выраженной ее деструкции (вирусный гепатит В);
- 3) пролиферация клеток-мишеней (парагрипп, натуральная оспа);

4) гигантоклеточная трансформация (корь, РС-инфекция, простой и опоясывающий герпес; так, вирус кори приводит к образованию значительно увеличенных клеток, которые содержат 10 – 100 маленьких ядер);

5) образование телец-включений (грипп, аденовирусная инфекция, бешенство);

6) онкогенный эффект (вирус Эпштейна – Барр участвует в развитии лимфомы Беркитта и рака носоглотки, а Т-лимфотропный вирус 1-го типа – в развитии Т-клеточной лимфомы, вирус герпетической группы 8-го типа – в развитии саркомы Капоши).

Обычно вирусы органотропны, т. е. имеют аффиность к определенному типу паренхиматозных клеток. Так, нейрональны с возможным развитием вирусного менингита ЕСНО-вирусы 7, 11, 24, 33; Коксаки-вирусы В 1 – 5; Коксаки-вирус А9; вирус эпидемического паротита и другие энтеровирусы. Вирусный энцефалит чаще развивается как осложнение многих неспецифических вирусных инфекций; в большинстве случаев течение заболевания легкое, кроме бешенства и энцефалита, вызванного ВПГ-1.

Свыше 200 вирусов – представителей как минимум шести семейств, могут быть причиной возникновения ОРВИ. Ежегодно они уносят около 10 млн жизней.

В мире насчитывается около 10 – 15 особо опасных вирусов, которые, попав в руки террористов, будут представлять смертельную угрозу человечеству. Особо опасны вирус натуральной оспы, а из бактериальных – возбудитель чумы. Вирус оспы, по расчетам российских ученых-биологов, может поразить около 70 % населения Земли, причем 50 % заболевших ждет летальный исход. Дело в том, что вакцинация против вируса натуральной оспы была прекращена в 1978 – 1979 гг., и сейчас 60 % жителей в возрасте до 20 лет не обладают иммунитетом против нее и только 30 % более взрослых людей сохранили лишь следы иммунитета (Воробьев А. А., 2004).

Из 80 типов выделенных сегодня герпесвирусов для человека опасны лишь 8. При этом практически каждый человек является носителем вируса простого герпеса. Хотя вирус герпеса локализуется в задних рогах спинного мозга человека, в результате чего недостижим для реакций иммунной системы, лишь около 1 % жителей имеют клинические проявления герпеса.

Среди вирусных болезней наиболее актуальны аденовирусные заболевания, бешенство, ветряная оспа, вирусные диареи, ВИЧ-инфекция, геморрагические лихорадки, весенне-летний клещевой энцефалит, вирусный гепатит, группа герпесвирусных инфекций, грипп, корь, краснуха, лихорадка Западного Нила, ОРВИ.

Цель данной книги – познакомить практикующего врача с проблемой вирусных инфекций и возможностями их лечения.

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

По оценкам специалистов, около 2300 патогенов способны вызвать инфекционные болезни у людей (что составляет лишь $\frac{1}{30\,000}$ часть из всех микроорганизмов, обитающих на планете), в том числе:

- бактерии – 1000;
- вирусы – 600;
- грибы – 500;
- простейшие и гельминты – 200;
- прионы – 6.

В. М. Жданов (1964) выделял около 2500 нозологических форм инфекционных болезней человека:

Кишечные инфекции	1000
Кровяные инфекции	200
Инфекции дыхательных путей	200
Инфекции наружных покровов	600
Возбудители неизвестны	Около 500
<hr/>	
Всего	Около 2500

На сегодня изучены:

- около 1000 вирусов и вирионов (организованные частицы, содержащие генетический материал);
- около 2900 видов бактерий (примерно 1 % от общей численности их в природе);
- около 80 000 видов грибов (примерно 4 % от всех грибов, обитающих на Земле);
- 1,5 – 2 млн видов животных (преимущественно насекомые из царства *Animalia*), включая около 70 000 протозойных организмов.

Инфекции занимают 2 – 3-е место среди болезней жителей планеты. Их распространение во многом связано с экономическим потенциалом стран. В развивающихся странах от инфекционных болезней ежегодно погибают 10 млн человек. Большинство случаев смерти детей – это инфекционные болезни органов дыхания, кишечника, вызванные вирусами и бактериями. Малярия по-прежнему наносит ощутимый ущерб обществу, каждый год унося жизни 1 – 2 млн человек.

По данным ВОЗ, каждый час от инфекционных болезней умирают 1500 человек, из них более половины – дети до 5 лет.

С начала 1990-х гг. стали выделять «*новые и возвращающиеся инфекции*». Группу новых составляют недавно идентифицированные инфекционные болезни и их возбудители, а возвращающихся – ранее известные инфекционные болезни, борьба с которыми была успешной,

но они снова приобрели способность к массовому распространению. Только за последние три десятилетия идентифицированы легионеллез (1974), лихорадка Эбола (1976), криптоспоридиоз (1976, HTLV-1, 1980), ВИЧ/СПИД (1981), энтеротоксигенный эшерихиоз (*E. coli* O157:H7 – 1982), прионные болезни (1986), гепатит С (1989), венесуэльская геморрагическая лихорадка (1991) и др.

Пример возвращающихся инфекций – эпидемия дифтерии в России. Если за последнюю четверть минувшего века заболеваемость дифтерией в нашей стране была снижена в 366 раз, то после известных социально-экономических потрясений конца 80 – начала 90-х гг. XX в. заболеваемость выросла более чем в 400 раз (в 1991 – 1994 гг. разразилась эпидемия, и число больных составило 80 % от всех зарегистрированных в Европе случаев дифтерии). Эпидемия позволила сделать существенный вывод – дифтерия перестала быть детской инфекцией, ибо из всех заболевших 72 % были взрослые люди.

Прогнозируется возвращение болезни, когда-то унесшей миллионы человек. Группа американских исследователей воссоздала вирус, вызвавший в 1918 г. эпидемию гриппа – «испанки», приведшей, по разным оценкам, к гибели около 40 млн человек. По мнению авторов, существует прямая параллель между вирусом начала XX в. и гриппом птиц, свирепствующим в Азии в наши дни.

Таким образом, спектр инфекционных болезней постоянно пополняется ранее неизвестными, а также расширяется в результате установления инфекционной этиологии заболеваний, считавшихся ранее неинфекционными. В онкологии уже выделено более 250 «персональных» вирусов. Этиологически с ВГВ и ВГС связан первичный рак печени, с ВПЧ – рак шейки матки, с герпесвирусом 8-го типа – саркома Капоши, с ВЭБ – лимфома Беркитта, с бактерией *Helicobacter pylori* – рак желудка.

Давно обсуждается вопрос об инфекционной природе некоторых психических болезней. Доказано, что в структуре причин самоубийств определенное место занимает инфекционный фактор – вирус Борна. Болезнь Борна открывает новую главу инфекционной патологии человека: среди людей, больных шизофренией и биполярно аффективным расстройством (прежнее название – маниакально-депрессивный психоз), обнаружен высокий процент лиц, сероположительных к вирусу Борна. Как оказалось, этим вирусом заражены около 30 % здоровых и практически 100 % людей, предрасположенных к болезням типа депрессии или невроза. Л. Бодде (1996), сотрудница Берлинского НИИ им. Р. Коха, в течение ряда лет изучала кровь людей, страдающих депрессиями, и сделала важное открытие: в крови всех больных имеется вирус Борна. По мнению автора, вирус Борна поражает лимбическую систему головного мозга, которая, как известно, отвечает за настроение человека. Вирус Борна персистирует в нейронах и глиоцитах, распространяется по аксонам, трансинаптически и транснейронно (Gosztonyi G., Ludwig H., 1995). При последних патологоанатомических исследованиях головного мозга самоубийц выявлено наличие узелков в нервных клетках. Подобные изменения наблюдаются и в нервной ткани животных, пораженных вирусом Борна. Концентрация вируса в крови больных с острой депрессией зависит от их самочувствия, причем в фазе ремиссии, т. е. при отсутствии симптомов, возбудитель вообще не выявляется. Высказывается надежда, что скоро потенциальных самоубийц можно будет выявлять с помощью анализа крови на вирус Борна, более того, появляется перспектива предотвращать самоубийства профилактической вакцинацией. Так что определенно можно сказать, что в структуре причин самоубийств есть самоубийства инфекционной природы.

В настоящее время идут интенсивные поиски этиологических факторов шизофрении, эпилепсии, маниакально-депрессивного синдрома, болезней Альцгеймера, Пика, Паркинсона, рассеянного склероза, прогрессирующего супрануклеарного паралича, аутизма у детей и многих других хронических заболеваний ЦНС. Ведутся исследования по выявлению нейротропных и психотропных свойств вирусов. Введено понятие «латентный шизовирус» (Torrey E.,

1988), хотя вирус пока не выделен и на его роль в развитии шизофрении указывают только косвенные факты. Выдвинута гипотеза о роли эндогенных вирусов, находящихся в латентном состоянии (правда, как считает М. О. Гершензон (1994), эндогенные вирусы – это категория не инфекционная, а генетическая). Сегодня интенсивно изучаются этиология и патогенез молекулярно-генетических заболеваний. Л. А. Зильбер (1934) обосновал вирусно-генетическую концепцию онкологического процесса, главное в которой – это не только и не столько рак, сколько принцип.

Установлено, что геном человека содержит много различных эндогенных провирусов и ретровирусподобных элементов (Levy L. [et al.], 1990). Авторы идентифицировали в ДНК человека необычную ретровирусподобную последовательность, которую отождествили с дефектным, а не интактным ретровирусом. Более того, оказалось, что мутация провируса превращает их в ретровирусные онкогены (Yarmus H., 1989).

В середине XX в. многие ученые пришли к выводу, что человечество стоит на грани полного уничтожения инфекций. Но, как показала жизнь, инфекции по-прежнему остаются одними из наиболее распространенных патологических состояний человека. Н. А. Малышев (1998) установил, что на фоне сокращения доли заболеваний, учитываемых по разделу «Инфекционные и паразитарные болезни», в общей структуре заболеваемости жителей мегаполиса Москвы истинная доля инфекций и паразитозов остается неизменно высокой и колебалась за период 1926 – 1997 гг. в пределах 36,1 – 49,7 %, не имея тенденции к снижению.

По оценкам Министерства здравоохранения, каждый второй больной, обращающийся к врачу, – это инфекционный больной, а среди пациентов участкового педиатра 70 % – дети, страдающие болезнями инфекционной природы. По данным ВОЗ (1997), около 33 % людей умирают от инфекционных болезней. Еще выше значение инфекционных болезней в причинах смерти детей. И это без учета инфекционной природы ряда сердечно-сосудистых, нервных, гастроэнтерологических заболеваний. Особенно высока доля инфекционных болезней в причинах смерти детей раннего возраста. Большинство умерших от инфекций – жители Африканского континента.

Среди инфекционных болезней ведущее место по распространенности и смертности занимают ОРВИ, на долю которых приходится около 90 % всех острых инфекционных болезней. Среди ОРВИ $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ часть приходится на грипп. Второе место занимают кишечные инфекции.

Летальность свыше 50 % наблюдается при лихорадке Ласса, высока летальность при геморрагической лихорадке Марбург и лихорадке Эбола.

Из существующих сегодня инфекционных болезней летальность 100 % имеют бешенство, ВИЧ-инфекция, прионные болезни и другие медленные инфекции.

Хотя инфекционные и паразитарные болезни особенно актуальны в развивающихся странах, не менее значимы они и для экономически развитых стран. Так, по данным статистического отчета, в США среди болезней инфекционной природы грипп и пневмония числятся среди 10 ведущих причин смерти американцев.

Департамент здравоохранения США сгруппировал все инфекционные и паразитарные болезни так, как группируются данные по сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям; оказалось, что в 1976 г. в США эта группа болезней заняла 4-е место среди всех причин смерти (тогда еще не было эпидемии СПИДа и роста заболеваемости туберкулезом) после сердечно-сосудистых заболеваний, рака и инсульта.

Оценка ситуации, проведенная Всемирным банком в 1994 г., показала, что среди четырех ведущих причин ущерба, наносимого человечеству всеми болезнями и травмами, в качестве трех причин выступают конкретные инфекционные и паразитарные болезни.

Более 80 % ущерба от диарей приходится на детей в возрасте до 5 лет, кишечные гельминтозы преобладают среди детей 5 – 14 лет, больше половины случаев туберкулеза выявляется у людей в возрасте 15 – 44 лет, тогда как более 60 % случаев стенокардии возникают у лиц старше 60 лет, участие которых в производстве национального продукта минимально.

Благодаря успехам бактериологии и вирусологии растет число инфекционных болезней, ранее считавшихся соматическими:

- первичная карцинома печени – ВГВ и ВГС;
- язва двенадцатиперстной кишки – *Helicobacter pylori*;
- цирроз печени – ВГВ и ВГС;
- рак шейки матки – папилломавирус;
- некоторые миокардиопатии – трематоды *Heterophyidae*;
- болезнь Крейтцфельдта – Якоба – прион;
- саркома Капоши – вирус герпеса 8;
- Т-клеточная лимфома и лейкомия – вирусы HTLV-1, HTLV-2;
- некоторые виды артритов – боррелии, иерсинии;
- некоторые психозы – вирус Борна;
- лимфома Беркитта – ВЭБ.

Правильная оценка роли инфекционных болезней в патологии человека затрудняется рядом обстоятельств.

Дело в том, что даже при инфекционных заболеваниях, этиология которых, казалось бы, бесспорна, проявления заболевания не могут быть сведены к роли одного микроорганизма, иногда более важен преморбидный фон макроорганизма, влияние на него окружающей среды. Это касается прежде всего группы условно-патогенных возбудителей. С другой стороны, один и тот же этиологический фактор может обусловить развитие различных заболеваний, с различной локализацией и симптоматикой (туберкулез, менингококковая инфекция). Нередки ситуации, когда с патоморфологической и клинической точек зрения одни и те же заболевания могут быть обусловлены различными этиологическими факторами. Иногда этиологический фактор может лишь запустить патологический процесс, который в дальнейшем развивается без его участия. Такова роль онковирусов.

Все эти обстоятельства затрудняют классификацию болезней человека, отнесение инфекционных по сути болезней в тот или иной подраздел классификаций болезней человека. Например, при некоторых инфекционных болезнях клиническую картину определяет нарушение функции пораженного органа или системы органов. Эти болезни классифицируются не по этиологическим факторам, а по поражениям органов и систем, т. е. акцент делается не столько на этиологической, патогенетической и анатомо-морфологической сущности болезней, сколько на вызываемых ими нарушениях функций.

Биотерроризм поставил на повестку дня, казалось бы, забытую проблему – особо опасные инфекции (оспу, из бактериальных – чуму, сибирскую язву и др.). В разные годы высказывалось мнение об угрозе для человечества таких инфекционных болезней, как ВИЧ-инфекция, новый вариант болезни Крейтцфельдта – Якоба (коровье «бешенство»), грипп птиц. Во всяком случае, уже сегодня последствия ВИЧ/СПИДа привели к появлению тяжелых политических и экономических проблем, к существенному сокращению продолжительности жизни в центре ее распространения – в странах Африки, расположенных южнее Сахары (табл. 1).

Таблица 1

Влияние СПИДа на показатели средней продолжительности жизни народов Африки

Страна	Продолжительность жизни, годы	
	до эпидемии ВИЧ-инфекции	в 2000 г.
Зимбабве	65	39
Ботсвана	62	40
Эфиопия	51	41
Конго	54	49
Руанда	54	42
Свазиленд	58	39
Замбия	56	37

Конечно, достигнуты и ощутимые успехи в борьбе с инфекционными болезнями. Наибольшие успехи в профилактике инфекций связаны с применением эффективных вакцин.

К примеру, ежегодно до появления противокоревой вакцины от кори в мире погибали 7 – 8 млн детей из 135 млн заболевавших, в настоящее время погибают 1 млн из 42 млн. За последние годы благодаря иммунопрофилактике в России заболеваемость корью снизилась в 500 раз, эпидемическим паротитом – в 150 раз, а из бактериальных: дифтерией – в 200 раз, коклюшем – в 40 раз, столбняком – в 50 раз. С 1998 г. не отмечено ни одного случая полиомиелита, вызванного диким вирусом. Но остаются «неуправляемыми» инфекциями и инвазиями ОРЗ, грипп, герпесвирусные инфекции, вирусный гепатит С, ибо отсутствуют соответствующие вакцины. Так, за период официальной регистрации больных гепатитом С в нашей стране выявлено суммарно около 500 тыс. больных ХГС и 1,8 млн носителей ВГС (Пименов Н. Н. [и др.], 2012). При этом большинство этих «носителей», по сути, являются больными с латентным течением хронического гепатита.

По оценкам экспертов, в США за минувший XX в. продолжительность жизни увеличилась в среднем на 30 лет, в том числе на 25 лет за счет внедрения вакцинопрофилактики. В то же время в нашей стране находятся «ученые», которые выступают против вакцин. Более того, по опросам, 24 % российских врачей не рекомендуют вакцинопрофилактику. На наш взгляд, это один из важных показателей медицинской безграмотности.

Говоря об инфекционных болезнях в целом, следует отметить, что пандемии и эпидемии в прошлом широко распространенных чумы, холеры, натуральной оспы, сыпного и брюшного тифов, дифтерии и других болезней только в минувшем тысячелетии стали причиной смерти сотен миллионов человек. Сегодня налаженная противоэпидемическая работа в экономически развитых странах позволила свести заболеваемость до единичных случаев. Благодаря плановой профилактической работе становится реальным решение задачи полной ликвидации полиомиелита.

Современное поколение имеет средства защиты от самых смертельных инфекционных болезней, медицинская наука овладела знаниями, позволяющими предотвратить или вылечить болезни типа малярии, туберкулеза, кишечных инфекций, пневмонии и кори, остановить прогрессирование процесса у больного с ВИЧ-инфекцией.

Достигнуто более чем на 90 % снижение заболеваемости такими инфекциями, как столбняк, корь, коклюш, дифтерия и полиомиелит, для которых эффективная иммунизация явля-

ется вполне допустимой в мировом масштабе. Совместные усилия врачей многих стран в прошлом десятилетии позволили достичь впечатляющих результатов.

Вакцинопрофилактика позволила уничтожить оспу на глобальном уровне (задержись программа вакцинации на два десятилетия, и на фоне пандемии ВИЧ-инфекции усилия бы были сведены на нет, так как у ВИЧ-инфицированных не удалось бы получить нужный иммунный ответ на противооспенную вакцину), сделать управляемой заболеваемость дифтерией и полиомиелитом, сократить число умирающих от кори. Мексика достигла пятикратного сокращения случаев смерти от диарейных инфекций с помощью пероральной регидратации. Широкое внедрение в жизнь презервативов и образовательные программы позволили Таиланду и Уганде уменьшить распространение ВИЧ. Эффективное использование антибиотиков в Индии позволило в семь раз уменьшить смертность от туберкулеза. Ожидалось, что полиомиелит будет уничтожен в большинстве стран к 1995 г. Однако вследствие существенного удорожания иммунизации целевую дату уничтожения этой инфекции в странах Юго-Восточной Азии пришлось отложить.

В то же время следует отметить, что в обозреваемые 500 лет до XX в. этиотропного лечения инфекционных болезней практически не существовало. Зато три открытия XX в. произвели переворот в лечении инфекционных больных. Немецкий микробиолог Пауль Эрлих в 1910 г. предложил препарат мышьяка сальварсан для лечения бича того периода – сифилиса. В 1932 г. немецкий ученый Г. Домагк, тестируя предполагаемые антибактериальные препараты против пневмонии и туберкулеза, обнаружил, что красный азокраситель, выпускаемый концерном «И. Г. Фарбениндустри» под названием «пронтозил» для покраски кожаных изделий, в комбинации с сульфонамидным радикалом оказывается эффективным против стрептококковых инфекций у мышей. Так началась эра сульфаниламидных препаратов. Британский ученый А. Флеминг обосновал идею использования плесневого гриба *Penicillium* для лечения инфекционных болезней и этим открыл эру пока непревзойденных по эффективности антибиотических лекарственных средств (95 % эффективности). Все трое ученых были удостоены Нобелевской премии.

Открытие и развитие активной антиретровирусной терапии (АРВТ) ВИЧ-инфекции означало еще одно продвижение вперед в борьбе против инфекционных болезней. Внедрение азидотимидина (ингибитора обратной транскриптазы – ОТ) в 1985 г., а затем и других препаратов этой группы, ингибиторов протеазы, десять лет спустя существенно изменило эффективность лечения больных. Тем не менее проблемы борьбы с инфекционными болезнями по-прежнему огромны. Только 5 % больных с ВИЧ-инфекцией, нуждающихся в активной АРВТ, имеют возможность получить ее в полном объеме. Объясняется это высокой стоимостью лечения.

В России, как и в мире в целом, среди острых инфекционных болезней наиболее распространены ОРВИ (у детей ими обусловлено 90 % всех инфекционных заболеваний), острые кишечные инфекции (ОКИ) (у детей доминирует ротавирусная инфекция), инфекции, передающиеся преимущественно половым путем, и вирусные гепатиты.

Заболеваемость вирусным гепатитом в России за последние 10 лет выросла, по данным разных источников, в 6 – 10 раз.

Сравнительные показатели свидетельствуют о том, что в России смертность от инфекционных болезней значительно выше, чем в европейских странах, это связано с более сложной санитарно-эпидемиологической обстановкой в стране в конце XX в. В 2000 г. был зафиксирован общий показатель смертности – 15,3 на 1 тыс. человек (наибольший в Европе). Так, по сравнению со Швецией, Норвегией, Финляндией, в 1992 г. смертность мужчин от инфекционных болезней в России была выше в 4 раза, а женщин – в 1,2 раза. В 1992 г. смертность мужчин от инфекционных болезней в Финляндии была в 1,5 раза выше смертности женщин, в Норвегии – в 1,2 раза, в России – в 4 – 5 раз.

На показатели заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в определяющей степени влияют социально-экономические характеристики страны. Вследствие экономического спада в России в 1996 г., по сравнению с 1990 г., смертность от инфекционных болезней увеличилась на 76 %, заболеваемость туберкулезом – на 60 %; заболеваемость сифилисом – в 48 раз.

Социальными проблемами в стране объясняется колоссальный рост инфекций, передающихся преимущественно половым путем, и ВИЧ-инфекции. В связи с эпидемией наркомании среди молодежи с 1996 г. началась эпидемия ВИЧ-инфекции, резко выросла заболеваемость гепатитом С.

Особую роль инфекционные болезни приобретают в период войн, стихийных бедствий и экономических кризисов. Так, в Республике Афганистан в 1980 – 1988 гг. среди советских войск потери от инфекционных болезней составили более половины всех санитарных потерь.

Здоровье ребенка во многом зависит от состояния здоровья матери. Примерно 85 – 100 тыс. новорожденных в России ежегодно рождаются больными. Чаще всего это связано с инфекцией, источником которой является мать. Реактивации персистирующей вирусной инфекции у беременной способствует тот факт, что беременность сопровождается физиологическим иммунодефицитом. В этих условиях манифестация латентных инфекций матери может существенным образом повлиять на здоровье ребенка.

Так как инфекции матери могут обусловить внутриутробное инфицирование плода, принято разделять микроорганизмы на безусловные возбудители инфекций, которые могут вызывать внутриутробное заражение и заболевание плода, и условные, т. е. их роль в поражении плода может оспариваться. Среди первых наиболее часто причиной внутриутробных инфекций плода из группы вирусов являются возбудители краснухи, ЦМВИ, простого герпеса, Коксаки-инфекции, гепатитов В и С, аденовирусной инфекции, ВИЧ-инфекции. Считается, что 3 – 5 % новорожденных, матери которых больны гепатитом С, заражаются вирусом, около 10 % детей, матери которых больны гепатитом В, инфицируются, примерно у 15 % из них развивается ХГВ. Вероятность заражения плода повышается, если инфицирование матери происходит во время беременности или же беременность совпадает с фазой реактивации вируса гепатита. При гепатите В заражение плода происходит преимущественно во время родов (почти 95 %) и только 5 % заражаются во время беременности. Также преимущественно во время родов дети инфицируются ВИЧ, причем в случае двойни близнец, рождающийся первым, инфицируется чаще второго.

Современный человек живет в условиях все возрастающего экологического стресса. Формируются обширные техногенные биогеохимические провинции (Семипалатинский испытательный ядерный полигон, территории, подвергшиеся загрязнению радионуклидами в результате Чернобыльской катастрофы, и т. п.), растет глобальное потепление, идет беспрецедентная химизация жизни, в том числе лекарственными препаратами (подчас таблетка несет большую угрозу жизни человека, чем скальпель хирурга). Все это, действуя на организм человека от зачатия до последнего вздоха, дает стойкий иммуносупрессивный и алергизирующий эффект, на фоне которого условно-патогенные микроорганизмы приобретают возможность вызывать инфекционный процесс.

Четко прослеживается и эволюция инфекционного процесса – увеличение доли атипичных, затяжных и хронических форм инфекционных болезней, нарастание числа резистентных штаммов возбудителя, изменение реактивности макроорганизма.

Для современных инфекционных болезней характерны:

- более частое развитие микст-инфекций;
- суперинфицирование;
- продолжительная персистенция возбудителя;
- актуализация условно-патогенных микроорганизмов;

- внутрибольничные (нозокомиальные) инфекции;
- увеличение частоты микозов;
- возрастание роли инфекции в различных областях клинической медицины (хирургия, гастроэнтерология, кардиология, урология, гинекология и т. д.).

Актуальнейшая проблема настоящего и будущего – терроризм. Определенную роль здесь играют и инфекции. Биотерроризм не сходит с повестки дня, по крайней мере, пять столетий. И хотя бактериологическое оружие, основанное на применении возбудителей особо опасных инфекций (чумы, сибирской язвы, геморрагических лихорадок и др.), было запрещено Конвенцией 1972 г., новый век начался с обострения проблемы. В 1995 г. 134 государства подтвердили намерение осуществлять эффективный контроль за бактериологическим оружием, но Конвенция не оговаривает применимость биологического оружия нового поколения, например генетического. Имеется несколько классов генов, которые становятся смертоносными после того, как встраиваются в клетку хозяина. Эти гены запускают в клетках синтез веществ белковой природы, разрушающих защитную и регуляторную системы, или просто крайне токсичных. Среди них онкогены, гены апоптоза; гены, способные включать в различных тканях синтез белков, вызывающих аутоиммунную реакцию; регуляторы, запускающие извращенные метаболические процессы (например, прион); генетические конструкции, кодирующие токсины белковой природы (рицин, токсины кобры, бледной поганки, ботулотоксин). При использовании генетических конструкций, идентичных фрагментам человеческого генома, которые в определенных условиях вызывают заболевания, доказать внешнее воздействие вообще невозможно.

Современные технологии обеспечивают создание однонаправленного биологического оружия, безопасного для агрессора, например на основе «медленных» и «спящих» вирусов с большими латентными периодами. Возможно использование модифицированных возбудителей широко распространенных или особо опасных инфекций.

Сегодня сохранилась опасность традиционной бактериологической войны с использованием ряда известных и доступных для террористов микроорганизмов. Достаточно сказать, что летальность от оспы, вызванной штаммом *Variola major*, среди вакцинированных пациентов составляет 3 %, среди невакцинированных – 30 %. После того как в 1980 г. Генеральная Ассамблея ВОЗ ратифицировала декларацию о полной ликвидации оспы, вакцинацию в большинстве стран, проводивших ее, начиная с первого года жизни ребенка и каждые 5 – 7 лет, прекратили полностью. Следовательно, использование вируса оспы в качестве бактериологического оружия несет колоссальную угрозу человечеству.

Возбудители 62 заболеваний человека, животных и растений или их токсины могут быть применены в качестве биологического и токсинного оружия, в том числе вирусы-возбудители:

- 1) лихорадки денге, серотип I – IV;
- 2) японского энцефалита;
- 3) весенне-летнего клещевого энцефалита;
- 4) энцефалита Сент-Луис;
- 5) американского энцефаломиелита лошадей;
- 6) венесуэльского энцефаломиелита лошадей;
- 7) западного американского энцефаломиелита лошадей;
- 8) лихорадки долины Рифт;
- 9) натуральной оспы;
- 10) желтой лихорадки;
- 11) геморрагических лихорадок:
 - геморрагической лихорадки с почечным синдромом (Хантаан);
 - Конго-крымской геморрагической лихорадки;
 - омской геморрагической лихорадки;
 - геморрагической лихорадки Ласса;

- геморрагической лихорадки Эбола;
- лихорадки Марбург;
- аргентинской геморрагической лихорадки (Хунин);
- боливийской геморрагической лихорадки (Мачупо);
- лихорадки Чикунгунья;
- 12) лимфоцитарного хориоменингита;
- 13) оспы обезьян;
- 14) белой оспы;
- 15) кьясанурской лесной болезни;
- 16) шотландского энцефаломиелита овец;
- 17) энцефалита долины Муррея;
- 18) энцефалита Росио;
- 19) лихорадки Оропуш;
- 20) энцефалита Повассан.

При взгляде на будущее настораживает тот факт, что с 1970 г. не были разработаны принципиально новые подходы к антибактериальной терапии или новые вакцины. При этом следует учитывать, что на создание каждого нового лекарства требуется в среднем 12 – 20 лет. А финансирование научных исследований на создание новых этиотропных средств продолжает оставаться неадекватным. В настоящее время весьма мала доля глобального финансирования научных исследований по поиску новых лекарств или вакцин для остановки ВИЧ-инфекции, острых респираторных инфекций. По данным фармацевтической промышленности, необходимо как минимум 500 млн долларов США только для того, чтобы поставить на рынок один лекарственный препарат.

Лидеры по заболеваемости – ОРВИ и грипп, пневмония, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция, диарея, туберкулез, малярия, корь.

Ведущие причины смерти среди инфекционных болезней в мире – малярия, СПИД, туберкулез, вирусный гепатит, грипп.

Таким образом, инфекционные болезни были опустошительны в прошлом, но и сегодня, несмотря на прогресс науки и техники, они несут более смертельную угрозу человеческой жизни, чем война. И сегодня, и, очевидно, в будущем самыми распространенными болезнями останутся острые респираторные инфекции, диарейные инфекции, инфекции, передающиеся преимущественно половым путем, вирусный гепатит, туберкулез, малярия. Во всяком случае, для развивающихся стран, которые испытывают те же проблемы, что и развитые страны в прошлые эпохи, это справедливо. Пока сохраняются бедность и неадекватный доступ к медицинской помощи, инфекционные болезни будут серьезной угрозой жизни; в слаборазвитых странах Африки и Юго-Восточной Азии они и сегодня составляют почти половину всех причин смерти людей в возрасте 0 – 44 года. Более того, связанная с бедностью высокая иммиграция населения из стран «третьего мира» привела к резкому увеличению инфекционной заболеваемости в промышленно развитых государствах.

Современный период характеризуется уменьшением доли инфекционных болезней, обусловленных бактериями, и ростом доли инфекций вирусной природы. Многие из них выделены сравнительно недавно. Более 50 опасных видов вирусов, способных приводить к смерти, выделены учеными из зоны ливневых лесов бассейна Амазонки. Наиболее опасными из них являются Сабия, Мачупо и Гуанарито в Южной Америке и Эбола, Марбург и Ласса – в Африке. Эти вирусы вызывают крайне тяжелое течение болезни, характеризующееся лихорадкой, кровоточивостью всех внутренних органов, шоком и высоким показателем летальности.

Итак, инфекционные болезни входят в число заболеваний человека, существенно влияющих на показатели здоровья, в том числе на продолжительность жизни, смертность. Как уже

было сказано, среди инфекционных болезней все возрастающую роль приобретают болезни, обусловленные вирусами. В то же время вопросы вирусологической диагностики далеко не решены, а возможности этиотропного лечения ограничены.

За последние 15 лет XX в. только от парентеральных гепатитов и СПИДа погибло людей больше, чем во Второй мировой войне. Так, за 30 лет пандемии СПИД унес 25 млн человеческих жизней.

Глава 2

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСОВ

Возбудителей болезней по строению подразделяют на прокариоты, т. е. организмы, лишенные оформленного ядра (вирусы, бактерии, актиномицеты), и эукариоты, в число которых входят организмы, клетки которых содержат оформленное ядро, отделенное от цитоплазмы оболочкой (простейшие, грибы). В основном же возбудителей инфекционных болезней человека классифицируют на 6 основных групп (в порядке усложнения их организации): прионы, вирусы, бактерии, грибы, простейшие и гельминты. Наименее изученным является новый класс инфекционных агентов, названных прионами. Они представляют собой белковые частицы, не содержащие определяемых количеств ДНК или РНК, но способные стимулировать накопление в нейронах человека особого прионного белка.

Прионы являются этиологическими факторами некоторых медленных нейроинфекций человека и животных – новый вариант болезни Крейтцфельда – Якоба («коровье бешенство»), куру и др.

Вирусы отличает ряд особенностей: неклеточное строение, наличие лишь одного типа нуклеиновой кислоты (только РНК или только ДНК), неспособность самостоятельно синтезировать белки и обеспечивать себя энергией. В результате этого для вирусов характерны абсолютный внутриклеточный паразитизм (в том числе с интеграцией вирусного генома в геном клетки хозяина) и отсутствие роста на искусственных питательных средах, в связи с чем для культивирования вирусов используют заражение живых клеток.

Вирусы открыл русский ученый Д. И. Ивановский, который в 1892 г. сообщил в Академии наук об открытии возбудителя «табачной мозаики». Исследования проводились в Одесской бактериологической станции, руководителем которой был корифей отечественной микробиологии Н. Ф. Гамалея.

Долгое время даже наиболее сложные вирусы – бактериофаги – считались не живой материей, а чем-то вроде ферментов. Лишь к концу 20 – началу 30-х гг. XX в. стало ясно, что вирусы являются живой материей, и примерно тогда же за ними закрепилось наименование «фильтрующиеся вирусы», или «ультравирuсы». Позже приставки отпали и укоренилось единое название – вирусы, под которым объединили вирусы растений, животных и бактериофаги (бактериальные вирусы). В конце 30 – начале 40-х гг. прошлого века было сформулировано положение о вирусах как организмах (Burnet F., 1945). Эта концепция достигла расцвета к началу 60-х гг. XX в., когда было введено понятие «вирион» как полноценная вирусная частица, состоящая из нуклеиновой кислоты и капсида (оболочки, состоящей из белка и, реже, липидов) и находящаяся вне живой клетки. Сегодня общепризнано, что все вирусы существуют в двух качественно различных формах: внеклеточной (вирион) и внутриклеточной (вирус).

Вирус – переходный этап между жизнью и нежизнью: вне клетки вирусы ведут себя как обычное химическое вещество, например кристаллизуются подобно поваренной соли. Такие проявления жизни, как способность к изменчивости и наследственности, вирусы проявляют лишь попав в ДНК высших организмов. Вирусы представляют собой независимые генетические системы. Им присуща генетическая непрерывность и способность мутировать, они содержат набор генов, в результате согласованного действия которых образуются новые частицы того же вируса.

Вирусы имеют свою эволюционную историю, в определенной степени независимую от эволюции организмов, в которых они реплицируются. В то же время вирусы активно участвуют в эволюции животных и человека. Генетический материал вирусов в химическом отношении сходен с генетическим материалом всех клеток. Участие вирусов в эволюции высших организ-

мов осуществляется благодаря широкому распространению и интеграции вирусного генома в геном хозяина, что способствует захвату и внедрению части генетической информации одного организма в генетический аппарат другого. Сейчас накопилось значительное число работ, подтверждающих, что вирусы как один из факторов эволюции участвуют в мутации и рекомбинации генетического аппарата клеток человека. Известна способность многих вирусов встраиваться в человеческий геном и сохраняться в нем на протяжении многих лет без каких-либо видимых последствий для организма. Обнаружены около 500 ретровирусов, интегрированных в геном человека. Точные последствия такой интеграции большинства известных ретровирусов для человечества неизвестны, но нельзя исключить, что эти вирусы способствовали отделению человека как самостоятельного вида *Homo sapiens* от линии развития остальных гоминид.

Следовательно, эволюция высших организмов идет через мутации, опосредованные вирусами. На клеточном уровне мы все – мутанты, и другими быть не можем, поскольку эволюционный прогресс – не что иное, как процесс изменения генетической структуры популяций в сторону увеличения разнообразия форм и их лучшего приспособления к условиям окружающей среды.

В повседневной жизни вместе с позитивными свойствами вирусы несут потенциальную опасность, достаточно сказать о ВГВ и ВГС, возбудителях клещевого энцефалита, геморрагических лихорадок, оспы в прошлом и ВИЧ в настоящем. Сегодня вирусные инфекции – одна из многочисленных групп инфекционных болезней, разнообразных по клиническому течению и морфологии; вирусы обладают высокой контагиозностью и способны вызвать эпидемии и пандемии. В структуре инфекционных болезней человека ведущая роль принадлежит вирусным инфекциям дыхательных путей.

Наименования возбудителей бактериальных, протозойных инфекций, микозов и гельминтозов состоят из двух слов (биномиальная номенклатура) – родового и видового (например, *Streptococcus pneumoniae*). В названиях вирусов биномиальная номенклатура не применяется (приняты латинские названия лишь крупных таксонов – семейств, родов).

Вирусология за последние 10 – 15 лет превратилась из описательной науки в область знания, которая в построении, описании явлений и по строгости близка к точным наукам. Связано это в первую очередь с тем, что раскрыты структуры геномов практически всех наиболее важных вирусов человека, животных и растений, выяснены механизмы действия многих вирусных ферментов, все более проясняются молекулярные механизмы репликации ряда вирусов, а также многие аспекты патогенеза заболеваний, вызываемых вирусами.

Каждый отдельно взятый вирус (вирион) состоит из сердцевинной части, представленной комплексом нуклеиновой кислоты (РНК или ДНК), и белков – нуклеопротеида и оболочки, образованной белковыми субъединицами, – капсида. У ряда «одетых» вирусов имеется дополнительная мембраноподобная оболочка, включающая в себя липиды и поверхностные гликопротеины, играющие важную роль в реализации инфекционных свойств вируса, определяющие его антигенность и иммуногенность. Жизненный цикл подавляющего большинства вирусов представляет собой ряд последовательных этапов взаимодействия их с чувствительной клеткой, в результате которых генетический материал вируса проникает в клетку. При этом все основные процессы жизнедеятельности клетки, в первую очередь синтез нуклеиновых кислот и белков, оказываются под контролем вирусного генома. В результате за счет ресурсов клетки создаются основные компоненты вирионов, которые после самосборки покидают ее.

Разработана универсальная система номенклатуры вирусов с выделением семейств, родов и типов. Так как любой вирус содержит одну из двух нуклеиновых кислот, семейства вирусов подразделяются на две группы: ДНК-содержащие и РНК-содержащие.

А. Семейства ДНК-содержащих вирусов:

– герпесвирусы, куда входят 8 типов – ВПГ-1, ВПГ-2; *varicella-zoster*, ЦМВ, ВЭБ, вирусы герпеса человека, типы 6, 7, 8;

- паповавирусы, включающие папилломавирусы, полиомавирусы;
- аденовирусы;
- парвовирусы – более 50 видов дефектных и недефектных вирусов; сюда относятся вирус штамма В19, вирус острого гастроэнтерита – агент Норуолк;
- поксвирусы, в эту группу входят возбудители контагиозного моллюска, оспы, контагиозной эритемы, оспы Таны, оспы обезьян, вирусы осповакцины, паровакцины;
- гепадновирусы, в эту группу входит ВГВ.

Б. Семейства РНК-содержащих вирусов:

- ортомиксовирусы, сюда входят вирусы гриппа, ВГА;
- парамиксовирусы, в эту группу входят вирусы паротита, парагриппа, РС-вирус, вирус кори;
- пикорнавирусы, сюда входят полиомавирусы, Коксаки, ЕСНО, риновирусы;
- рабдовирусы, в эту группу входят вирус бешенства, вирус везикулярного стоматита;
- тогавирусы, в эту группу входят *альфа-вирусы* – вирусы восточного американского энцефаломиелита лошадей, западного американского энцефаломиелита лошадей, венесуэльского энцефаломиелита лошадей; *флавивирусы* – вирусы клещевого энцефалита, японского энцефалита, желтой лихорадки, омской геморрагической лихорадки, лихорадки Западного Нила, энцефалита Сент-Луис, ВГС, краснухи;
- буньявирусы, сюда входят вирусы лихорадки долины Рифт, лихорадки паппатачи, крымской геморрагической лихорадки, хантавирусы;
- аренавирусы, в эту группу входят вирусы Ласса, Хунин, Мочупо, лимфоцитарного хориоменингита;
- филоввирусы, в эту группу входят вирусы Марбург, Эбола;
- коронавирусы, в эту группу входят респираторные и кишечные коронавирусы;
- калицивирусы, сюда входит ВГЕ;
- реовирусы, сюда входят ортовирусы, орбивирусы, ротавирусы;
- ретровирусы, включают в себя подсемейства *Oncovirinae*, *Sputavirinae*, *Lentivirinae*, в группу последних входят «медленные» ретровирусы, в том числе ВИЧ.

Наличие жизни в виде РНК-вирусов ставит перед наукой ряд трудно разрешимых вопросов. Ни у бактерий, ни у других организмов нет ничего достаточно похожего на репликацию генетического материала в форме РНК. Можно рассматривать РНК-содержащие вирусы как уникальную группу, представляющую собой особое направление эволюции. Предполагают, что эти вирусы произошли от ДНК-вирусов, информационная РНК которых приобрела способность прямой репликации, так что транскрипция ее с ДНК стала излишней. Еще одной загадкой является существование вирусов с генами из нескольких фрагментов двухцепочечной РНК. Среди таких вирусов есть патогены для организмов, находящихся на различных уровнях эволюционного развития – от бактерий до позвоночных. Нет ответа на вопросы, произошли ли все эти вирусы от общего предка или разные группы их возникали независимо на разных путях эволюции вследствие каких-то преимуществ, связанных с подобным строением генома. И еще в вирусологии есть много вопросов, требующих ответов.

Хотя имеется классификационное деление вирусов на ДНК- и РНК-содержащие, ни одна из попыток построить простую систему классификации патогенных вирусов с учетом клинических проявлений обусловленных ими заболеваний пока не увенчалась успехом. Дело в том, что нет такого клинического синдрома, который мог бы быть вызван вирусом только одного типа, и нет такой группы вирусов, которая поражала бы только одну определенную ткань. Так, легко протекающие заболевания верхних дыхательных путей могут быть вызваны пикорнавирусами (риновирусами), аденовирусами, миксовирусами (вирусом гриппа), парамиксовирусами (РС-вирусом). Печень могут поражать тогавирусы (вирус желтой лихорадки) и вирусы гепатита. Заболевания нервной системы, приводящие к параличам и смерти, могут вызвать тогавирусы

(куда входят десятки различных возбудителей энцефалита), рабдовирусы (вирус бешенства), пикорнавирусы (вирус полиомиелита) и ряд других. Обильные высыпания на коже характерны для заболеваний, вызываемых вирусом оспы – тяжело протекающего заболевания, но также и для сравнительно легко протекающих заболеваний – кори, ветряной оспы, краснухи.

Вирусы имеют механизмы, обеспечивающие наследственную или приобретенную устойчивость к разнообразным неблагоприятным внешним факторам, в том числе к противовирусным лекарственным средствам. Структура каждого конкретного вируса хорошо приспособлена к условиям, существующим в его экологической нише. Так, например, некоторые пикорнавирусы и аденовирусы размножаются преимущественно в ЖКТ, при этом на них не действуют кислая среда желудочного сока, пищеварительные протеолитические ферменты, детергенты желчи и другие агрессивные факторы. Хотя, чтобы вызвать инфекционный процесс в чувствительной клетке, эти вирусы должны освободить заключенную в белковой оболочке (капсид) нуклеиновую кислоту при повышенной температуре тела, нейтральной реакции среды (рН) и других мягких физиологических условиях. Следовательно, вирусы в зависимости от обстоятельств либо исключительно стабильны, либо чрезвычайно лабильны. Это парадоксальное сочетание свойств обусловлено биологически целесообразным устройством белковой оболочки вирусов (Агол В. И., 1998).

Примером приспособляемости иного характера служат аденовирусы, у которых в молекуле ДНК есть особо уязвимые участки – ее концы. Существует класс клеточных ферментов (так называемые экзонуклеазы), разрушающих именно концы молекул нуклеиновых кислот. Но у аденовирусов поврежденные концы ДНК могут регенерировать.

Механизмы обеспечения жизнеспособности вируса имеют место не только при стандартных условиях, но и в неожиданно возникающих обстоятельствах. Обусловлена эта приспособляемость мутационными изменениями, происходящими при репликации генома. При этом полезны не любые мутации, а лишь те, при которых измененный белок или нуклеиновая кислота полностью или частично сохраняют способность выполнять свою обычную функцию, в том числе и в необычных условиях.

Мутации вируса могут существенно изменить его вирулентность. Например, в 1997 г. вспышка гриппа в Гонконге унесла жизни $\frac{1}{3}$ больных: умерли 6 из 18 заразившихся (лишь быстрая ликвидация разносивших вирус кур позволила остановить распространение болезни). Как оказалось, мутация лишь одного гена дала возможность вирусу частично дезактивировать иммунную систему организма человека. Позже было установлено, что мутация гена NS1 (в результате мутации аспарагиновая кислота превращается в глутаминовую) позволила вирусу избегать атаки со стороны двух основополагающих факторов противовирусной защиты организма: ИФН и ФНО-а. А это повышает обусловленную вирусом летальность в несколько раз. Сегодня возможно искусственное введение гена-мутанта в вирус гриппа.

Вирусы обычно имеют аффинность к определенному типу клеток, что определяет их органотропность. Даже если вирус поражает несколько типов клеток, то наиболее тяжело он повреждает только один тип. Но клинические проявления различных инфекций могут быть сходными, если поражается один и тот же тип клеток. Так, клинические проявления вирусного гепатита в основном сходны, независимо от типа вируса, его вызвавшего (ВГА, ВГВ, ВГС или др.).

Проникновение вируса в клетку обусловлено не только характером рецепторов оболочки клетки (глико- или липопротеиды), но и особенностями «фермента проникновения» вируса. Например, вирусы гриппа и аденовирусы, содержащие специфические ферменты (нейраминидаза, муциназа), реагируют с гликопротеидными (полисахаридными) рецепторами и легко проникают в цитоплазму и ядро эпителиальных клеток дыхательных путей. Затем ферменты клетки разрушают белки-капсомеры вируса, происходит высвобождение в цитоплазму вирусной нуклеиновой кислоты и включение ее в ультраструктуру клетки-хозяина.

При вирусных процессах внутрь клетки проникает одна вирусная частица, а выходят 100 – 1000.

Среди существующих вирусов по числу вызываемых ими заболеваний и умерших от них лидирующее место занимают возбудители ОРВИ. Более 200 вирусов могут быть причиной возникновения ОРВИ, что чрезвычайно затрудняет диагностику. Да и сам термин ОРВИ вряд ли соответствует требованиям, предъявляемым к этиологическому диагнозу инфекционного заболевания, что зачастую ведет к неоправданному или неуместному его употреблению в клинической практике, тем более что, помимо вирусов, дыхательные пути способны поражать несколько десятков видов бактерий, хламидий, микоплазм.

Среди респираторных вирусных инфекций лидирующее место занимает грипп. На 10 000 жителей в межэпидемический по гриппу период приходится:

- заболевших гриппом – 2600 человек;
- вызовов врачей на дом – 1200;
- госпитализаций – 12 человек;
- летальных исходов – 1.

Среди существующих вирусов особую актуальность представляют ретровирусы, так как в их число входит ВИЧ, обусловленная которым пандемия длится уже 25 лет, около 40 млн человек живут с ВИЧ и более 20 млн умерли.

В вирионе ретровирусов содержится РНК, однако внутри клетки они существуют в виде ДНК, интегрированной с геномом клетки-хозяина. По сути, РНК этих вирусов, проникая в клетку, превращается в ее гены, которые могут передаваться потомкам в виде стабильных интегрированных молекул ДНК. ДНК-вирусов, которые наследовались бы подобным образом, не обнаружено, так как все ДНК-содержащие вирусы вызывают продуктивную инфекцию и убивают клетки, в которых они размножаются. Включаться в геном клетки-хозяина ДНК-содержащие вирусы могут только при «непродуктивных» вирусных инфекциях. Ретровирусы, напротив, размножаясь путем почкования, подобно многим другим РНК-вирусам, поддерживают продуктивную инфекцию, не вызывая гибели клетки-хозяина.

В МКБ-10 вирусные агенты как возбудители болезней классифицированы следующим образом:

- В97.0. Аденовирусы
- В97.1. Энтеровирусы
- В97.2. Коронавирусы
- В97.3. Ретровирусы
- В97.4. Респираторно-синцитиальный вирус
- В97.5. Реовирусы
- В97.6. Парвовирусы
- В97.7. Папилломавирусы
- В97.8. Другие вирусные агенты

Таксономические группы вирусов часто содержат подгруппы, включающие в себя типы вирусов. Примером могут служить аденовирусы (табл. 2).

Таблица 2

Таксономия аденовирусов

Подгруппа	Тип	Потенциальная онкогенность
A	12, 18, 31	Высокая
B	3, 7, 11, 14, 21, 34, 35	Слабая
C	1, 2, 5, 6	Отсутствует
D	8–10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39	Отсутствует
E	4	Отсутствует
F–G	40, 41	–

Вирусы одной и той же группы могут проявлять тропность к различным органам и тканям. Так, коронавирусы могут вызывать заболевания дыхательных путей, кишечника, могут быть причиной нейроинфекций.

Характеристику вирусов определяет их нуклеиновая кислота. Генетический аппарат вирусов представлен различными формами нуклеиновых кислот, такого разнообразия нет ни у одной из других форм жизни. У живых организмов генетический аппарат состоит из двунитовой молекулы ДНК, а РНК выполняет в клетках роль переносчика информации, она всегда однонитовая. В отличие от остальных живых организмов, у вирусов существует множество вариантов устройства генетического аппарата: одно- и двунитовая РНК, одно- и двунитовая ДНК. При этом и вирусная РНК, и вирусная ДНК могут быть либо линейными, либо замкнутыми в кольцо. К началу XXI в. были исследованы свыше 1000 разнообразных вирусов. Поэтому в основу классификации вирусов положена принадлежность к рибонуклеиновой кислоте.

Группа РНК-содержащих вирусов

Семейство пикорнавирусов (Picornaviridae) представляют риновирусы (105 серотипов), энтеровирусы (113 серотипов), гепатовирусы (2 серотипа, 1 человеческий), кардиовирусы (2 серотипа), афтовирусы (7 серотипов) и др.

В род *энтеровирусов* входят:

- возбудители полиомиелита, выделены 3 серологических типа, т. е. 3 антигенные разновидности, на которые нет перекрестного иммунитета;
- вирусы Коксаки, их делят на подгруппы А и В, в подгруппу А входят 23 серотипа, в подгруппу В – 6 серотипов;
- вирусы ЕСНО, известны 32 серотипа этих вирусов;
- полиомиелитоподобные вирусы;
- вирусы гепатита А.

Вирусы Коксаки разделены на 2 подгруппы: вирусы подгруппы А вызывают вялые параличи, а подгруппы В – спастические параличи. Клинически заболевания, вызываемые вирусами Коксаки, протекают в виде асептического менингита, ангины, лихорадочных заболеваний с сыпью. Вирусы Коксаки вызывают миокардит новорожденных. Они вызывают также эпидемическую миалгию (плевродиния, болезнь Борнхольма).

Вирусы ЕСНО вызывают асептический менингит, гастроэнтерит у детей, лихорадочные заболевания с летней сезонностью.

Род риновирусов является одним из самых многочисленных в царстве вирусов, выделено 113 серотипов. Полагают, что риновирусы повинны в половине всех случаев простудных заболеваний у взрослых.

Семейство кальцивирусов (Calciviridae) ранее входило в семейство пикорнавирусов, но так как кальцивирусы морфологически отличаются от пикорнавирусов, их выделили в самостоятельное семейство. Оно представлено вирусом Норуолк, вызывающим острый гастроэнтерит у детей, и ВГЕ.

Семейство реовирусов представлено тремя родами: собственно реовирусы, ротавирусы, орбивирусы. Собственно реовирусы представлены тремя серотипами и вызывают поражение респираторного и желудочно-кишечного трактов.

Ротавирусы подразделяют на группы А, В, С, D, E. Они у человека, преимущественно у детей первых двух лет жизни, вызывают гастроэнтерит.

Орбивирусы по свойствам и химическому составу схожи с реовирусами. Для человека патогенны вирусы кемеровской лихорадки и колорадской лихорадки.

Семейство ретровирусов включает в себя подсемейства онковирусов (*Oncoviridae*), «пенящих» вирусов (*Sputaviridae*) и «медленных» ретровирусов (*Lentiviridae*), куда входит ВИЧ. Семейство ретровирусов объединяет наличие фермента ОТ. Ретровирусы обладают свойствами как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов. В вирионе ретровирусов содержится РНК, однако внутри клетки они существуют в виде ДНК, интегрированной с геномом клетки-хозяина. По сути, РНК этих вирусов, проникая в клетку, превращается в ее гены, которые могут передаваться потомкам в виде стабильных интегрированных молекул ДНК. Наследственная информация ретровирусов может быть записана в клетках в форме ДНК, а в вирусных частицах – в форме РНК благодаря существованию в жизненном цикле этих вирусов обратной транскрипции (синтез ДНК на матрице РНК), осуществляемой вирусным ферментом ОТ.

Семейство тогавирусов (Togaviridae) – вирусы, передающиеся членистоногими (арбовирусы), – вирус венесуэльского энцефаломиелита лошадей, восточного энцефаломиелита лошадей, западного энцефаломиелита лошадей. Название «тогавирусы» отражает особенности внешней оболочки их вирионов.

Семейство тогавирусов объединяет свыше 90 вирусов, составляющих 4 рода, представители двух патогенны для человека: род *Alphavirus* и род *Rubivirus*, представитель последнего – вирус краснухи – не передается членистоногими, т. е. не относится к арбовирусам, в отличие от остальных представителей семейства тогавирусов.

Патогенные для человека тогавирусы группы арбовирусов обычно эндемичны для различных видов животных и передаются человеку лишь через укусы какого-либо членистоногого-переносчика.

Семейство *флавивирусов (Flaviviridae)* представлено 50 арбовирусами; ранее они входили в семейство тогавирусов. Название получили от заболевания, вызываемого типичным представителем семейства, – желтой лихорадки (лат. *flavus* – желтый). Флавивирусы включают 4 подгруппы антигенно-родственных вирусов, возбудителей клещевого энцефалита, японского энцефалита, желтой лихорадки и денге. К семейству флавивирусов отнесен ВГС.

Семейство *буньявирусов (Bunyaviridae)* (названо по местности Буньямвера в Уганде) включает в себя свыше 260 арбовирусов, сгруппированных в 4 рода. У человека заболевания вызывают в основном вирусы крымской геморрагической лихорадки, москитной лихорадки (куда входят возбудители лихорадки долины Рифт, сицилийской лихорадки, неаполитанской лихорадки), ГЛПС. Для России из семейства буньявирусов наиболее важное значение имеет род *Hantavirus*, включающий в себя виды хантан, Сеул и др.

Хантавирус – возбудитель ГЛПС. Впервые ханта-вирус выделен доктором Хо Ванг Ли из Сеула в 1978 г. из легочной ткани полевой мыши, которая является главным носителем этого вируса. Ли назвал этот вирус «Хантаан» (по имени реки, протекающей в Корее).

Семейство *аренавирусов (Arenaviridae)* получило название от лат. *arena* – песок, так как при электронной микроскопии вирусы имеют вид 2 – 14 мелких гранул, напоминающих песок. В семейство аренавирусов входят возбудители лимфоцитарного хориоменингита и геморрагической лихорадки Ласса (выделен в 1969 г. от больных из Ласса в Нигерии).

Семейство *филовирусов* (от лат. *filum* – нить) – загадка XX в. Семейство делится на два вида – вирусы Эбола и вирусы Марбург. Вирус Эбола характеризуется уникальной для вирусов человека формой вирионов – в виде длинных цилиндрических палочек. Вирус Эбола (выделен в местности около реки Эбола в Заире) по морфологическим свойствам не отличается от вируса Марбург, но имеет иное антигенное строение, что позволяет дифференцировать их серологически. Вирус вызывает лихорадку Эбола – острое вирусное высококонтагиозное заболевание, характеризуется тяжелым течением и геморрагическим синдромом. Летальность при заболевании, вызванном вирусом Марбург, достигает 30 %, при заболевании, вызванном вирусом Эбола, – 90 %.

Создана первая вакцина, защищающая от заболевания, вызванного вирусом Эбола.

Представители семейства *рабдовирусов (Rhabdoviridae)* имеют пулевидную и палочковидную формы (от греч. *rabdoV* – прут). В семейство входят род *Vesiculovirus*, включающий в себя вирус везикулярного стоматита, и род *Lissavirus*, представителем которого является вирус бешенства. Оба вируса относятся к группе арбовирусов, первый передается комарами, второй – при укусе больными собаками, волками, шакалами, лисицами, кошками.

Семейство *коронавирусов (Coronaviridae)* включает в себя 13 видов вирусов: респираторные и энтеральные коронавирусы человека и животных. Первые представлены 4 серотипами. При коронавирусной инфекции чаще всего развивается острый профузный насморк, у детей болезнь имеет более тяжелое течение (бронхиты, пневмонии, шейный лимфаденит). Коронавирусные инфекции носят сезонный характер и распространены в основном в осенне-зимний период. Заболевание часто имеет характер внутрисемейных и внутрибольничных вспышек. Научный интерес к коронавирусам резко возрос после появления нового заболевания людей – ТОРС (атипичной пневмонии), обусловленного коронавирусом.

Семейство ортомиксовирусов (*Orthomyxoviridae*) включает в себя вирусы гриппа типов А, В, С. Среди существующих вирусов по числу вызываемых ими заболеваний и умерших от них лидирующее место занимают возбудители ОРВИ. Особенно часты ОРВИ у детей: у ребенка, находящегося в организованном коллективе, ОРВИ возникают в среднем 8 раз на первом году посещения, 5 – 6 раз на втором, 3 – 4 раза на третьем. У часто болеющих детей ОРЗ возникают, как правило, ежемесячно. Особенно часто респираторной инфекцией болеют дети в возрасте 1 – 5 лет, что объясняется утратой материнского и отсутствием приобретенного иммунитета.

Частые ОРВИ способствуют формированию хронических бронхолегочных заболеваний, гайморита, тонзиллита, отита, благоприятствуют формированию аллергических состояний и задержке психомоторного и физического развития.

Семейство ортомиксовирусов включает в себя род *Influenzavirus*, представленный вирусами гриппа А и В. Отличительная особенность вирусов гриппа – способность вызывать глобальные вспышки – эпидемии и пандемии. Объясняется это уникальной способностью вирусов гриппа А к изменению антигенной структуры поверхностных белков гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N). Эти изменения могут быть точечными (дрейфовыми) или кардинально меняющими антигенную структуру гемагглютинина или нейраминидазы (шифтовыми). Вследствие первого варианта изменений человечество практически каждые 2 – 3 года сталкивается с измененным вариантом вируса гриппа А, в результате второго – появляется новый антигенный вариант вируса с развитием пандемии гриппа.

По данным вирусологических, иммунологических и сероархеологических исследований, эпидемии и пандемии, начиная с 1889 г., были вызваны вирусами, имеющими гемагглютинин Н1, Н2 или Н3 и нейраминидазу N1 или N2. Эти возбудители объединены в три подтипа вируса гриппа А человека: А(Н1N1), А(Н2N2) и А(Н3N2), в распространении которых наблюдается определенная цикличность.

Показатели смертности от гриппа в мире составляют 0,01 – 0,2 %, а средние ежегодные потери достигают в масштабах разных стран десятков тысяч человек, в основном детей первых лет жизни и пожилых людей. Смертность среди лиц 5 – 19 лет составляет 0,9 на 100 000 человек, среди лиц старше 65 лет – 103,5 на 100 000 человек. Наибольшая летальность от гриппа – среди пожилых людей, страдающих хроническими болезнями (лица «высокого риска»). Смерть при гриппе наступает от интоксикации, кровоизлияний в жизненно важные центры (головной мозг), от легочных осложнений (пневмония, эмпиема плевры), сердечной или сердечно-легочной недостаточности.

Особенностью современной ситуации является одновременная циркуляция в человеческой популяции двух вариантов вируса гриппа А (Н1N1 и Н3N2) и вируса гриппа В. Все это создает большие трудности при создании вакцин и осуществлении специфической профилактики данного заболевания.

Пример исключительно высокой антигенной изменчивости вируса гриппа – современная проблема с гриппом птиц. Как отмечает ВОЗ:

– еще никогда не отмечалось одновременного заражения миллионов птиц гриппом в разных странах;

– единственный способ взять эпидемию под контроль – уничтожение источника инфекции, т. е. уничтожение всех птиц, зараженных вирусом, и тех, что могут им заразиться (почти все пернатые на территории четырех стран – в Корее, Вьетнаме, Таиланде, Японии);

– если этого не сделать, то возможна пандемия, которая унесет жизни, по крайней мере, десятков миллионов людей;

– так как в современном мире любая инфекция быстро распространяется по всей планете, истинные масштабы такой эпидемии никому не известны.

Большинство смертельных болезней, в том числе такие как бубонная чума, сыпной тиф, лихорадка Эбола, ВИЧ-инфекция, сибирская язва, губкообразные энцефалопатии (коровье бешенство), ТОРС, пандемический свиной грипп (H1N1), перешли к человеку от животных.

Первая и самая масштабная вспышка гриппа птиц была зарегистрирована в Гонконге в 1997 г. Тогда скончались 30 % заболевших. Врачи долго не могли определить возбудитель заболевания. Когда же он был идентифицирован, оказалось, что это подтип вируса гриппа, который раньше обнаруживался только у птиц и поэтому не выявлялся стандартными лабораторными методами.

Когда исследователи установили, что единственным источником заражения человека являются птицы, по решению правительства за один день в Гонконге были истреблены все куры, утки, гуси и голуби.

Семейство парамиксовирусов (Paramyxoviridae) – РНК-содержащие вирусы, покрытые суперкапсидной оболочкой. Род парамиксовирусы этого семейства включает в себя 4 серотипа вирусов парагриппа человека. Наиболее характерными признаками парагриппозной инфекции являются повышение температуры тела, ларингиты, бронхиты. У детей вирусы 1-го и 2-го серотипов вызывают тяжелые ларингиты с острым отеком и развитием стеноза гортани (ложный круп), а серотип 3 чаще поражает нижние дыхательные пути.

Следующий представитель семейства парамиксовирусов – РС-вирус, один из основных возбудителей тяжелых поражений нижних дыхательных путей, чаще у детей первого года жизни. В это же семейство входят вирусы паротита и кори.

Группа ДНК-содержащих вирусов

Семейство аденовирусов человека включает в себя 49 серотипов, которые объединены в 7 групп. Некоторые серотипы аденовирусов вызывают воспаление зева, поражение миндалин, конъюнктивы, сопровождающееся лихорадкой и общим недомоганием. Иногда в процесс вовлекаются нижние дыхательные пути с развитием пневмонии. Чаще болеют дети; аденовирусные конъюнктивиты и кератоконъюнктивиты нередко являются внутрибольничной инфекцией, особенно у детей и пожилых людей. Кишечные формы аденовирусной инфекции чаще встречаются у детей раннего возраста.

Семейство парвовирусов (Parvoviridae) относится к группе наиболее мелких и просто устроенных вирусов. Современная их классификация основана на потребности в вирусепомощнике для осуществления цикла репродукции, результатах анализа генома и круге восприимчивых хозяев.

По первому критерию парвовирусы делят на 2 группы. Представители первой (хелпер-зависимые парвовирусы), образованной родом *Dependoviruses*, способны размножаться только после модификации клеток специфическими аденовирусами или герпесвирусами, обработки клеток УФ-лучами, циклогексепидом и рядом карциногенов.

Представители второй группы (автономные парвовирусы), в которую входят роды *Parvovirus*, *Erythrovirus*, *Densovirus*, *Iteravirus* и *Contravirus*, в этом не нуждаются. По Балтиморской классификации, семейство *Parvoviridae* относят к классу II ДНК-вирусов. Оно состоит из двух подсемейств: *Parvovirinae*, или вирусов позвоночных, и *Densovirinae*, или вирусов членистоногих. Эти подсемейства по перечисленным выше критериям представляют собой самостоятельные таксономические группы. Подсемейство *Parvovirinae*, в свою очередь, образовано 3 родами: *Parvovirus*, *Dependovirus* и *Erythrovirus*.

Парвовирусы широко распространены в природе, к 16 годам у 30 % людей обнаруживают антитела к парвовирусам. С парвовирусом штамма В19 связывают развитие у человека апластического криза, инфекционной эритемы («пятая болезнь»), водянки плода.

Семейство герпесвирусов включает в себя около 100 вирусов, из которых 8 вызывают заболевание у человека: ВПГ-1 и ВПГ-2, вирус опоясывающего герпеса, ВЭБ, ЦМВ, герпесвирусы 6 и 7, вирус 8 – возбудитель саркомы Капоши. *Семейство поксвирусов* разделяется на подсемейства вирусов оспы позвоночных и вирусов оспы насекомых. Первое делится на 6 родов, у человека заболевания вызывают вирусы натуральной оспы, осповакцины, паравакцины, контагиозной эктимы, оспы Тана, контагиозного моллюска, оспы обезьян. Все поксвирусы имеют общий антиген. Наиболее важным для человека является вирус натуральной оспы.

У всех ДНК-содержащих вирусов ДНК синтезируется в ядре зараженной клетки, там же и созревают их вирионы. Но все стадии размножения поксвирусов происходят только в цитоплазме. Следовательно, репродукция поксвирусов происходит в совершенно иных условиях по сравнению с «ядерными» ДНК-содержащими вирусами.

Семейство паповавирусов известно лучше других благодаря принадлежащим к этой группе подробно исследованным онкогенным вирусам – вирусу полиомы и SV40, которые размножаются лишь в очень узком кругу клеток млекопитающих. Обычно при изучении онкогенных свойств этих вирусов имеется в виду их способность трансформировать клетки *in vitro* – ими заражают клетки тех видов, которые они трансформируют, но в которых не размножаются, а следовательно, и не вызывают их лизис.

В состав группы паповавирусов, кроме вирусов полиомы и SV40, входит ряд других вирусов. Свое наименование – паповавирусы – группа получила от названий трех вирусов: вируса кроличьей папилломы (па), вируса полиомы (по) и вакуолизирующего (ва) обезьяньего вируса, тип 40 (SV40). У человека эти вирусы не вызывают заболеваний, хотя SV40 иногда заражает

клетки человека. У людей широко распространены три других паповавируса – вирусы JC, BK (названы по инициалам пациентов, от которых они выделены) и вирус бородавок.

Вирус JC принадлежит к особой группе полиомавирусов и инфицирует обычно верхние дыхательные пути. Вирус чрезвычайно распространен, поражая 65 – 70 % людей, достигших 14 лет. До настоящего времени считалось, что этот вирус относительно безвреден и не вызывает никаких симптомов при нормальном функционировании иммунной системы. Однако у больных с пониженным иммунным ответом вирус может вызывать смертельную форму болезни головного мозга, мультифокальную лейкоэнцефалопатию. Новые данные показывают, что вирус JC вовлечен также в развитие широко распространенной формы рака головного мозга у детей – медуллобластомы. Этот вид рака встречается у каждого двухсоттысячного ребенка до 15 лет и практически неизлечим.

Вирус BK часто обнаруживают в моче лиц, принимавших иммунодепрессанты, однако пока его не связывают с каким-либо заболеванием у человека. Вирус бородавок человека, как и вирусы папиллом животных, вызывает лишь доброкачественную пролиферацию клеток эпидермиса.

Вирусы папилломы плохо размножаются в клеточных культурах, поэтому до сих пор изучены в основном лишь их физические свойства. Установлено, что их ДНК несколько крупнее, чем ДНК вирусов SV40 и полиомы.

Онковирусология. Формирование концепции вирусной этиологии опухолей связано с именем Л. А. Зильбера, в 50-х годах XX в. пришедшего к выводу о вирусной этиологии ряда опухолей. В 1964 г. в Москве на съезде, посвященном 100-летию со дня рождения Д. И. Ивановского, Л. А. Зильбер в докладе «Неинфекционные вирусы» к необычной группе вирусов отнес все ДНК-содержащие онкогенные вирусы. Ученый сказал тогда буквально следующее: «... можно считать доказанным, что механизм их действия на клетку заключается в основном в интеграции их нуклеиновой кислоты с геномом клетки, благодаря чему в клетке возникают наследственные изменения, выводящие клетку из соподчинения системам, регулирующим клеточный рост». Позже было установлено, что ДНК паповавирусов действительно встраивается (интегрирует) в ДНК хромосом клеточных ядер. При этом она теряет способность самостоятельно удваиваться и давать жизнь новым вирусам. Отныне она реплицируется только вместе с хромосомой клетки-хозяина, что означает интеграцию двух геномов: онкогенного вируса и клетки-хозяина. Это и предсказал Л. А. Зильбер за много лет до того, как это было фактически выявлено. Именно здесь и скрыта основа основ вирусогенетической концепции происхождения злокачественных опухолей (Зильбер Л. А., 1968). В наши дни концепция, подкрепленная множеством фактов и результатов опытов, стала теорией.

Фактическое доказательство интеграции ДНК паповавирусов, прежде всего вакуолизирующего вируса (так называемого ОВ40; «О» – обезьяний), было получено еще при жизни Л. А. Зильбера в его лаборатории и в лаборатории выдающегося американского вирусолога Р. Далбекко. Но вопрос о том, является ли механизм интеграции обязательным и для РНК-содержащих онкогенных вирусов, оставался к 1966 г. открытым.

В 1964 г. ученик Р. Далбекко, Г. Темин, высказал ряд соображений о том, что геном вируса саркомы Рауса сохраняется в пораженной им клетке в форме такого «провируса», который представляет собой не РНК, а... ДНК.

Первые 8 лет работы, с 1956 по 1964 г., привели Г. Темина к созданию гипотезы провируса, в которую почти никто не поверил, а следующие 6 лет ушли на доказательство этой гипотезы. В 1970 г. Г. Темин, работавший в Висконсинском университете, и независимо от него Д. Балтимор в Массачусетском технологическом институте обнаружили у некоторых РНК-содержащих вирусов фермент, способный синтезировать ДНК-копию на матрице вирусной РНК. Вновь открытый фермент получил название «обратная транскриптаза» (ревертаза), а все содержащие его вирусы стали именоваться ретровирусами.

За это открытие Г. Темин и Д. Балтимор были удостоены Нобелевской премии, открытие было признано величайшим событием в биологии, а в вирусогенетической концепции закрылась гигантская брешь. Так изучение первого, по-своему классического, объекта онковирусологии – вируса куриной саркомы, начатое Ф. Раусом (F. Rous) в 1911 г., привело Г. Темина и Д. Балтимора к открытию обратной транскрипции и нового фермента – ревертазы.

В семейство ретровирусов входят три так называемых подсемейства: опухолевые вирусы; вирусы – возбудители некоторых медленных инфекций; так называемые пенящие вирусы. К первому из этих подсемейств относятся возбудители лейкозов и некоторых плотных опухолей млекопитающих, птиц и рептилий, единственный бесспорный возбудитель опухолевого процесса у человека (вирус так называемого Т-клеточного лейкоза людей) и ВИЧ, вызывающий СПИД. В 1970 г. J. Subak-Sharpe опубликовал итоги сравнительного анализа трех разных групп ДНК-содержащих вирусов и соответствующих тканей позвоночных, в которых эти вирусы паразитируют. Оказалось, что четыре мелких вируса из группы папова (SV40, полиомы, папилломы Шопа и папилломы человека) имеют нуклеотидное строение и состав, во многом сходные с таковыми тканей человека и животных. Эта схожесть создает почву для объединения ДНК вируса и клеток хозяина и лежит в основе онкогенности этих вирусов. При изучении аденовирусов (среди которых есть, как известно, и высокоонкогенные, и практически неонкогенные представители), автор установил, что у высокоонкогенных аденовирусов гомология вирусной и клеточной ДНК хозяина выражена в высокой степени, а у неонкогенных – вообще не выражена.

Последнюю четверть прошедшего века можно считать триумфом идеи Л. А. Зильбера, так как во всех лабораториях мира она нашла не только подтверждение, но и существенным образом повлияла на дальнейшее развитие онкологии.

С позиций онкологии, особый интерес представляет ВПЧ. По данным Ж. – П. Курье (2001), распространенность ВПЧ, в частности онкогенных субтипов, составляет около 15 %.

Норвежские ученые обследовали более 800 женщин и обнаружили, что в течение трех лет после начала активной половой жизни у 55 % из них происходит заражение папилломавирусом. У 90 % инфицированных вирус исчезает из организма за этот же срок, однако в последующем часто происходит повторное инфицирование. Характерно, что за 5-летний период только около 30 % зараженных папилломавирусом имели признаки патологических изменений клеток шейки матки. Риск возникновения изменений в клетках был высок в течение первого года после заражения вирусом и снижался в последующие четыре года.

В настоящее время после накопления большого количества эпидемиологических и экспериментальных данных рак шейки матки представляется уникальной моделью для изучения вирусного канцерогенеза и определения ассоциаций между вызываемыми вирусом молекулярно-генетическими изменениями и особенностями клинического течения и прогноза заболевания.

Впервые серьезные предположения о возможной роли вирусов папиллом в развитии рака шейки матки были высказаны в середине 70-х годов прошлого века.

Следует подчеркнуть, что определение понятия «вирус как этиологический фактор развития опухоли» основано на сочетании следующих критериев:

- 1) регулярное обнаружение в опухолевых клетках вирусной ДНК (как в интегрированной, так и в эписомальной форме);
- 2) клонированные вирусные гены в клеточных системах *in vitro* должны индуцировать злокачественную трансформацию клеток, включая клетки человека;
- 3) регулярная экспрессия вирусных генов в опухолевых клетках;
- 4) существование в природе сходных вирусов, способных индуцировать образование опухолей у экспериментальных животных;
- 5) эпидемиологические данные, подтверждающие связь между опухолевым процессом и наличием вирусного генетического материала в опухолевых клетках.

Методика молекулярного клонирования позволила создать физическую карту вирусов с помощью эндонуклеаз, определить местоположение и последовательность кодированных вирусом протеинов. В клетках слизистой оболочки шейки матки геном вируса активно транскрибируется, а решающее значение для развития рака шейки матки имеет персистенция вирусного генома. Клеточные линии, полученные из опухолевой ткани шейки матки, позволяют проводить сравнительный анализ линий и опухолей на персистенцию вирусной ДНК, функцию и экспрессию генов ДНК ВПЧ. В тканях эпителиальных дисплазий и карцином шейки матки в процессе опухолевой трансформации нарушается регуляция транскрипции вирусных онкогенов, что проявляется количественными различиями в экспрессии ранних генов E6 и E7, играющих основную роль в индукции злокачественного роста клеток (Zur Hausen H., 1991).

В настоящее время идентифицированы более 100 типов ВПЧ, подробно описаны более 70 типов, твердо установлен факт, что определенные типы ВПЧ могут инфицировать строго определенный вид эпителия и вызвать характерные изменения. Выявление многовариантности генотипов ВПЧ и идентификация специфических, накопление данных о злокачественной трансформации генитальных кондилом позволили рассматривать ВПЧ как возможный этиологический фактор развития рака шейки матки.

Из всех идентифицированных типов вирусов папиллом 34 ассоциированы с поражением аногенитальной области. Вирусы папиллом инфицируют базальные слои эпителия (наиболее «уязвимым» участком является зона перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический). Вызываемые вирусами патоморфологические изменения Ph. Castle (2008) классифицирует как:

- 1) доброкачественная атипия;
- 2) дисплазия легкой степени без койлоцитоза или с признаками койлоцитоза (неоплазия I степени);
- 3) умеренная дисплазия (неоплазия II степени);
- 4) выраженная дисплазия или интраэпителиальный рак (неоплазия III степени, *canzer in situ*).

До настоящего времени продолжается дискуссия относительно классификации дисплазии и преинвазивного рака шейки матки. В настоящее время нет уверенности в том, что различные степени дисплазий являются стадиями канцерогенеза.

Онкогенный потенциал папилломавирусов существенно варьирует; по способности инициировать диспластические (предраковые) изменения и рак папилломавирусы условно разделены на группы «высокого» и «низкого» риска возникновения опухолевой трансформации инфицированного эпителия. Сероварианты ВПЧ 6, 11, 42, 43, 44 были классифицированы как типы низкого риска развития рака, сероварианты 16, 18, 48, 56 – как типы высокого риска. Так, сероварианты 6 и 11 являются причиной остроконечных кондилом, часто идентифицируются при дисплазиях легкой и средней тяжести и редко связаны с опухолями шейки матки. Сероварианты 16 и 18 превалируют над другими при раке шейки матки: серовариант 16 выявляется в 50 – 70 % случаев, серовариант 18 выявляется в 10 – 12 % случаев, остальные сероварианты высокого риска выявляются значительно реже. Вирус папилломы, серовариант 18, ассоциированный с развитием аденокарцином, имеет более высокий онкогенный потенциал, с ним связывают быстрый темп прогрессии опухоли, низкий уровень дифференцировки инфицированного эпителия, неблагоприятный прогноз, по сравнению с другими онкогенными серовариантами.

В своей практической деятельности врачи многих специальностей встречаются с заболеваниями, вызванными вирусами семейства *Herpesviridae*. В настоящее время известны 8 антигенных серотипов вирусов герпеса: ВПГ-1 и ВПГ-2, ветряной оспы – опоясывающего герпеса, ЦМВ, ВЭБ, вирусы герпеса человека типов 6, 7 и 8. Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции, они способны поражать практически все органы и системы организма хозяина, вызывая латентную, острую или хроническую формы инфекции (Исаков В. А.

[и др.], 2006). Среди вирусов герпетической группы онкогенными свойствами обладают ВЭБ (вызывает лимфому Беркитта) и 8-й тип вируса (вызывает развитие эпидемической саркомы Капоши).

Злокачественные опухоли вирусной этиологии чаще всего развиваются на фоне иммуносупрессии. На современном этапе они чаще встречаются у больных с ВИЧ/СПИДом. Прежде всего это касается герпесвируса типа 8, ВЭБ и папилломавируса.

Саркома Капоши – заболевание кожи, редкое у ВИЧ-инфицированных женщин, в то время как у серопозитивных мужчин оно встречается в 20 000 раз чаще, чем в популяции ВИЧ-негативных. Для женщин вероятность заболеть саркомой Капоши больше, если они имеют (имели) половой контакт с бисексуальным мужчиной или были заражены ВИЧ после переливания крови. Саркома Капоши протекает у женщин агрессивнее, чем у мужчин. У женщин при наличии тяжелого иммунодефицита имеет место распространенная прогрессирующая саркома Капоши с повреждениями кожи больше, чем в одном месте, часто с локализацией в местах, которые затрагиваются при половых контактах (влагалище, задний проход). У мужчин саркома Капоши редко встречается на половых органах или в заднем проходе.

Среди злокачественных форм поражения лимфоидной ткани выделяются лимфогранулематоз (син. болезнь Ходжкина) и неходжкинские лимфомы (син. лимфосаркомы). Под лимфомой понимают опухоли, исходящие из лимфоидной ткани, а по типу роста различают нодулярные и диффузные, причем первые часто трансформируются во вторые. По клеточному составу диффузные лимфомы дифференцируются на бластные, включающие лимфоцитарные, пролимфоцитарные, лимфоплазмочитарные клетки, и бластные, представленные лимфобластами и иммунобластами. В последней группе при ВИЧ-инфекции наибольший интерес представляют лимфома Беркитта (африканская лимфома), этиологически связанная с ВЭБ, как все бластные лимфомы, характеризующаяся злокачественным течением и быстрой генерализацией.

Лимфома – вторая по частоте опухоль у больных ВИЧ-инфекцией, встречается в 3 – 4 % случаев. Этот вид опухолей – более позднее проявление болезни, и примерно 12 – 16 % больных в стадии СПИДа умирают от лимфомы. В отличие от саркомы Капоши, лимфома не связана с какой-либо группой риска. По материалам 21 страны, из 53 042 больных в стадии СПИДа лимфома развилась у 2,6 % потребителей инъекционных наркотиков, 3,2 % трансфузионных реципиентов, 3,4 % мужчин-гомосексуалов, 3,9 % больных гемофилией, 2,6 % больных, заразившихся при гетеросексуальном контакте (Levine A., 1998).

Лимфома формируется в результате длительной стимуляции и пролиферации В-клеток. Она может быть индуцирована самим ВИЧ, в этих случаях вирус обуславливает поликлональную гипергаммаглобулинемию и реактивную лимфаденопатию. При генерализованной лимфаденопатии формируется В-клеточная гиперплазия. Помимо прямого эффекта на В-клетки, ВИЧ может также проявить свои эффекты косвенно, индуцируя синтез цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10 ВИЧ-инфицированными моноцитами и Т-клетками. Цитокины индуцируют пролиферацию В-клеток. Кроме того, названные цитокины функционируют как факторы роста В-клеточной лимфомы, а ИЛ-10 является также мощным аутокринным фактором роста. В результате иммуносупрессии развивается суперинфекция, обусловленная ВЭБ. В этих условиях возможны также генетические «ошибки», что ведет к моноклональной В-клеточной лимфоме.

Наиболее вероятной первопричиной иммунобластной лимфомы является ВЭБ, ДНК которого постоянно обнаруживается в клетках опухоли. Установлена способность латентного мембранного белка вируса присоединяться к клеткам, давая сигнал к их делению.

Глава 3

ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Хотя ОРЗ протекают в большинстве случаев без ближайших последствий, они способствуют формированию хронических бронхолегочных заболеваний, гайморита, тонзиллита, отита, благоприятствуют формированию аллергических состояний, а у детей – еще и задержке психомоторного и физического развития.

Группа острых респираторных инфекций характеризуется полиэтиологичностью и сходством клинических проявлений при широком диапазоне тяжести течения и локализации поражения дыхательных путей.

Различают ОРЗ, вызываемые вирусами ОРВИ, хламидиями, микоплазмами, бактериями, и ассоциированные ОРВИ (вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные, вирусно-микоплазменные). Значительное место принадлежит ОРЗ вирусной и микоплазменной природы, что обусловлено их повсеместным распространением. Среди ОРВИ наибольшее значение имеют грипп, парагрипп, РС-инфекция, аденовирусная и риновирусная инфекции (табл. 3).

Таблица 3

Основные возбудители ОРВИ человека

Семейство вирусов	Тип, подтип, антигенный вариант	Клинические проявления (преимущественный уровень поражения)
Семейство ортомиксовирусов	А(Н1N1, Н3N2), В, С	Грипп
Семейство парамиксовирусов: вирусы парагриппа	1–4	Ларингиты, фарингиты, бронхиты, ларинготрахеобронхиты (ложный круп) у детей
респираторно-синцитиальный вирус	1–3	Заболевания нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста
Семейство коронавирусов: респираторные коронавирусы	1–4	Поражения верхних дыхательных путей с сильным насморком
Семейство пикорнавирусов: риновирусы	1–113	Риниты, синуситы, бронхиты, бронхиолиты
вирусы Коксаки	В1–6	Поражения верхних дыхательных путей, эпидемическая плевродиния
вирусы ЕСНО	8–13, 16, 21	Поражения верхних дыхательных путей, пневмонии
Семейство реовирусов: ортовирусы	1–3	Поражения верхних дыхательных путей
Семейство аденовирусов: аденовирусы человека	1–7, 14, 21	Поражения верхних и нижних отделов дыхательных путей, фарингоконъюнктивиты

В 1997 г. в России ОРЗ переболели свыше 33 млн человек, в этиологической структуре доминировали вирусы гриппа А и В, парагриппа, аденовирусы, а также микоплазмы. За 3 мес. 2013 г. (январь – март) ОРВИ заболели 12 млн россиян, показатель заболеваемости составил 8433,2 на 100 000 жителей (для сравнения – показатель по бактериальной дизентерии 1,33).

В общем ущербе от 30 наиболее значимых инфекционных болезней на долю гриппа и ОРВИ приходится свыше $\frac{3}{4}$ финансовых расходов.

Грипп

Грипп – острая вирусная инфекция, характеризующаяся интоксикацией и поражением слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Грипп и другие ОРВИ обуславливают до 90 % всех инфекционных заболеваний, на их долю приходится более 75 % всех заболевших детей в год; 20 – 50 тыс. смертей в год связаны с гриппом и его осложнениями.

Первые сведения об эпидемиях гриппа относятся к далекому прошлому. В России и некоторых странах Европы это заболевание было известно под названием «инфлюэнца» (от лат. *influere* – незаметно проникать, распространяться, вторгаться). В настоящее время общепринятым является название «грипп» (от фр. *gripper* – хватать, ловить, схватывать). С конца XIX в. человечество пережило четыре тяжелые пандемии гриппа: в 1889 – 1890, 1918 – 1920, 1957 – 1959 и 1968 – 1969 гг. Пандемия 1918 – 1920 гг. («испанка») унесла, по разным оценкам, 20 – 40 млн жизней. В 1957 – 1959 гг. («азиатский грипп») погибли около 1 млн человек.

В промежутках между пандемиями в среднем каждые 2 – 3 года отмечались эпидемии гриппа с меньшими показателями заболеваемости и смертности.

Вирусная этиология гриппа установлена в 1933 г. У. Смитом, К. Эндрюсом и П. Лендлоу. Открытый ими вирус впоследствии получил название вируса гриппа типа А. В 1940 г. Т. Френсис и Т. Меджилл выделили вирус гриппа типа В, а в 1947 г. Р. Тейлор – вирус типа С.

Этиология. Вирусы гриппа относятся к группе пневмотропных РНК-содержащих вирусов, принадлежат к семейству *Orthomyxoviridae*. Их вирионы имеют округлую или овальную форму; диаметр частиц – 80 – 100 нм. Сердцевина вириона (нуклеокапсид) состоит из спирального тяжа рибонуклеопротеида, покрытого сверху липогликопротеидной оболочкой. В состав наружного слоя оболочки вириона входят гликопротеиды, обладающие гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью. Вирус содержит также фермент РНК-полимеразу.

Антигенная характеристика внутреннего нуклеопротеида (S-антиген) положена в основу разделения вирусов гриппа на типы А, В и С. Вирусы типа А в зависимости от антигенных свойств гликопротеидов наружной оболочки – гемагглютинина (H) и нейраминидазы (N) – подразделяются на подтипы. В последние годы доминирует вирус А подтип H3N2.

В отличие от вирусов типа В и С, характеризующихся более стабильной антигенной структурой, вирус типа А обладает значительной изменчивостью поверхностных антигенов. Она проявляется либо в виде антигенного «дрейфа» (частичное обновление антигенных детерминант) гемагглютинина или нейраминидазы в пределах одного серотипа, что сопровождается появлением новых штаммов вируса, либо в виде антигенного «шифта» (полное замещение фрагмента генома, кодирующего только гемагглютинин или гемагглютинин и нейраминидазу), приводящего к возникновению нового подтипа вирусов гриппа А. Предполагается, что в основе антигенного «дрейфа» лежит образование мутантов с последующей их селекцией под влиянием иммунологических факторов больных.

Происхождение пандемических вирусов с шифтом поверхностных антигенов связывают не с мутационным процессом, а с генетической рекомбинацией. Весь набор пандемических вирусов гриппа А и вирусов, вызвавших крупные эпидемии, подразделяют на 4 категории. К пандемическим вирусам 1-й категории отнесены два вируса, в которых имеет место шифт обоих поверхностных гликопротеидов. Один из них (родоначальник всех вирусов) ответствен за пандемию «испанки» 1918 – 1920 гг. (А/Н1N1), другой пандемический вирус А/Сингапур/57 – родоначальник всех вирусов А2 и причина пандемии 1957 г.

По сравнению с другими штаммами вируса гриппа А, геном «свиного гриппа А» включает в себя 8 сегментов, собранных из разных штаммов вируса, а именно свиного H1N2, евразийского свиного H1N1/H3N2 и свиного реассортантного штамма, включающего генетический материал от человеческого штамма H3N2. Именно эта особенность данного вируса на

фоне отсутствия у людей приобретенного иммунитета к нему определила его пандемический потенциал. У большинства заболевших грипп протекал легко, с выздоровлением в течение недели, но у небольшой части молодых людей – тяжело и даже с летальным исходом. Так, в США за 1¹/₂ осенних месяца от гриппа этой этиологии погибли столько же людей, сколько обычно умирает от гриппа за 12 мес.

Вторая категория вирусов характеризуется шифтом гемагглютинина при стабильной нейраминидазе. Вирусы этой группы вызывали пандемии и эпидемии 1933, 1947 и 1968 гг.

В третью категорию входит вирус А/Англия/64, ответственный за события 1964 – 1965 гг.; он характеризуется полушифтом гемагглютинина и нейраминидазы. Четвертая категория включает в себя вирус, вызвавший эпидемические события 1972 г., – А/Виктория/72, который характеризуется полушифтом нейраминидазы в пределах одного гемагглютинина.

Вирусы гриппа малоустойчивы во внешней среде. Они лучше переносят низкие, отрицательные температуры и быстро погибают при нагревании и кипячении. Отмечается высокая чувствительность вирусов гриппа к УФ-лучам и воздействию обычных дезинфицирующих средств.

Эпидемиология. Источником гриппозной инфекции является больной человек. Максимальная заразительность наблюдается в первые дни болезни, когда при экспираторных актах (кашель, чиханье, крик, громкий разговор) с капельками слизи вирусы интенсивно выделяются во внешнюю среду. Большая часть больных теряют заразительность спустя 5 – 9 дней. Путь передачи инфекции – воздушно-капельный.

Вирусы гриппа постоянно циркулируют среди населения и вызывают подъем заболеваемости ежегодно в зимнее время, осенью, ранней весной. Наряду с этим каждые 1 – 3 года отмечаются эпидемические вспышки, вызванные различными серотипами вируса гриппа типа А. До 70-х годов прошлого века каждые 10 – 30 лет имела место пандемия гриппа, обусловленная появлением новых шифтовых вариантов вируса гриппа А.

До 1977 г. почти для всех эпидемий гриппа А была характерна непрерывность эпидемического процесса в глобальном масштабе, когда каждая локальная эпидемия в любой стране являлась фрагментом пандемического распространения измененного варианта вируса гриппа. Сформировались типичные пути пандемического распространения вирусов гриппа, связанные с международными транспортными коммуникациями: появившись в районе Юго-Восточной Азии и Океании, новые варианты вирусов гриппа А заносились сначала в Северную Америку, Европу или Азию, распространялись на другие регионы, в последнюю очередь поражая, как правило, Южную Америку и Африку.

В странах северного полушария с умеренным климатом эпидемии гриппа возникают в ноябре – марте, в странах южного полушария – в апреле – октябре. Эпидемии гриппа типа А имеют взрывной характер: в течение 1 – 1¹/₂ мес. переболевают 20 – 50 % жителей.

Эпидемии гриппа, вызванные вирусом типа В, длятся обычно 2¹/₂– 3 мес., охватывая не более 25 % жителей. Вирус гриппа С вызывает лишь спорадические заболевания.

Особенности современного эпидемического процесса при гриппе связаны прежде всего с тем, что в последние 30 лет имеют место лишь «дрейфовые» изменения гемагглютинина вируса гриппа А, а последние «шифтовые» изменения обусловлены приходом в 1968 г. вируса гриппа А/Гонконг/68 с гемагглютинином Н3. Такой длительный период дрейфа гемагглютинина Н3 не мог не отразиться на эпидемической ситуации, обусловленной циркуляцией этого серотипа.

Возврат в 1977 г. на эпидемиологическую арену вирусов гриппа А (Н1N1 – пандемический вариант вируса) привел к уникальной ситуации, когда одновременно циркулировали два подтипа вируса гриппа А (Н1N1 и Н3N2) и вирусы гриппа В.

В 2009 г. произошла вспышка инфекции, вызванной новым штаммом вируса подтипа H1N1, которую сразу назвали «свиным гриппом». Вирус генетически больше всего похож именно на вирус свиного гриппа, но он передается от человека к человеку и вызывает заболевание с обычными для гриппа симптомами. В то же время начавшаяся и напугавшая мировое сообщество эпидемия к свиному гриппу отношения не имела: свиньи не болели, само название «свиной грипп» инфекция получила с «подачи» средств массовой информации. В научной литературе для обозначения заболевания стали использовать название «новый грипп».

Начался «новый грипп», вызванный пандемичным вирусом А/Н1N1, в марте 2009 г., первые случаи заболевания диагностированы в г. Мехико. Затем грипп стал распространяться по Мексике (к осени 2009 г. заболели свыше 50 тыс. человек), США (свыше 70 тыс. больных), Австралии (около 40 тыс. больных). На Европейском континенте вирус «свиного гриппа» был обнаружен почти во всех странах, наибольшая заболеваемость пришла на Великобританию и Германию. На конец 2009 г., по данным ВОЗ, переболели свыше полумиллиона человек и почти 7 тыс. погибли. Заболевание было зарегистрировано в 161 стране.

Клиническая картина «нового гриппа» не отличается от симптомов обычного гриппа. Согласно рекомендациям ВОЗ, для лечения больных достаточно назначения «Озельтамивира» (в России продается под названием «Тамифлю») или «Занамивира». Правда, следует отметить, что 70 % умерших от болезни принимали «Тамифлю».

Периодичность эпидемий и уровень заболеваемости зависят от длительности приобретенного типоспецифического иммунитета у населения и изменчивости антигенных свойств вируса. При первичном заражении человека или повторном инфицировании новым штаммом вируса в начальный период гриппа в крови быстро повышается содержание антител класса Ig M, в дальнейшем нарастает количество антител, относящихся к Ig G. Трансплацентарная передача антител класса Ig G обеспечивает относительно невысокую восприимчивость к гриппу детей в возрасте до 6 мес.

Существовавшее ранее мнение о краткосрочности и слабости постгриппозного иммунитета в последние десятилетия подверглось пересмотру. Выяснилось, что штаммоспецифичный постинфекционный иммунитет к гриппу у большинства людей сохраняется практически до конца жизни.

Постинфекционный иммунитет при гриппе А сохраняется 1 – 3 года, при гриппе В – в течение 3 – 6 лет, поэтому вспышки гриппа А и В иногда наслаиваются одна на другую и возникают длительные двухволновые эпидемии.

Патогенез и патологическая анатомия. Вирусы гриппа обладают тропностью к эпителию дыхательных путей. В патогенезе гриппа различают пять основных фаз:

- 1) репродукция вируса в клетках дыхательных путей;
- 2) вирусемия, токсические и токсико-аллергические реакции; токсическое воздействие на различные органы и системы, в первую очередь на сердечно-сосудистую и нервную, связано с самим вирусом гриппа, а также проникновением в кровь продуктов распада клеток;
- 3) поражение органов дыхания с преимущественной локализацией процесса в каком-либо отделе;
- 4) бактериальные осложнения со стороны органов дыхания и других органов и систем организма; входными воротами инфекции служат некротизированные участки эпителия дыхательных путей;
- 5) обратное развитие патологического процесса.

Патоморфологические изменения в слизистых оболочках дыхательных путей характеризуются дегенеративными явлениями в цитоплазме и ядре эпителиоцитов, исчезновением ворсинок на них, гибелью, слущиванием пластов эпителия, что облегчает накопление бактерий в слизистых оболочках дыхательных путей.

В слизистой оболочке носа наблюдается отечность *tunicae propriae*.

Первоначально поражается слизистая оболочка глотки, затем процесс охватывает слизистые оболочки гортани, трахеи и бронхов. Изменения носят очаговый характер. В слизистых оболочках отмечаются сосудистые нарушения в виде полнокровия, отека, иногда кровоизлияний. Часто обнаруживаются фуксинофильные цитоплазматические включения в эпителиоцитах и круглоклеточная инфильтрация подэпителиальных слоев. Поражение, как правило, не распространяется на бронхиолы.

Проникновение вируса гриппа в клетки сопровождается воздействием на рецепторный аппарат клеток эпителия, что также облегчает развитие вторичных бактериальных осложнений. Поврежденная слизистая оболочка трахеи и бронхов только спустя месяц после инфицирования вирусом гриппа приобретает нормальное морфологическое строение.

Вследствие вирусемии и токсического воздействия развиваются выраженная лихорадка и явления общей интоксикации. В поражении различных органов и систем ведущую роль играют расстройства гемодинамики, причиной которых служит нарушение тонуса, эластичности и проницаемости сосудистой стенки, а также поражение диэнцефального отдела головного мозга. Для гриппа характерно фазовое поражение симпатической и парасимпатической нервной системы. Артериальная гипертензия сменяется гипотензией, тахикардия – брадикардией, белый дермографизм – розовым. Сосудистая дистония сохраняется еще некоторое время после заболевания. Нарушение барьерной функции эпителия дыхательных путей, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов, анергизирующее действие возбудителя гриппа способствуют активации условно-патогенной микробиоты дыхательных путей, возникновению бактериальных осложнений и обострению сопутствующих хронических заболеваний.

Клиническая картина. Различают типичное и атипичное течение гриппа, а по тяжести клинических проявлений – легкую, средней тяжести и тяжелую формы болезни. Некоторые авторы выделяют очень тяжелую – молниеносную (гипертоксическую) форму болезни.

Инкубационный период при гриппе составляет обычно 1 – 2 дня, но может укорачиваться до нескольких часов и удлиняться до 3 дней. В клинической картине заболевания выделяют два основных синдрома – интоксикации и поражения дыхательных путей (катаральный синдром).

В типичных случаях грипп начинается остро. Возникают озноб или познабливание, головная боль. Уже через несколько часов температура тела достигает максимума (38,5... 40 °С). Развиваются слабость, ощущение разбитости, ноющие боли в мышцах, костях и крупных суставах. Головная боль усиливается и локализуется в лобной или лобно-височной области, надбровных дугах и глазных яблоках; иногда отмечается светобоязнь. Выраженная интоксикация сопровождается головокружением, в некоторых случаях – обморочным состоянием, анорексией, рвотой, геморрагическим синдромом, проявляющимся чаще всего в виде носового кровотечения.

В первые сутки болезни больные жалуются на сухость и саднение в носоглотке, «заложенность» носа. На 2 – 3-й день у большинства из них возникает сухой кашель, часто сопровождающийся саднением и болями за грудиной, а также небольшой насморк. Спустя 3 – 4 дня кашель становится влажным.

В неосложненных случаях продолжительность лихорадки при гриппе А составляет 1 – 6 дней, чаще до 4 дней, при гриппе В – несколько больше. Снижение температуры тела происходит критически либо ускоренным лизисом, сопровождаясь потоотделением. Двухволновая лихорадка встречается редко; ее развитие зависит от появления осложнений.

При осмотре больного в первые дни заболевания отмечаются гиперемия и одутловатость лица, инъекция сосудов склер, иногда с 3 – 4-го дня – *herpes labialis*. При тяжелом течении болезни наблюдается бледность кожи с цианотичным оттенком (проявление гипоксии и гипоксемии). Зев гиперемирован, цианотичен. Гиперемия носит разлитой характер, более яркой она бывает в области дужек, распространяется на мягкое нёбо и заднюю стенку глотки. У ряда больных отмечается мелкая зернистость мягкого нёба, режы языка и дужек. Задняя стенка

плотки суховата на вид, просматриваются увеличенные лимфатические фолликулы. К 3 – 4-му дню гиперемия слизистых оболочек уменьшается и остается лишь инъекция сосудов. На этом фоне более заметной становится зернистость мягкого нёба и нередко видны точечные кровоизлияния.

Слизистая оболочка носа гиперемирована, с цианотичным оттенком, набухшая. На 2 – 3-й день заболевания могут появиться необильные серозные, затем слизистые выделения из носа. В случае присоединения бактериальной инфекции выделения приобретают слизисто-гнойный характер.

Пульс в начале заболевания чаще соответствует температуре тела, реже определяется относительная брадикардия или тахикардия. Артериальное давление в лихорадочный период имеет тенденцию к снижению. У многих больных отмечается приглушенность тонов сердца, особенно при тяжелых формах заболевания. На ЭКГ выявляются типичные для синдрома интоксикации изменения: снижение и зазубренность зубца *P*, снижение рубца *T* в разных отведениях, относительное удлинение интервала *Q – T*, удлинение интервала *P – Q*. Изменения эти нестойкие и проходят в течение 1 – 2 нед.

Поражение органов дыхания закономерно. В лихорадочный период может наблюдаться одышка. При перкуссии над легкими нередко выявляется коробочный звук, аускультативно дыхание жестковатое (иногда везикулярное), могут прослушиваться кратковременные сухие хрипы. При рентгенологическом исследовании в ранние сроки находят усиление сосудистого рисунка и расширение корней легких.

Пищеварительная система поражается в меньшей степени. При тяжелых формах гриппа аппетит снижен, вплоть до полной анорексии, язык влажный, обложен белым налетом, у кончика ярко-красный с обнаженными сосочками, иногда болезненный. Отмечается склонность к запорам.

В периферической крови наблюдаются лейкопения, нейтропения, эозинопения, умеренный моноцитоз; СОЭ нормальная или снижена.

Со стороны мочевыделительной системы отмечается умеренное снижение диуреза, сменяющееся повышением его после нормализации температуры тела. Нередко имеют место протеинурия, микрогематурия и цилиндрурия (синдром «токсической почки»).

Особенно ярко выражены функциональные нарушения вегетативной нервной системы в виде гиперемии лица, потливости, лабильности пульса. Поражение ЦНС проявляется клинически симптомами интоксикации, а при тяжелом течении болезни – менингеальными симптомами, судорогами и явлениями энцефалопатии, обусловленными расстройствами гемодинамики. Страдает и периферическая нервная система. Бывают локальные гиперестезии и парестезии кожи, невралгии тройничного, межреберных и других нервов.

Период реконвалесценции продолжается 1 – 2 нед. и характеризуется наличием астено-вегетативного синдрома (повышенная утомляемость, раздражительность, нарушение сна, потливость, лабильность пульса), склонностью к осложнениям и обострению хронических заболеваний.

При легкой форме гриппа интоксикация выражена слабо. Температура тела субфебрильная, повышена не дольше 2 – 3 дней. В некоторых случаях в клинической картине доминируют симптомы поражения верхних дыхательных путей.

Форма средней тяжести является наиболее частым вариантом течения инфекции. Заболевание сопровождается отчетливо выраженной интоксикацией организма и симптомами поражения верхних дыхательных путей. Длительность лихорадочного периода составляет в среднем 4 – 5 дней.

Тяжелая форма гриппа характеризуется острейшим началом, высокой и более длительной лихорадкой с резко выраженной интоксикацией. Болезнь проявляется адинамией, головокружением, обморочным состоянием, бессонницей или сонливостью, анорексией, рвотой,

судорогами, потерей сознания, менингеальными симптомами, энцефалитическим синдромом, сердечно-сосудистыми нарушениями. Чаще встречаются геморрагические проявления. Как правило, наблюдаются осложнения со стороны органов дыхания, наиболее часто – вирусно-бактериальные пневмонии. Продолжительность заболевания во многом зависит от характера и течения возникших осложнений.

Молниеносная (гипертоксическая) форма гриппа, по мнению многих авторов, не является строго очерченным в клиническом отношении вариантом заболевания. В клинической картине доминируют тяжелейший нейротоксикоз с развитием отека головного мозга, сердечно-сосудистая недостаточность, дыхательная недостаточность (острый геморрагический отек легких, бронхиолит, стеноз гортани). Нередко наблюдается сочетание этих синдромов, так что выделить из них ведущие не представляется возможным. Отличительными особенностями данной формы являются крайняя тяжесть и быстротечность заболевания, часто заканчивающегося летально.

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.